



IGNORANTIA NOCET

Firdapse[®] (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
BioMarin Pharmaceutical Sp. z o.o.

Warszawa, 17.12.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 17 grudnia 2018 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.27.2018.AKa_JW.2. Pierwotnie analiza została zakończona 11 grudnia 2017 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji; ⊗ Podsumowanie i wnioski.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy BioMarin Pharmaceutical Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	15
2. Metodyka.....	15
3. Przegląd systematyczny	17
3.1. Źródła danych	17
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	18
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	18
3.3.1. Strategia wyszukiwania	18
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	19
3.3.3. Badania włączone	20
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	23
3.4.1. Strategia wyszukiwania	23
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	23
3.4.3. Badania włączone	26
3.5. Ocena jakości badań.....	30
3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	30
3.7. Włączone badania pierwotne	31
3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	31
3.7.2. Punkty końcowe	42

3.7.3. Ocena w skali GRADE	55
3.7.4. Ekstrakcja danych	56
3.7.5. Ocena jakości informacji	56
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	63
3.9. Ocena skuteczności amifamprydyny względem BSC	66
3.9.1. Jakość życia.....	67
3.9.2. Stopień zaawansowania objawów choroby	67
3.9.3. Amplituda CMAP.....	77
3.10. Ocena skuteczności – badania jednoramienne	80
3.10.1. Jakość życia.....	81
3.10.2. Stopień zaawansowania objawów choroby	83
3.10.3. Ocena funkcji układu autonomicznego	89
3.10.4. Amplituda CMAP.....	91
3.11. Ocena bezpieczeństwa amifamprydyny względem BSC	92
3.11.1. Działania niepożądane	94
3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	94
3.11.3. Zdarzenia niepożądane	95
3.12. Ocena bezpieczeństwa – badania jednoramienne	97
3.12.1. Zgony.....	98
3.12.2. Działania niepożądane	98
3.12.3. Zdarzenia niepożądane.....	99
3.13. Ocena wpływu przerwania terapii amifamprydyną (badanie <i>DAPPER</i>)	103

3.13.1. Ocena skuteczności	104
3.13.2. Ocena bezpieczeństwa	106
3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	108
3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	109
3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	110
3.15.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	113
4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa amifamprydyny względem 3,4-diaminopirydyny	115
5. Ograniczenia.....	116
6. Podsumowanie i wnioski końcowe	118
7. Dyskusja	122
8. Załączniki	127
8.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	127
8.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	129
8.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	130
8.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	131
8.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR).....	134
8.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	135
8.6.1. Badanie <i>LMS-002</i>	135
8.6.2. Badanie <i>Abenroth 2016</i>	138
8.6.3. Badanie <i>Mantegazza 2015</i>	141
8.6.4. Badanie <i>Harms 2012</i>	144
8.6.5. Badanie <i>Oh 2009</i>	146

8.6.6. Badanie <i>Wirtz 2009</i>	148
8.6.7. Badanie <i>Sanders 2000</i>	150
8.6.8. Badanie <i>Sanders 1993</i>	152
8.6.9. Badanie <i>McEvoy 1989</i>	154
8.6.10. Badanie <i>DAPPER</i>	156
8.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	160
8.8. Skale oceny jakości badań	161
8.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	169
8.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	170
9. Spis tabel	172
10. Spis rysunków	177
11. Bibliografia.....	178

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
3TUG	ang. <i>triple timed up-and-go</i> – test „wstań i idź” wykonany trzykrotnie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CD-LEMS	ang. <i>LEMS with Cancer Detected</i> – LEMS paranowotworowy/paraneoplastyczny
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CGI-I	ang. <i>Clinical Global Impression of Improvement</i> – skala ogólnej oceny poprawy objawów klinicznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMAP	ang. <i>compound muscle action potential</i> – amplituda złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DAP	amifamprydyna ¹ (fosforan 3,4-diaminopirydyny / 3,4-diaminopirydyna)
EEG	badanie elektroencefalograficzne
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EKG	badanie elektrokardiograficzne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions</i> – Kwestionariusz Oceny Jakości Życia EuroQoL-5D
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV ₁	ang. <i>forced expiratory volume in one second</i> – natężona, pierwszosekundowa objętość wydechowa
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – zakres międzykwartyłowy
IS	istotność statystyczna

¹ w ramach niniejszej analizy skrót DAP przyjęto zarówno dla fosforanu 3,4-diaminopirydyny jak również dla 3,4-diaminopirydyny w formie neufosforylowanej

Skrót	Rozwinięcie
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVIg	immunoglobuliny podawane dożylnie
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LEFS	ang. <i>Lower Extremity Functional Scale</i> – skala oceny funkcji kończyny dolnej
LEMS	ang. <i>Lambert-Eaton myasthenic syndrome</i> – zespół miasteniczny Lamberta-Eatona
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MRC	ang. <i>Medical Research Council score</i> – skala pomiaru oceny siły mięśniowej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCD-LEMS	ang. <i>LEMS with No Carcinoma Detected</i> – LEMS nieparanowotworowy
NDS	ang. <i>Neurologic-Disability Score</i> – skala oceny upośledzenia czynności nerwu
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
PEF	ang. <i>post-exercise facilitation</i> – zmniejszenie objawów choroby bezpośrednio po wysiłku fizycznym
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIR	pirydostygmina
PLC	placebo
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji

Skrót	Rozwinięcie
QMG	ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis score</i> – skala ilościowej oceny miastonii
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RNS	ang. <i>repetitive nerve stimulation</i> – skala pomiaru powtarzalnej stymulacji nerwów
SCLC	ang. <i>small-cell lung cancer</i> – drobnokomórkowy rak płuca
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SFEMG	ang. <i>single fibre electromyography</i> – elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego
SGL	ang. <i>Subject Global Impression score</i> – skala subiektywnej oceny ogólnych objawów klinicznych choroby
SS	ang. <i>subjective symptoms</i> – skala oceny objawów podmiotowych
T25FW	ang. <i>Timed 25-Foot Walk test</i> – test przejścia 25 stóp
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VGCC	ang. <i>Voltage-gated Calcium Channels</i> – kanały wapniowe zależne od potencjału
W-SAS	ang. <i>Weakness Self-Assessment Scale</i> – skala samodzielnej oceny osłabienia mięśni

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej jest przedstawienie porównania skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Firdapse® (amifamprydyna [DAP, fosforan 3,4-diaminopirydyny]) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS) z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIKI

Do analizy klinicznej włączono 2 opracowania wtórne odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, w których oceniano DAP we wnioskowanym wskazaniu. Włączone przeglądy obejmowały okres wyszukiwania baz informacji medycznej do 2010 roku, dlatego też uznano za zasadne odszukanie wszystkich badań pierwotnych pozwalających na pełną ocenę DAP względem przyjętego komparatora w leczeniu dorosłych chorych z LEMS.

Wybranymi komparatorami dla opiniowanej technologii medycznej są pozostałe leki stosowane w leczeniu chorych z LEMS, zaliczane jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC): w tym leki immunomodulujące (azatiopryna, metotreksat), glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon), immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg) oraz pirydostygmina (PIR).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych, do analizy klinicznej włączono:

- ⊕ 2 randomizowane badania z grupą kontrolną (RCT) porównujące DAP z BSC:
 - ⊗ badanie *LMS-002* (publikacja *Oh 2016*);
 - ⊗ badanie *Sanders 2000*;
- ⊕ 4 randomizowane badania typu *cross-over* porównujące DAP z BSC:
 - ⊗ badanie *Oh 2009*;

- ⊗ badanie *Wirtz 2009*;
- ⊗ badanie *Sanders 1993*;
- ⊗ badanie *McEvoy 1989*;
- ⊗ 1 badanie obserwacyjne, retrospektywne *Mantegazza 2015*, porównujące DAP z BSC;
- ⊗ 2 badania obserwacyjne jednoramienne dla DAP:
 - ⊗ badanie *Abenroth 2016*;
 - ⊗ badanie *Harms 2012*.

Ponadto, odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa amifamprydyny na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (włączono 2 publikacje):

- ⊗ *Charakterystykę Produktu Leczniczego Firdapse®*;
- ⊗ 1 wpis w *Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo w odpowiedzi na prośbę AOTMiT (zawartą w piśmie OT.4331.27.2018.AKa_JW.2), w ramach analizy przedstawiono również wyniki badania opublikowanego po dacie złożenia wniosku – badanie *DAPPER* (publikacja *Sanders 2018*). W badaniu *DAPPER* oceniano wpływ kilkudniowego przerwania terapii DAP w porównaniu z grupą otrzymującą DAP przez cały okres trwania badania.

Do analizy włączono badania, w których oceniano zarówno 3,4-diaminopirydynę w formie ufosforylowanej (lek Firdapse®), jak i nieufosforylowanej (substancją czynną leku Firdapse® jest 3,4-diaminopirydyna w formie ufosforylowanej). Uznano to podejście za właściwe, uwzględniając stanowisko EMA z 2009 roku, uznające równoważność obu postaci leków. W badaniu *LMS-002* oceniano amifamprydynę w postaci fosforanu, w badaniu *Mantegazza 2015* oceniano zarówno fosforan 3,4-diaminopirydyny jak i 3,4-diaminopirydynę, natomiast w pozostałych badaniach interwencją badaną stanowiła 3,4-diaminopirydyna. Wyniki zaprezentowano niezależnie od postaci pod jaką podawano amifamprydynę (przyjęto jeden wspólny skrót DAP dla obu postaci). Jedynie w badaniu *Mantegazza 2015* oznaczono w analizie, które wyniki dotyczą 3,4-diaminopirydyny, a które leku w postaci fosforanu.

Okres obserwacji dla porównania grup między sobą w badaniach eksperymentalnych był stosunkowo krótki (1-14 dni), jednakże z uwagi na mechanizm działania leku, wpływający

objawowo na układ nerwowy jedynie przez kilka godzin po podaniu, można uznać, iż taki okres obserwacji jest wystarczający do wnioskowania o skuteczności DAP. Niemniej jednak w ramach analizy wyniki uzupełniono również o dane pochodzące z jednoramiennych przedłużeń tych badań oraz z badań jednoramiennych.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie oceny badań eksperymentalnych stwierdzono, iż **DAP jest skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu chorych z LEMS i wykazuje istotnie wyższą skuteczność względem stosowanego samodzielnie BSC.**

Istotną statystycznie przewagę amifamprydyny względem grupy kontrolnej raportowano w odniesieniu do:

- ⊗ redukcji częstości występowania objawów – częstość występowania zmniejszenia nasilenia objawów;
- ⊗ wyniku w skali ilościowej oceny miastonii (QMG ang. *Quantitative Myasthenia Gravis score*) – zmniejszenia wyniku w skali QMG względem wartości początkowych, istotna poprawa wyniku jako redukcja o co najmniej 2 punkty;
- ⊗ wyniku w pozostałych skalach oceniających objawy LEMS: skala SGI, CGI-I, NDS, SS, MRC, klasyfikacja nasilenia stopnia objawów LEMS;
- ⊗ zwiększenia izometrycznej siły mięśni;
- ⊗ zmian amplitudy CMAP – wartości spoczynkowej amplitudy CMAP (zmiany spoczynkowej amplitudy CMAP względem wartości początkowych w grupie DAP były istotne klinicznie), dekrement miasteniczny.

Wyniki pochodzące z badania obserwacyjnego z uwagi na zidentyfikowane ograniczenia należy interpretować z dużą ostrożnością. W ramach tego badania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą DAP a BSC, w żadnym z ocenianych punktów końcowych. Z uwagi na brak możliwości oceny stanu zdrowia chorych sprzed rozpoczęcia leczenia, brak informacji na temat czasu trwania leczenia oraz wysokie prawdopodobieństwo stosowania we wszystkich grupach zarówno leków z grupy BSC jak i DAP, niemożliwe było porównanie wyników uzyskanych w badaniach eksperymentalnych względem praktyki klinicznej ocenianej w badaniu obserwacyjnym.

Wyniki badań jednoramiennych i pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną świadczą o znaczącym wpływie amifamprydyny na osiągnięciu poprawy w ocenie nasilenia objawów chorobowych. Dłuższy czas stosowania DAP u chorych skutkowało

stopniową poprawą występowania istotnego zmniejszenia nasilenia objawów – 88% chorych po 6 miesiącach vs 58% chorych po 6 dniach stosowania leku. Leczenie amifamprydyną prowadziło do istotnej klinicznie redukcji nasilenia objawów u 70% chorych (okres obserwacji wynosił 7 dni), czy też do zmniejszenia niepełnosprawności wg oceny w skali NDS (okres obserwacji wynosił 8 dni). Wykazano również, iż amifamprydyna działa korzystnie na poprawę funkcji układu autonomicznego oraz na zmianę amplitudy CMAP w kierunku wartości prawidłowych.

Bezpieczeństwo

Analiza częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych wskazuje na **brak istotnych statystycznie różnic w ocenie profilu bezpieczeństwa między chorymi otrzymującymi DAP a BSC**.

W badaniach porównujących DAP z komparatorem, zdarzenia niepożądane obserwowano u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych: 18,8% w grupie badanej oraz 27,3% w grupie kontrolnej w czasie 7-dniowego okresu obserwacji. U chorych otrzymujących amifamprydynę w tym okresie obserwacji nie raportowano żadnego działania niepożądanego oraz ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

W dłuższym horyzoncie czasowym u chorych leczonych DAP, stwierdzono 1 zgon w wyniku SCLC oraz występowanie działań niepożądanych tj. mrowienie ust oraz parestezje palców, których częstość była nieco wyższa po 6 miesiącach terapii w porównaniu z 6-dniowym czasem leczenia (36% vs 29%). Jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wymieniano: parestezje w jamie ustnej lub kończyn (33,3-83,3%), parestezje w jamie ustnej (39,6%), parestezje kończyn (34,0%), uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu (41,7%) oraz bezsenność (25,0%). Objawy parestezji ustępowały najczęściej w krótkim czasie po podaniu leku.

Ocena wpływu przerwania terapii DAP

Na podstawie badania *DAPPER* jednoznacznie stwierdzić można, iż redukcja dawkowania i przerwanie terapii DAP prowadzi w krótkim czasie do znaczącego nasilenia objawów choroby, szczególnie w ocenie siły mięśniowej. Istotne klinicznie nasilenie objawów choroby wg wyniku testu 3TUG wystąpiło w krótkim czasie u większości chorych, u których zastosowano redukcję dawki DAP (72%). Zmian tych nie stwierdzono w grupie chorych kontynuujących terapię. Niekorzystny wpływ przerwania terapii DAP raportowano również na podstawie wyników pomiaru amplitudy CMAP oraz zmiany wyniku skali LEFS. Ponadto

w badaniu uznano dobrą tolerancję na DAP podawaną w dobowych dawkach od 30 do 100 mg.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

[REDACTED]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W informacjach dla amifamprydyny odnalezionych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Firdapse®* oraz w bazie *ADRReports* podkreśla się szczególną uwagę na potencjalne działanie tego leku na serce oraz zwiększone ryzyko występowania napadów drgawkowych. Jest to związane z mechanizmem działania leku polegającym na zwiększaniu przewodności nerwowo-mięśniowego.

WNIOSKI

Analiza skuteczności amifamprydyny względem BSC wykazała **znamienną przewagę DAP dla kluczowych efektów zdrowotnych**. Co więcej uzupełniające dane na temat skuteczności leku jednoznacznie wskazują na **korzyści ze stosowania DAP w dłuższym (kilkumiesięcznym) horyzoncie czasowym**.

Zespół miastenicznym Lamberta-Eatona zalicza się do chorób rzadkich, a amifamprydyna, jako lek stosowany od wielu lat (w 2002 roku otrzymała status leku sierocego), jest uznawana jako jedyna terapia nakierowana na leczenie chorych z LEMS. Brak finansowania tego leku skutkuje obecnością niezaspokojonych potrzeb w dostępności skutecznej metody leczenia LEMS w Polsce.

Biorąc pod uwagę wszystkie uzyskane wyniki należy wnioskować, iż amifamprydyna jest lekiem skutecznym o korzystnym profilu bezpieczeństwa i zasadnym jest stosowanie leku Firdapse® w praktyce klinicznej w terapii LEMS u dorosłych chorych w ramach proponowanego programu lekowego (projekt programu został dołączony do wniosku refundacyjnego).

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [14] celem analizy klinicznej dla leku Firdapse® (amifamprydyna [DAP, fosforan 3,4-diaminopirydyny]) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;

- ⊗ metodyki badań;

- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [10], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa amifamprydyny przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2 i 3.4.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (zespół miasteniczny Lamberta-Eatona) oraz interwencji badanej (amifamprydyna, Firdapse®). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL (ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library)).

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 8.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 8.3.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne³ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

³ przeglądy spełniające kryteria Cook [1]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS).	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chore dzieci.
Interwencja	Amifamprydyna podawana doustnie w dawce od 15 mg/dobę do maksymalnie 60-80 mg/dobę (dozwolone zwiększanie o 5 mg co 4-5 dni) – zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Firdapse®</i> . Komentarz (1): Amifamprydynę należy przyjmować w dawkach podzielonych: 3 lub 4 razy na dobę. Dawka pojedyncza nie powinna być większa niż 20 mg. Komentarz (2): Do analizy włączano również badania, w których podawano chorym 3,4-diaminopirydynę w formie nieufosforylowanej (substancja czynna leku Firdapse®) ⁴ . Podejście to uznano za właściwe na podstawie stanowiska EMA z 2009 roku, w którym biodostępność 3,4-diaminopirydyny oraz fosforanu 3,4-diaminopirydyny, na podstawie badań biorównoważności, uznano za podobną [3]. Komentarz (3): Chorzy w badaniach oprócz DAP mogli otrzymywać równolegle inne leki zaliczane do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. <i>best supportive care</i>).	Inna niż wyżej wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 153 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono 1 publikację.

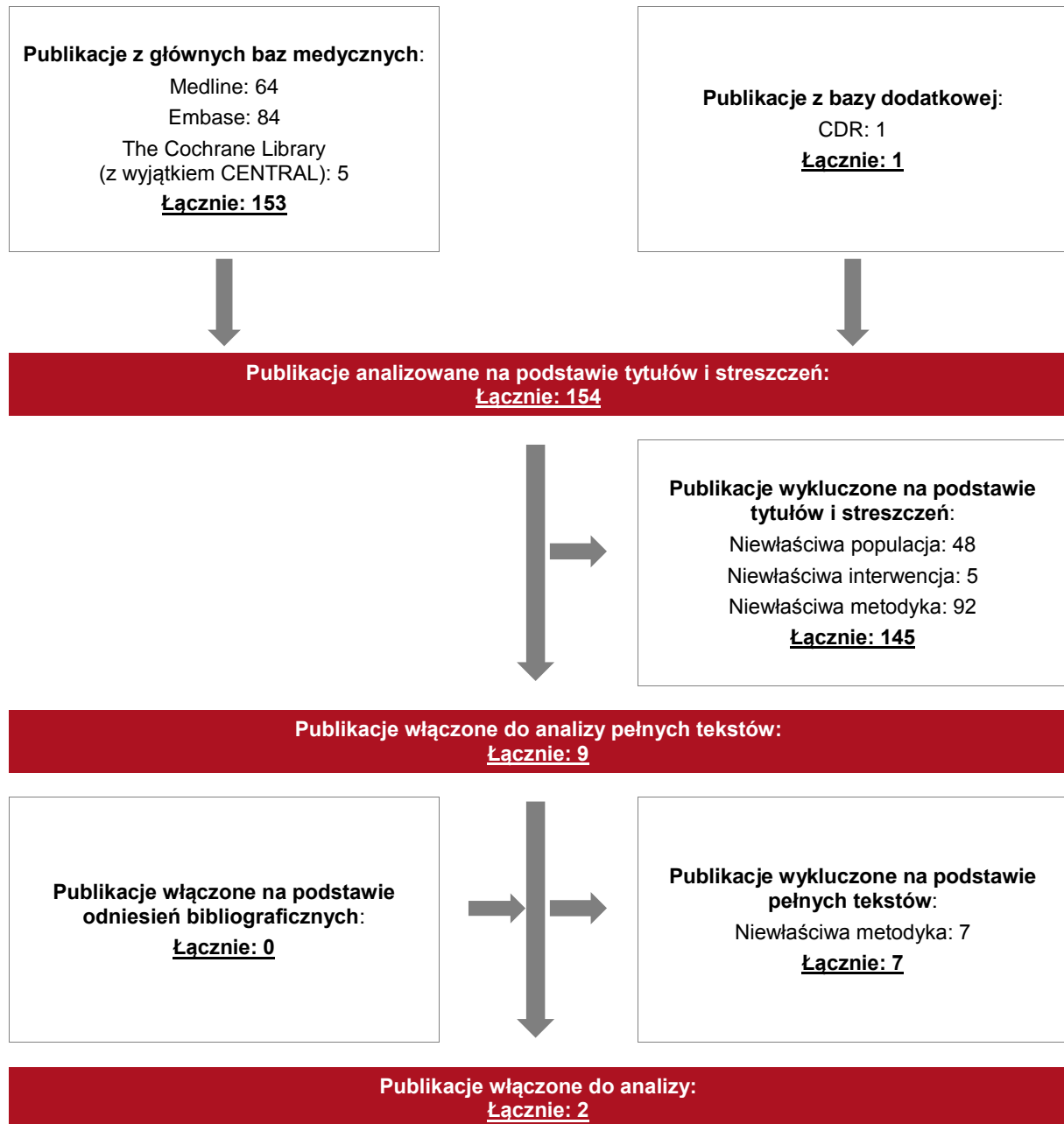
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Keogh 2011* [19] oraz *Quartel 2010* [20]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.6, a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 8.4. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji

⁴ W ramach niniejszej analizy skrót DAP przyjęto zarówno dla fosforanu 3,4-diaminopirydyny jak również dla 3,4-diaminopirydyny w formie nieufosforylowanej

i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż przeglądy te najprawdopodobniej nie uwzględniają wszystkich aktualnie dostępnych publikacji dla amifamprydyny (przeglądy opublikowane w 2010 oraz 2011 roku).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 1) [12]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.6.10.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla amifamprydyny w leczeniu chorych z LEMS, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami, dla których nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich, a także wszystkich dostępnych badań klinicznych dla interwencji badanej.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 8.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 8.3.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS).	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chore dzieci.
Interwencja	<p>Amifamprydyna (fosforan 3,4-diaminopirydyny) podawana doustnie w dawce od 15 mg/dobę do maksymalnie 60-80 mg/dobę (dozwolone zwiększanie o 5 mg co 4-5 dni) – zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Firdapse®</i>.</p> <p>Komentarz (1): Amifamprydynę należy przyjmować w dawkach podzielonych: 3 lub 4 razy na dobę. Dawka pojedyncza nie powinna być większa niż 20 mg.</p> <p>Komentarz (2): Do analizy włączano również badania, w których podawano chorym 3,4-diaminopirydynę w formie nieufosforylowanej (substancja czynna leku Firdapse®). Podejście to uznano za właściwe na podstawie stanowiska EMA z 2009 roku, w którym biodostępność 3,4-diaminopirydyny oraz fosforanu 3,4-diaminopirydyny, na podstawie badań biorównoważności, uznano za podobną [3].</p> <p>Komentarz (3): Chorzy w badaniach oprócz DAP mogli otrzymywać równolegle inne leki zaliczane do BSC.</p>	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory	<p>BSC, w ramach którego mogą być stosowane takie leki jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon); ⊗ leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat); ⊗ IVIg (immunoglobuliny podawane dożylnie); ⊗ pirydostygmina (PIR). <p>Dawkowanie zgodnie z zalecanym w <i>Charakterystyce Produktów Leczniczych</i>.</p>	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia (np. kwestionariusz EQ-5D – ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions</i> – Kwestionariusz Oceny Jakości Życia EuroQoL-5D); ⊗ ocena zaawansowania objawów choroby (np. skala ilościowej oceny miastonii (QMG, ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis score</i>), SGI (ang. <i>Subject Global Impression score</i> – skala subiektywnej oceny ogólnych objawów klinicznych choroby); ⊗ pomiar amplitudy CMAP (ang. <i>compound muscle action potential</i> – amplituda złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu); ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania eksperymentalne typu <i>cross-over</i> (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Komentarz: Badania typu <i>cross-over</i> , w których bierze udział jedna grupa chorych nie stanowi ograniczenia w ocenie amifamprydyny. Lek ten charakteryzuje się działaniem krótkotrwałym oraz posiada krótki okres półtrwania: według raportu wydanego przez EMA w 2009 roku – około 20 do 120 minut, a jak podano w <i>ChPL Firdapse®</i> – około 2,5 godziny [3, 23].	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). Komentarz (1): Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora. Komentarz (2): Włączano badania jednoramienne, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych.	
	Publikacje pełnotekstowe.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
		Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, uzupełniające w stosunku do publikacji pełnotekstowych tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ ocena zaawansowania objawów choroby (np. skala QMG, SGI); ⊗ pomiar amplitudy CMAP; 	Niezgodne z założonymi

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	⊕ profil bezpieczeństwa.	
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 165 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 310 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 12 publikacji.

Do analizy włączono 6 badań eksperymentalnych porównujących DAP z komparatorem:

- ⊕ 2 badania randomizowane z grupą kontrolną (RCT, ang. *randomized controlled trial*):
 - ⊕ badanie *LMS-002* (publikacja *Oh 2016* [29]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo fosforanu 3,4-diaminopirydyny z BSC;
 - ⊕ badanie *Sanders 2000* [32], porównujące skuteczność i bezpieczeństwo 3,4-diaminopirydyny z BSC;

- ⊗ 4 badania typu *cross-over* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo 3,4-diaminopirydyny z BSC:
 - ⊗ badanie *Oh 2009* [28];
 - ⊗ badanie *Wirtz 2009* [33];
 - ⊗ badanie *Sanders 1993* [30];
 - ⊗ badanie *McEvoy 1989* [27].

W powyższych badaniach etap randomizowany trwał od kilku do kilkunastu dni, co jest podyktowane krótkotrwałym działaniem substancji czynnej (DAP). Dlatego też w celu uzupełnienia wyników przedstawiono również dane z powyższych badań dotyczące oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania DAP u chorych dla dłuższego okresu obserwacji. Jest to szczególnie istotne w ocenie profilu bezpieczeństwa leku.

Odnaleziono również 1 badanie obserwacyjne z grupą kontrolną – badanie *Mantegazza 2015* [26], na podstawie którego możliwe było przeprowadzenie oceny efektywności i bezpieczeństwa praktycznego DAP u chorych z LEMS. Z badania tego uwzględniono dane dla 3 z 4 grup chorych: 2 grup przyjmujących amifamprydynę (chorym w jednej z grup podawano 3,4-diaminopirydynę, natomiast w drugiej podawano fosforan 3,4-diaminopirydyny (lek Firdapse®) oraz grupy otrzymujących BSC (grupa kontrolna). Czwartą grupę stanowili chorzy stosujący terapię LEMS, której rodzaj nie był znany w momencie kwalifikacji do badania.

Dodatkowo włączono 2 badania obserwacyjne jednoramienne: *Abenroth 2016* [21] oraz *Harms 2012* [25], dotyczące oceny skuteczności amifamprydyny u chorych z LEMS.

Co więcej, odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊗ 1 publikację EMA – *Charakterystyka Produktu Leczniczego Firdapse®* [4];
- ⊗ 1 wpis w bazie ADRReports [24].

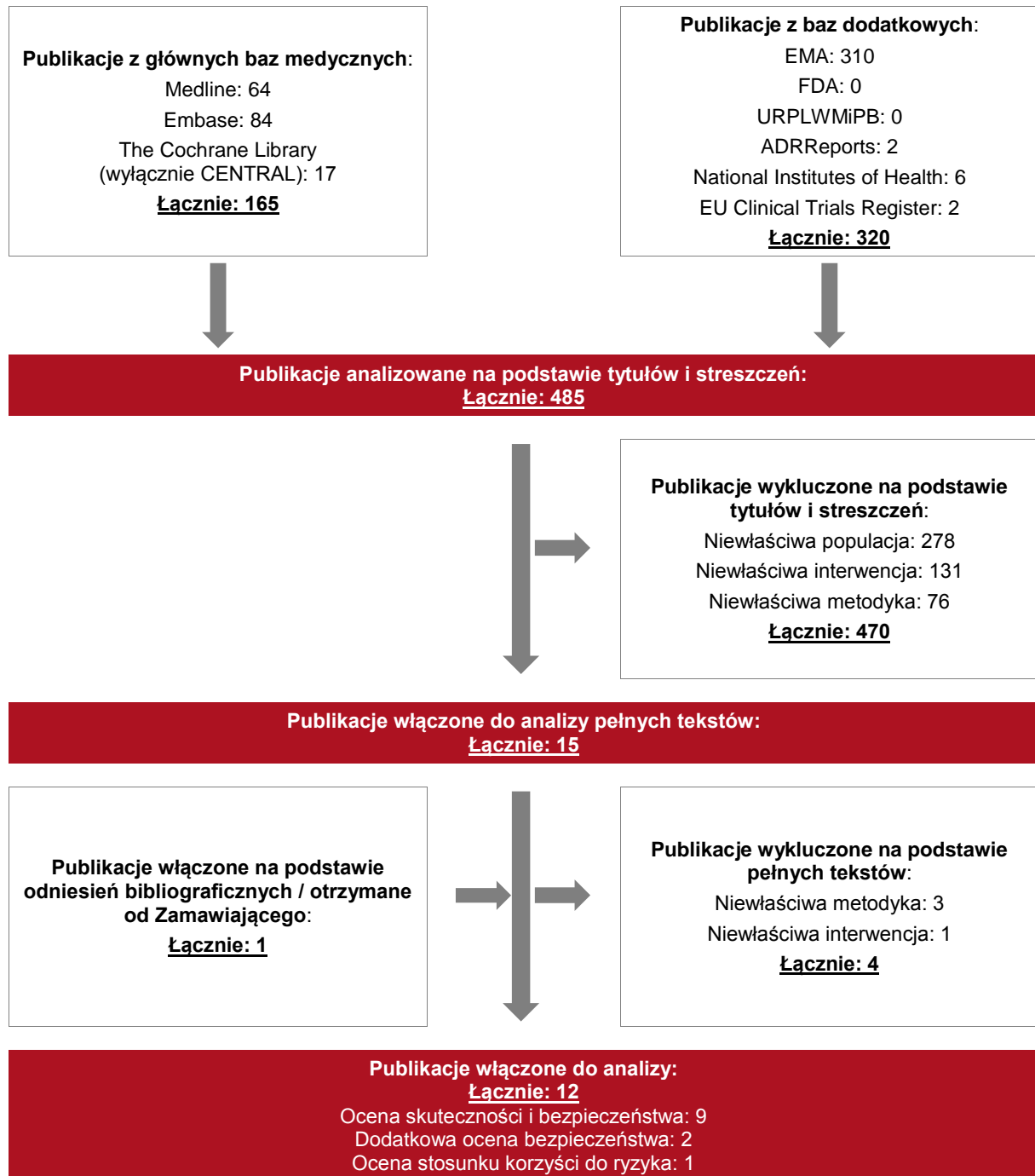


W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 publikacje opisujące trwające badania kliniczne dla DAP w populacji dorosłych chorych z LEMS. Pierwsze z badań obejmuje chorych leczonych DAP, którzy następnie zostali podzieleni na grupę osób kontynuujących terapię oraz grupę otrzymujących PLC. Celem tego badania jest ocena efektów terapeutycznych po zaprzestaniu stosowania DAP. Drugie z odnalezionych badań zostało zaprojektowane w celu zapewnienia dostępności amifamprydyny chorym w Stanach Zjednoczonych, do momentu dopuszczenia do obrotu tego leku. Dodatkowo badanie to posłuży do oceny długookresowego stosowania DAP.

Ponadto w odpowiedzi na prośbę AOTMiT (zawartą w piśmie OT.4331.27.2018.AKa_JW.2), w ramach analizy przedstawiono również wyniki badania opublikowanego po dacie złożenia wniosku – badanie *DAPPER* (publikacja Sanders 2018 [31]). W badaniu *DAPPER* oceniano wpływ kilkudniowego przerwania terapii DAP w porównaniu z grupą otrzymującą DAP przez cały okres trwania badania. Wyniki badania zostały omówione w osobnym rozdziale 3.13. Natomiast pełną charakterystykę badania zaprezentowano w rozdziale 8.6.10.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.6.10.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



3.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [1]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [15]. W załączniku 8.8 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 70 i Tabela 71).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [8]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) [17], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [13]. W załączniku 8.8 przedstawiono wzory skali (Tabela 72, Tabela 73, Tabela 74).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [7]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 8.8 (Tabela 76).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [6] (Tabela 75 w załączniku 8.8).

3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Keogh 2011* oraz *Quartel 2010*.

Jeden z odnalezionych przeglądów spełniał 5 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook (publikacja *Keogh 2011*), natomiast publikacja *Quartel 2010*, z uwagi na brak przedstawienia krytycznej oceny badań włączonych do przeglądu uzyskała 4 na 5 możliwych punktów w tej skali. Przegląd *Keogh 2011* został zakwalifikowany do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, natomiast przegląd *Quartel 2010* został zaklasyfikowany do kategorii IB. Jakość przeglądów oceniono w skali AMSTAR

na umiarkowaną (8/11 punktów – przegląd *Keogh 2011*) oraz na niską (2/11 punktów – przegląd *Quartel 2010* – w publikacji tej nie przedstawiono listy badań włączonych i wykluczonych oraz nie przedstawiono oceny jakości badań włączonych. Ponadto publikacja ta zawierała ograniczone informacje odnoszące się do opisu metodyki przeprowadzenia tego przeglądu).

Cel odnalezionych przeglądów był zbliżony i dotyczył oceny skuteczności terapii (w tym także DAP) stosowanych w leczeniu chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona. W przeglądach tych wskazuje się na skuteczność DAP oraz jego potencjał terapeutyczny w populacji docelowej, jak również korzystny profil bezpieczeństwa tego leku. Terapia DAP wpływa na zwiększenie siły mięśni oraz amplitudy CMAP. Może być również skuteczna w zmniejszaniu autonomicznych dysfunkcji wynikających z LEMS.

Przedstawiona w publikacji *Keogh 2011* metaanaliza pierwszorzędowego punktu końcowego (wynik w skali QMG), wykonana na podstawie 2 badań (*Oh 2009* oraz *Sanders 2000*), wykazała istotną statystycznie przewagę obniżenia wyniku względem wartości początkowych w tej skali w grupie DAP względem PLC (MD: -2,44; 95% CI: -3,65; -1,22).

Podsumowując, analiza wyników badań zawartych w przeglądach systematycznych wykazała, że terapia DAP jest skuteczna w leczeniu objawowym chorych z LEMS i jest zalecana jako terapia z wyboru. Stosowanie DAP wykazuje pozytywny stosunek korzyści do ryzyka i jest skuteczniejsze w leczeniu objawowym LEMS niż stosowanie PLC lub leków uznawanych jako leczenie wspomagające. Natomiast ewentualny korzystny efekt wynikający ze stosowania innych podawanych terapii (IVIg, lecznicza wymiana osocza, podawanie sterydów oraz leków immunosupresyjnych) powinien być potwierdzony na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych.

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 8.4 i 8.5.

3.7. Włączone badania pierwotne

3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono 9 badań pierwotnych: sześć badań eksperymentalnych (*LMS-002* (publikacja *Oh 2016*), *Oh 2009*, *Wirtz 2009*, *Sanders 2000*, *Sanders 1993*, *McEvoy 1989*)

oraz trzy badania obserwacyjne (badania: *Abenroth 2016*, *Mantegazza 2015* oraz *Harms 2012*).

Do analizy włączono badania, w których oceniano zarówno 3,4-diaminopirydynę w formie ufosforylowanej (lek Firdapse®) jak i nieufosforylowanej (substancja czynna leku Firdapse®). W badaniu *LMS-002* oceniano amifamprydynę w postaci fosforanu, w badaniu *Mantegazza 2015* oceniano zarówno fosforan 3,4-diaminopirydyny jak i 3,4-diaminopirydynę, natomiast w pozostałych badaniach interwencję badaną stanowiła 3,4-diaminopirydyna. Wyniki zaprezentowano niezależnie od postaci pod jaką podawano amifamprydynę (przyjęto jeden wspólny skrót DAP dla obu postaci), biorąc pod uwagę stanowisko EMA z 2009 roku, uznające równoważność obu postaci leków [3]. Jedynie w badaniu *Mantegazza 2015* oznaczono, które wyniki dotyczą 3,4-diaminopirydyny, a które leku w postaci fosforanu.

Badania eksperymentalne:

Do analizy włączono dwa randomizowane badania z grupą kontrolną (badania *LMS-002* oraz *Sanders 2000*). Natomiast pozostałe 4 badania (*Oh 2009*, *Wirtz 2009*, *Sanders 1993*, *McEvoy 1989*) były badaniami typu *cross-over*, polegającymi na naprzemiennym podawaniu porównywanych interwencji jednej grupie chorych (w trakcie badań następuje zamiana terapii). Wszystkie badania były podwójnie zaślepienie, a przydział do grup następował losowo. Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich badaniach eksperymentalnych miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono w skali Jadad na 2 z 5 możliwych punktów (*Sanders 1993* – brak opisu utraty chorych z badania, sposobu randomizacji oraz sposobu zaślepienia), 3/5 punktów (*McEvoy 1989* – brak opisu sposobu randomizacji i zaślepienia), 4/5 punktów (badanie *LMS-002* – brak dokładnego opisu randomizacji, *Oh 2009* – brak opisu metody zaślepienia, *Wirtz 2009* – brak opisu metody zaślepienia), oraz na 5/5 punktów (badanie *Sanders 2000*).

We wszystkich badaniach eksperymentalnych uczestniczyli dorośli chorzy z rozpoznaniem LEMS. Liczebność populacji w badaniu *Sanders 2000* wynosiła 26 chorych (12 chorych w grupie DAP oraz 14 chorych w grupie BSC), natomiast w badaniu *LMS-002* wzięło udział ogółem 91 chorych (w I etapie badania 53 chorych, natomiast w randomizowanym etapie badania: 16 chorych w grupie DAP oraz 22 chorych w grupie kontrolnej). W badaniach eksperymentalnych typu *cross-over* liczebność populacji była niewielka i wynosiła od 8 (*Oh 2009*) do 10 chorych z LEMS w badaniu *Sanders 1993*. Większość analizowanych badań

eksperymentalnych (*Oh 2009, Wirtz 2009, Sanders 2000, Sanders 1993, McEvoy 1989*) była jednoośrodkowa, wyjątek stanowiło badanie *LMS-002*, które było przeprowadzone w 18 ośrodkach (w tym w Polsce).

W badaniu *LMS-002* chorzy otrzymywali fosforan 3,4-amifamprydyny (Firdapse®) 3-4 razy na dobę, a minimalna dawka wynosiła 30 mg. W badaniu *Sanders 2000* chorzy otrzymywali przez 6 dni 3,4-diaminopirydynę w dawce 20 mg trzy razy na dobę oraz analogicznie podawane placebo w grupie kontrolnej. W badaniu *Sanders 1993* chorzy otrzymywali 3,4-diaminopirydynę w dawce od 15 do 50 mg na dobę bądź placebo przez okres 7 dni, po czym następowała zamiana terapii pomiędzy grupami na kolejne 7 dni. Główny etap badania *McEvoy 1989* trwał krócej – DAP była podawana chorym w większej dawce, wynoszącej do 100 mg na dobę przez 3 dni, po których następowała zamiana terapii na kolejne 3 dni. Z kolei w badaniu *Oh 2009* chorzy otrzymywali odpowiednio 3,4-diaminopirydynę bądź placebo przez 3 lub 8 dni, po czym następowała zamiana terapii pomiędzy grupami. Badanie *Wirtz 2009* różniło się od powyższych badań sposobem podania DAP. Chorzy byli hospitalizowani przez 2 dni, w trakcie których 3,4-diaminopirydyna była podawana 2 razy dziennie w dawce 10 mg w postaci 60-minutowych wlewów.

We wszystkich opisywanych badaniach stosowano leczenie wspomagające (BSC). Najczęściej stosowaną terapią wspomagającą było zastosowanie pirydostygminy – stosowano ją we wszystkich analizowanych badaniach eksperymentalnych. Oprócz pirydostygminy stosowano także [REDACTED] prednizon i chlorowoderek guanidyny (*badanie Oh 2009*), atropinę (*Wirtz 2009*) oraz nikotynamid (*Sanders 1993*). W badaniu *LMS-002* u wszystkich chorych otrzymujących terapię wspomagającą konieczne było zachowanie stabilnych dawek tego leczenia przez cały okres trwania badania.

Okresy obserwacji w badaniach były zróżnicowane. Najkrótszy wynosił 2 dni (badanie *Wirtz 2009*), natomiast najdłuższy wynosił do 2 lat (badanie *LMS-002*). W badaniu *Oh 2009* okres *follow-up* określono jako czas konieczny do uzyskania poprawy stanu zdrowia chorego, bądź do rezygnacji z przyjmowania DAP lub do śmierci chorego. Także w pozostałych badaniach po zakończeniu etapu randomizowanego chorzy byli obserwowani w etapie przedłużonym badania (w celu długoterminowej oceny bezpieczeństwa), który trwał 6 miesięcy w badaniu *Sanders 2000*, 22 miesiące w badaniu *Sanders 1993* oraz 21 miesięcy w badaniu *McEvoy 1989*.

Badania obserwacyjne:

W celu praktycznej oceny interwencji badanej względem komparatora, do analizy włączono badanie *Mantegazza 2015*. W analizie badania *Mantegazza 2015*, z uwagi na kryterium interwencji oraz komparatora, uwzględniono dane wyłącznie z ramion DAP (lek Firdapse®), 3,4-DAP (substancja czynna leku Firdapse®) oraz BSC (w badaniu oceniano również czwartą grupę obejmującą chorych stosujących terapię LEMS, której rodzaj był nieznany w momencie kwalifikacji do badania). Badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IVA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, natomiast wiarygodność publikacji oceniono przy wykorzystaniu skali NOS dla badań kohortowych i przyznano 2 gwiazdki w kategorii dobór próby, 1 gwiazdkę w kategorii porównywalność oraz 2 gwiazdki w kategorii punkt końcowy. W badaniu porównywano terapię LEMS przy wykorzystaniu produktu leczniczego Firdapse® (fosforan 3,4-diaminopirydyny) bądź 3,4-diaminopirydyny w postaci nieufosforylowanej, z BSC, m.in. azatiopryną, cyklofosfamidem, prednizonem czy dożylnymi immunoglobulinami. Chorzy otrzymywali fosforan 3,4-diaminopirydyny w dawce 10-80 mg na dobę, a 3,4-diaminopirydynę w dawce 20-90 mg na dobę.

Do analizy włączono również jednoramienne, retrospektywne badania *Abenroth 2016* oraz *Harms 2012*, dotyczące stosowania 3,4-diaminopirydyny w leczeniu chorych z LEMS. Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność obu publikacji oceniono za pomocą skali NICE na 5 z 8 możliwych do uzyskania punktów (w publikacji *Abenroth 2016* odjęto punkty za brak informacji o liczbie ośrodków, brak informacji czy chorzy byli kolejno włączani do badania oraz brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy chorych, natomiast w publikacji *Harms 2012* za brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, brak informacji czy chorzy byli kolejno włączani do badania oraz brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy chorych).

We wszystkich opisywanych badaniach obserwacyjnych uczestniczyli dorośli chorzy z rozpoznaniem LEMS. Liczebność populacji w badaniu *Harms 2012* wynosiła 12 chorych, natomiast w badaniu *Mantegazza 2015* brało udział 69 chorych, z czego 61 chorych uwzględniono w niniejszej analizie (30 chorych należało do grupy DAP, 15 do 3,4-DAP, natomiast 16 do grupy BSC). W badaniu *Abenroth 2016* włączono 48 chorych z potwierdzonym rozpoznaniem LEMS, z których wyniki analizowano jedynie dla 18 (37,5%) chorych otrzymujących DAP. W badaniu *Harms 2012* maksymalną stosowaną dawką 3,4-diaminopirydyny była dawka 80 mg na dobę. W grupie DAP 50% chorych otrzymywało

leczenie wspomagające w postaci pirydostygminy, kortykosteroidów oraz IVIg. W badaniu *Mantegazza 2015* maksymalna dawka DAP wynosiła 90 mg na dobę. Okres obserwacji w badaniu *Mantegazza 2015* wynosił od 2 dni do 14,8 lat dla grupy DAP, natomiast nie odnaleziono informacji dotyczącej czasu obserwacji pozostałych grup w tym badaniu jak również dla grupy chorych w badaniu *Harms 2012*. W badaniu *Abenroth 2016* nie podano informacji na temat dawkowania DAP, a także czasu trwania leczenia tej grupy chorych. Wiadomo natomiast, iż większość z wszystkich chorych z LEMS otrzymywało leczenie wspomagające, tj. pirydostygmine (72,9%), kortykosteroidy (35,4%) czy immunoglobuliny (27,1%).

Badanie *Harms 2012* było prowadzone w 2 ośrodkach, badanie *Mantegazza 2015* – w 29 ośrodkach. Nie odnaleziono informacji na temat liczby ośrodków biorących udział w badaniu *Abenroth 2016*.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 8.5).

Tabela 3.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
LMS-002 (Oh 2016)	Badanie eksperymentalne, III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala Jadad: 4/5 (brak dokładnego opisu randomizacji)	<u>Etap I:</u> do 91. dnia badania; <u>etap II:</u> 7 dni; <u>etap III:</u> 7 dni; <u>etap IV (follow-up):</u> do 2 lat.*	Dorośli chorzy z LEMS	<u>Grupa badana:</u> I etap: N=53 II i III etap: N=16 <u>Grupa kontrolna:</u> II i III etap: N=22	<p><u>I etap:</u></p> <p>Fosforan 3,4-diaminopirydyny w dawce 15-80 mg, 3-4 razy/dobę. W przypadku chorych uprzednio nieleczonych: dawkę zwiększano o 5-10 mg co 4-5 dni, aż do osiągnięcia optymalnej dawki 80 mg na dobę:</p> <p><u>II i III etap:</u></p> <p>Fosforan 3,4-diaminopirydyny w dawce co najmniej 30 mg, 3-4 razy/dobę.</p>	Placebo – liczba tabletek PLC była dostosowana indywidualnie do liczby tabletek zawierających substancję aktywną na początku badania.
						<p>[REDACTED]</p> <p>Dodatkowo u 27 chorych stosowano leki dodatkowe (inne niż BSC), w tym leki skierowane na leczenie zaburzeń kwasowych oraz suplementy mineralno-witaminowe. U wszystkich chorych otrzymujących terapię wspomagającą konieczne było zachowanie stabilnych dawek tego leczenia przez cały okres trwania badania.</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Abenroth 2016</i>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, przekrojowe, opisowe; klasyfikacja AOTMiT: IVC; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 5/8	<u>Okres zbierania danych:</u> 1.10.1999 r. – 30.09.2013 r. (nie podano długości trwania czasu leczenia)	Dorośli chorzy z LEMS	<u>Grupa badana:</u> N=18 (chorzy z LEMS otrzymujący DAP)	3,4-diaminopirydyna podawana 18 (37,5%) chorym. Nie podano informacji na temat dawkowania DAP. Ponieważ w czasie trwania badania, DAP nie był dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych, stosowany był wyłącznie u chorych w ramach badań klinicznych nowych leków. Leczenie wspomagające: Spośród 48 chorych z potwierdzonym rozpoznaniem LEMS leczenie wspomagające otrzymywało: pirydostygminę – 35 (72,9%), kortykosteroidy – 17 (35,4%), immunoglobuliny i.v. – 13 (27,1%), plazmaferezę – 6 (12,5%), inne leczenie immunosupresyjne (mykofenolan, azatiopryna, rytuksymab) – 5 (10,4%). 3 (6,3%) chorych otrzymywało wyłącznie leczenie przeciwnowotworowe, w przypadku 2 (4,2%) chorych nie udokumentowano rodzaju stosowanej terapii, a u 2 (4,2%) chorych nie zastosowano żadnej terapii.	n/d
<i>Mantegazza 2015**</i>	Obserwacyjne (rejestr), wielośrodkowe, międzynarodowe; klasyfikacja AOTMiT: IVA	Skala NOS: Dobór próby: **; Porównywalność: *; Punkt końcowy: **.	<u>Grupa DAP:</u> od 2 dni do 14,8 lat	Dorośli chorzy z LEMS	<u>Grupa badana:</u> DAP: N=30 3,4-DAP: N=15 <u>Grupa</u>	<u>Grupa DAP:</u> Fosforan 3,4-diaminopirydyny w dawce 10-80 mg na dobę <u>Grupa 3,4-DAP:</u> 3,4-diaminopirydyna w dawce 20-90 mg na dobę	<u>BSC:</u> prednizon (62,5%), parasymptomimetyki (37,5%), IVIg (31,3%), azatiopryna (25%), cyklofosamid (12,5%),

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowanej hipotezy: n/d				<u>kontrolna:</u> BSC: N=16	<p>Leczenie wspomagające:</p> <p><u>Grupa DAP:</u> parasympatomimetyki (36,7%), prednizon (26,7%), azatiopryna (20,0%), IVIg (10%), cyklosporyna A (6,7%), mykofenolan mofetylu (3,3%)</p> <p><u>Grupa 3,4-DAP:</u> parasympatomimetyki (33,3%), azatiopryna (13,3%), mykofenolan mofetylu (13,3%), IVIg (13,3%), prednizon (6,7%), metyloprednizolon (6,7%)</p> <p>Leczenie w postaci monoterapii: DAP (17,4%), 3,4-DAP (13%), pirydostygmina (2,9%), prednizon (2,9%), immunoglobuliny (1,4%)</p>	mykofenolan mofetylu (6,3%).
<i>Harms 2012</i>	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, przekrojowe, jednoramienne, dwuśrodkowe;</p> <p>klasyfikacja AOTMiT: IVC</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d</p>	Skala NICE: 5/8	b/d	Dorośli chorzy z LEMS	<u>Grupa badana:</u> N=12	<p>3,4-diaminopirydyna podawana 10 (83,3%) chorym.</p> <p>2 (16,7%) chorych otrzymywało wyłącznie pirydostygminę w skojarzeniu z kortykosteroidami.</p> <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>5 (50%) chorych otrzymywało także leczenie wspomagające: pirydostygminę, kortykosteroidy, immunoglobuliny, pirydostygminę + immunoglobuliny, pirydostygminę + kortykosteroidy + azatioprynę + immunoglobuliny.</p>	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Oh 2009	Prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną, typu <i>cross-over</i> , jednośrodkowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia)	<u>Etap <i>cross-over</i></u> : DAP/PLC: 3 lub 8 + 3 lub 8 dni. <u>Follow-up</u> : do uzyskania poprawy, bądź do rezygnacji z przyjmowania DAP, bądź do śmierci chorego.	Chorzy z LEMS	<u>Grupa badana oraz grupa kontrolna</u> : N=8	3,4-diaminopirydyna przez 3 lub 8 dni. 4 chorych brało udział w terapii trwającej 3 dni (dawkę DAP zwiększano od 30 mg/dobę maksymalnie do 75 mg/dobę), natomiast 3 chorych brało udział w terapii trwającej 8 dni (dawkę zwiększano od 15 mg/dobę przez 8 dni maksymalnie do 80 mg/dobę).	Placebo przez 3 lub 8 dni.
						Leczenie wspomagające: pirydostygmina (50,0%), prednizon (25,0%), hydrochlorek guanidyny (25,0%) W przypadku stosowania doustnych leków immunomodulujących, terapia była kontynuowana w czasie trwania badania. Leczenie wspomagające było przerywane na czas wykonywania pomiarów początkowych.	
Wirtz 2009	Randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie maskowane, typu <i>cross-over</i> , jednośrodkowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia)	2 kolejne dni	Dorośli chorzy z LEMS	<u>Grupa badana oraz grupa kontrolna</u> : N=9	3,4-diaminopirydyna w dawce 10 mg w postaci 60-minutowych wlewów.	Placebo.
						Leczenie wspomagające: Pirydostygmina (w dawce 1 mg we wlewie trwającym 1 min) oraz atropina (w dawce 0,5 mg w postaci powolnego wlewu dożylnego tuż przed rozpoczęciem podawania DAP).	
Sanders 2000	RCT, prospektywne, z grupą kontrolną,	Skala Jadad: 5/5	<u>Etap randomizowany</u> : 6 dni;	Dorośli chorzy z LEMS	<u>Grupa badana</u> : N=12	3,4-diaminopirydyna w dawce 20 mg w postaci kapsułki podawanej doustnie, 3/dobę, przez 6 dni.	PLC w postaci kapsułki podawanej doustnie, 3/dobę, przez 6 dni.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	podwójnie zaślepione, jednośrodkowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>		<u>Follow-up:</u> 6 miesięcy		<u>Grupa kontrolna:</u> N=14	Leczenie wspomagające: Dołączenie terapii pirydostygminą po ustaleniu optymalnej dawki DAP w fazie przedłużonej badania.	
Sanders 1993	Eksperymentalne, randomizowane z grupą kontrolną, typu <i>cross-over</i> , podwójnie zaślepione, jednośrodkowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala Jadad: 2/5 (brak opisu utraty chorych z badania, sposobu randomizacji oraz sposobu zaślepienia)	<u>Etap <i>cross-over</i>:</u> 7 + 7 dni; <u>Follow-up:</u> czas podawania leku: 4 do 45 mies. po zakończeniu głównej części badania (średnia: 22 mies.)	Chorzy z LEMS lub miastenią	<u>Grupa badana oraz grupa kontrolna:</u> N=10 (chorzy z LEMS)	3,4-diaminopirydyna w dawce wynoszącej od 15 do 50 mg/dobę.	Placebo
						W fazie przedłużonej podawano pirydostygminę chorym, którzy nie otrzymywali jej wcześniej.	
						Leczenie wspomagające: Część chorych otrzymywała nikotynamid podczas zaślepienia części badania.	
McEvoy 1989	Eksperymentalne, randomizowane z grupą kontrolną, typu <i>cross-over</i> , podwójnie zaślepione,	Skala Jadad: 3/5 (brak opisu sposobu randomizacji i zaślepienia)	<u>Etap I:</u> 8 dni; <u>etap II (etap <i>cross-over</i>):</u> 3 + 3 dni; <u>etap III (follow-up):</u>	Dorośli chorzy z LEMS	<u>Grupa badana oraz grupa kontrolna:</u> N=12	<u>I etap:</u> 3,4 diaminopirydyna do 100 mg na dobę (4x25 mg/dobę). <u>II etap:</u> DAP w maksymalnej tolerowanej dawce przez 3 dni, następnie zamiana terapii pomiędzy grupami na kolejne 3 dni.	Placebo w II etapie badania.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	<p>jednośrodkowe; klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i></p>		<p>do 21 miesięcy od zakończenia II etapu badania.</p>			<p>Leczenie wspomagające: 4 (25,0%) chorych otrzymywało dodatkowo pirydostygminę.</p>	

*I etap – ustalanie tolerowanej dawki DAP, II etap – stopniowa redukcja dawki, III etap – właściwy etap badania DAP vs PLC, IV etap – przedłużenie badania w celu oceny bezpieczeństwa (wyniki dotyczące IV etapu nie zostały dotychczas opublikowane) – nie uwzględniano wyników dla etapu II, ponieważ w grupie PLC w II etapie terapia nie była wolna od DAP

**w badaniu oceniano również czwartą grupę obejmującą chorych stosujących terapię LEMS, której rodzaj był nieznan w momencie kwalifikacji do badania

3.7.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

Porównanie DAP vs BSC

Porównanie skuteczności DAP względem komparatora wykonano na podstawie badań eksperymentalnych: *LMS-002*, *Oh 2009*, *Wirtz 2009*, *Sanders 2000*, *Sanders 1993* i *McEvoy 1989* oraz obserwacyjnego badania *Mantegazza 2015*. Oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ jakość życia (kwestionariusz EQ-5D);
- ⊗ stopień zaawansowania objawów choroby (w tym skala QMG, SGI, CGI-I (ang. *Clinical Global Impression of Improvement* – skala ogólnej oceny poprawy objawów klinicznych), NDS (ang. *Neurologic-Disability Score* – skala oceny upośledzenia czynności nerwu), SS (ang. *subjective symptoms* – skala oceny objawów podmiotowych), klasyfikacja stopnia nasilenia objawów LEMS, MRC (ang. *Medical Research Council score* – skala pomiaru oceny siły mięśniowej), test T25FW (ang. *Timed 25-Foot Walk test* – test przejścia 25 stóp));
- ⊗ amplituda CMAP.

Ocenę profilu bezpieczeństwa względem komparatora przeprowadzono na podstawie badań eksperymentalnych: *LMS-002*, *Oh 2009* oraz *Sanders 2000*, a także obserwacyjnego badania *Mantegazza 2015*, w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Badania jednoramienne

W celu wykonania pełnej analizy, wyniki uzupełniono o dane z badań jednoramiennych oraz jednoramiennych etapów badań z grupą kontrolną dla DAP (badania eksperymentalne: *Sanders 2000*, *Sanders 1993* i *McEvoy 1989* oraz obserwacyjne badania *Mantegazza 2015*, *Abenroth 2016* i *Harms 2012*). W ramach oceny skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- ⊗ jakość życia (kwestionariusz EQ-5D);

- ⊗ stopień zaawansowania objawów choroby (w tym skala QMG oraz NDS);
- ⊗ ocena funkcji autonomicznego układu nerwowego;
- ⊗ amplituda CMAP.

Natomiast w ramach oceny profilu bezpieczeństwa, na podstawie badań eksperymentalnych: *LMS-002*, *Oh 2009*, *Wirtz 2009*, *Sanders 2000* oraz *McEvoy 1989*, oceniono następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Badanie z grupą kontrolną *Mantegazza 2015* oraz jednoramienne badania *Abenroth 2016* i *Harms 2012* umożliwiły ocenę skuteczności/bezpieczeństwa praktycznego ocenianej interwencji w populacji docelowej.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 4) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 5). W Tabela 4 dane z badań obserwacyjnych zamieszczono na szarym tle.

Tabela 4.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Jakość życia							
Punkt końcowy	Mantegazza 2015			Harms 2012			
Kwestionariusz EQ-5D	Oceniano, OBS: b/d Wizualna skala analogowa (VAS, ang. <i>visual analogue scale</i>) Ocena DAP względem BSC			Oceniano, OBS=b/d Indeks użyteczności, skala VAS Ocena DAP (badanie jednoramienne)			
Skuteczność – porównanie z BSC							
Punkt końcowy	LMS-002	Oh 2009	Wirtz 2009	Sanders 2000	Sanders 1993	McEvoy 1989	Mantegazza 2015
Stopień nasilenia objawów choroby	n/o	n/o	n/o	Tak, OBS: 6 dni	n/o	n/o	n/o
Skala QMG	Tak, OBS: 14 dni	Tak, OBS: 3-8 dni	n/o	Tak, OBS: 6 dni	Tak, OBS: 7 dni	n/o	Tak, OBS: b/d
Skala SGI	Tak, OBS: 14 dni	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o
Skala CGI-I	Tak, OBS: 14 dni	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o
Skala NDS	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	Tak, OBS: 3 dni	n/o
Skala SS	n/o	Tak, OBS: 3-8 dni	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o
Klasyfikacja stopnia nasilenia objawów LEMS	n/o	Tak, OBS: 3-8 dni	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o
Skala MRC	n/o	Tak, OBS: 3-8 dni	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o
Test T25FW	Tak, OBS: 14 dni	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o
Siła mięśni	n/o	n/o	Tak, OBS: 1 dzień	n/o	n/o	Tak, OBS: 3 dni	Tak, OBS: b/d

Amplituda CMAP	Tak, OBS: 14 dni	Tak, OBS: 3-8 dni	Tak, OBS: 1 dzień	Tak, OBS: 6 dni	n/o	Tak, OBS: 3 dni	n/o
Skuteczność – ocena DAP z badań jednoramiennych							
Punkt końcowy	<i>Sanders 2000</i>	<i>Sanders 1993</i>	<i>McEvoy 1989</i>	<i>Abenroth 2016</i>	<i>Harms 2012</i>	<i>Mantegazza 2015</i>	
Stopień zaawansowania choroby	Tak, OBS: 6 dni	n/o	Tak, OBS: b/d	Tak, OBS: b/d	Tak, OBS: b/d	n/o	
Skala QMG	Tak, OBS: 6 dni, 6 mies.	Tak, OBS: 7 dni	n/o	n/o	n/o	n/o	
Skala NDS	n/o	n/o	Tak, OBS: 8 dni	n/o	n/o	n/o	
Częstość występowania ataksji	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	Tak, OBS: b/d	
Ocena odruchów autonomicznych	n/o	n/o	Tak, OBS: 8 dni (funkcje aksonowe, układu krążenia, seksualne)	n/o	n/o	Tak, OBS: b/d (funkcje oddechowe)	
Amplituda CMAP	n/o	n/o	Tak, OBS: 8 dni, 3 mies., 15 mies.	n/o	n/o	n/o	
Bezpieczeństwo – porównanie z BSC							
Punkty końcowe	<i>LMS-002</i>		<i>Oh 2009</i>	<i>Sanders 2000</i>		<i>Mantegazza 2015</i>	
Profil bezpieczeństwa	Tak, OBS: 7 dni (III etap) (działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane)		Tak, OBS: 3-8 dni (zdarzenia niepożądane)	Tak, OBS: 6 dni (zdarzenia niepożądane)		Tak, OBS: b/d (zdarzenia niepożądane)	
Bezpieczeństwo – ocena DAP z badań jednoramiennych							
Punkty końcowe	<i>LMS-002</i>	<i>Oh 2009</i>	<i>Wirtz 2009</i>	<i>Sanders 2000</i>	<i>McEvoy 1989</i>		
Profil bezpieczeństwa	Tak, OBS: 7 dni (II etap) oraz 3 mies. (I etap) (zdarzenia niepożądane)	Tak, OBS: 3-8 dni (działania niepożądane)	Tak, OBS: 2 dni (zdarzenia niepożądane)	Tak, OBS: 6 dni, 6 mies. (działania niepożądane)	Tak, OBS: 9 mies. (zgony) oraz 3 mies., 10 mies. i 21 mies. (zdarzenia niepożądane)		

n/o – nie oceniano; OBS – okres obserwacji

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena skuteczności – jakość życia				
Jakość życia	<i>Mantegazza 2015</i>	<p>Ocena na podstawie zwalidowanego kwestionariusza EQ-5D, za pomocą którego oceniano 12 aktywności chorego jako prawidłowe lub ograniczone.</p> <p>Wyniki przedstawiono za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) od 0 do 100.</p>		
	<i>Harms 2012</i>	<p>Ocena na podstawie zwalidowanego kwestionariusza EQ-5D. Kwestionariusz składa się z 2 części.</p> <p>W ramach pierwszej z nich oceniane jest 5 domen (zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe czynności, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie). Do każdej z domen dopisuje się 1 z 3 odpowiedzi: brak problemów, niewielkie problemy lub problemy o ciężkim nasileniu. Ocenę jakości życia mierzono w postaci <u>indeksu użyteczności</u> otrzymując wynik od 0 (zgon) do 1 (pełne zdrowie).</p> <p>W ramach drugiej części oceniano codzienną jakość życia mierzoną za pomocą <u>skali VAS</u>, otrzymując wynik od 0 (najgorszy stan zdrowia) do 100 (pełne zdrowie).</p> <p>Ocena za pomocą kwestionariusza EQ-5D wykonywana była na zakończenie wywiadu chorego oraz codziennie przez następne 6 dni (na podstawie dzienniczka chorego).</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena skuteczności – ocena zaawansowania choroby				
Skala QMG	LMS-002 Mantegazza 2015 Oh 2009 Sanders 2000 Sanders 1993	Skala QMG Skala opracowana do oceny chorych z miastenią, składa się z 13 domen, każdą z domen ocenia się od 0 (brak osłabienia) do 3 punktów (osłabienie o ciężkim nasileniu). Sumaryczny wynik poszczególnych domen (0-39 punktów) służy do ilościowej oceny siły mięśni.	Niższy wynik w skali QMG świadczy o lepszej sile mięśni czyli o skuteczności leczenia.	Ocena w skali QMG jest istotnym punktem końcowym w ocenie chorych z LEMS. Zmianę w skali QMG o co najmniej 3 punkty uznaje się za istotną klinicznie [29]. Wykazano istotną statystycznie odwrotną korelację między wynikiem skali QMG a wynikiem kwestionariusza EQ-5D-5L (współczynnik korelacji R=-0,322 (95% CI: -0,408; -0,230), p-wartość<0,0001). Korelację stwierdzono w ocenie wszystkich z wyjątkiem 4 ocenianych domen skali QMG [9].
	Mantegazza 2015	W przypadku braku możliwości oceny jednej (lub więcej) z domen, wynik oszacowano na podstawie dostępnych danych, uzyskując standaryzowany wynik w skali QMG. Standaryzowany wynik stanowi odsetek maksymalnego wyniku QMG.		
	Sanders 2000	Ocenę wykonywano przez tego samego badacza oraz w takim samym odstępie czasu od podania dawki leku. Jako istotne zmniejszenie nasilenia objawów w badaniu uznano zmianę o co najmniej 2 punkty w skali.		
Skala SGI	LMS-002	Skala SGI 7-punktowa skala do subiektywnej oceny skuteczności leczenia przez chorego na podstawie odczuwanych objawów LEMS. Wynik 1 oznacza fatalną ocenę efektów terapeutycznych, 4 – częściową satysfakcję z leczenia, 7 – zachwył.	Wyższy wynik w skali SGI świadczy o większej satysfakcji chorego z efektów leczenia.	LEMS wpływa na przeżywalność nerwowo-mięśniową – występowanie objawów choroby oraz rozwój niepełnosprawności ruchowej wpływa na jakość życia chorego.
Skala CGI-I	LMS-002	Skala CGI-I 7-punktowa skala służąca do oceny globalnego wrażenia badacza w kontekście poprawy lub pogorszenia stanu chorego względem wartości początkowej. Wynik równy 1 oznacza znaczącą poprawę, natomiast 7 – znaczące pogorszenie. Ocena wykonywana przez badacza na podstawie obserwowanych zmian w ocenie objawów, zachowania oraz możliwości sprawnościowych chorego.	Niższy wynik w skali CGI-I świadczy o większej poprawie stanu zdrowia chorego w ocenie badacza, czyli o skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skala SS	<i>Oh 2009</i>	<p>Skala SS</p> <p>Skala SS służy do oceny nasilenia objawów podmiotowych w 3 obszarach: ogólna męczliwość, trudności z chodzeniem, suchość jamy ustnej. Każdy obszar ocenia się w 4-punktowej skali, gdzie wynik równy 3 oznacza ciężkie nasilenie, 2: umiarkowane nasilenie, 1: łagodne nasilenie, 0: brak objawów.</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszym nasileniu objawów podmiotowych czyli o skuteczności leczenia.	
Klasyfikacja stopnia nasilenia objawów LEMS	<i>Oh 2009</i>	<p>Klasyfikacja stopnia nasilenia objawów LEMS</p> <p>Ocena ciężkości choroby na podstawie oceny mięśni obręczy miednicy (wg skali MRC). Wynik równy 0 oznacza brak objawów, I: łagodne nasilenie, II: umiarkowane nasilenie, III: ciężkie nasilenie.</p>	Niższy wynik świadczy o mniejszym nasileniu objawów podmiotowych czyli o skuteczności leczenia.	
Skala NDS	<i>McEvoy 1989</i>	<p>Skala NDS</p> <p>Skala NDS oceny upośledzenia czynności nerwu składa się z oceny siły mięśni oraz odruchów mięśni zarówno lewej jak i prawej strony ciała. Siłę mięśni oceniano na 25 mięśniach w 5-punktowej skali (wynik 0: pełna sprawność, 1: łagodne osłabienie, 2: umiarkowane osłabienie, 3: osłabienie o ciężkim nasileniu, 4: brak ruchu). Odruchy mierzono na 5 mięśniach (biceps, triceps, mięsień ramienno-promieniowy, mięśnie kolana oraz kostki) w 3-punktowej skali (wynik 0: prawidłowe odruchy, 1: ograniczone odruchy, 2: brak odruchów).</p> <p>Wyniki w obrębie oceny siły mięśni oraz odruchów sumowano otrzymując jeden zbiorczy wynik.</p>	Niższy wynik w skali NDS świadczy o mniejszej niepełnosprawności chorego czyli skuteczności leczenia.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skala oceny funkcjonowania fizycznego	Harms 2012	<p>Skala oceny funkcjonowania fizycznego</p> <p>5-punktowa skala określająca stopień upośledzenia aktywności chorego. Wynik 1: całkowita remisja; 2: łagodne objawy (pozwalające na normalną aktywność); 3: umiarkowane objawy (pozwalające na aktywność zawodową lub częściową, codzienną aktywność); 4: poważna niepełnosprawność (wymagająca przerwania aktywności zawodowej); 5: poważna niepełnosprawność (wymagająca ciągłej opieki lub mechanicznej wentylacji).</p> <p>W badaniu oceniano obecność oraz ciężkość klinicznych objawów LEMS na podstawie karty chorego.</p>	Niższy wynik w skali świadczy o mniejszym fizycznym upośledzeniu chorego, czyli o skuteczności leczenia.	
Ocena zaawansowania choroby	Abenroth 2016	<p>Ocena zaawansowania choroby</p> <p>Ocena na podstawie oceny objawów choroby i dokumentacji medycznej w porównaniu ze stanem zdrowia przed momentem potwierdzenia rozpoznania LEMS.</p> <p><u>Remisję choroby</u> definiowano jako powrót do stanu sprzed rozpoznania w ocenie funkcji neurologicznych, bez objawów LEMS. <u>Zmniejszenie nasilenia objawów</u> definiowano jako obiektywną i/lub subiektywną poprawę w ocenie objawów, jednakże bez osiągnięcia stanu sprzed rozpoznania LEMS (w tym poprawa częściowa lub trwająca). <u>Brak zmian</u> w ocenie objawów definiowano jako brak jakiegokolwiek odpowiedzi terapeutycznej na leczenie. <u>Nieudokumentowany efekt terapii</u> stwierdzano w przypadku chorych, u których dokumentacja medyczna była niewystarczająca do określenia odpowiedzi na leczenie.</p>	Wyższy odsetek chorych z remisją lub zmniejszeniem nasilenia objawów choroby świadczy o lepszej skuteczności leczenia.	Występowanie objawów choroby oraz rozwój niepełnosprawności ruchowej wpływa na jakość życia chorego. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników.
Test T25FW	LMS-002	<p>Test T25FW</p> <p>Test przejścia 25 stóp (7,6 m) jest to test służący do ilościowej oceny czynności i mobilności nóg. Test był wykonywany dwukrotnie – drugą próbę wykonywano po odpoczynku trwającym co najmniej 5 minut. Wynik obliczano jako średnią prędkość (stopy/min) 2 wykonanych pomiarów.</p>	Wyższy wynik testu T25FW (wyższa prędkość) świadczy o lepszej czynności nóg / mobilności chorego czyli o skuteczności leczenia.	Sprawność nóg ma wpływ na jakość życia chorego. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skala oceny siły mięśni	Mantegazza 2015	<p>Siła mięśni oceniana w 5-punktowej skali</p> <p>Siłę mięśni oceniano na 13 mięśniach: biceps, triceps, zginacz nadgarstka, prostownik nadgarstka, tylne mięśnie uda, mięsień czworogłowy uda, zginacz kolana, prostownik kolana, mięsień biodrowo-łędźwiowy, mięsień pośladkowy wielki, zginacz szyi, prostownik szyi oraz mięśnie twarzy. Siła każdego z mięśni mierzona za pomocą 5-punktowej skali (wynik równy 0 oznaczał brak skurczu, a 5 – pełny skurcz). Mięśnie twarzy oceniano jako 1: prawidłowy skurcz, 2: nieprawidłowy skurcz, 3: brak skurczu.</p>	<p>Wyższy wynik w skali świadczy o większej sile mięśni, czyli skuteczności leczenia.</p> <p>Brak ataksji u chorego świadczy o skuteczności leczenia.</p>	<p>Siła mięśni oraz zborność ruchów ma wpływ na jakość życia chorego.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników.</p>
Ataksja	Mantegazza 2015	<p>Ataksja</p> <p>Występowanie ataksji mierzono za pomocą testu chodzenia po linii prostej oraz próby pięto-kolano.</p>		
Skala MRC	Oh 2009	<p>Skala MRC</p> <p>Skala służąca do oceny siły 22 partii mięśni: mięśnie karku – zginacz i prostownik (2), mięśnie rąk (10) – mięśnie naramienne, biceps, triceps, prostownik i zginacz nadgarstka, mięśnie nóg (10): mięśnie biodrowo-łędźwiowe, mięsień czworogłowy uda, tylne mięśnie uda, mięśnie piszczelowe przednie, mięśnie brzuchate.</p> <p>Dla dodatniego lub ujemnego wyniku wartość 0,33 była odpowiednio dodawana lub odejmowana. Prawidłowy wynik całkowity dla zdrowego chorego wynosi 110.</p>	<p>Wyższy wynik w skali MRC świadczy o większej sile mięśni, czyli skuteczności leczenia.</p>	
Izometryczna siła mięśni	Wirtz 2009	<p>Izometryczną siłę mięśni mierzono na zgięciu stawu biodrowego za pomocą dynamometru (CTI Technics BV) w newtonach [N].</p>	<p>Większa siła izometryczna mięśni świadczy o skuteczniejszym leczeniu.</p>	
	McEvoy 1989	<p>Izometryczną siłę mięśni mierzono w 1., 3., 5., 9., 12. oraz 15. dniu trwania badania. Pomiar wykonywano obustronnie na zginaczu łokcia oraz nadgarstka, prostowniku kolana oraz zgięciu grzbietowym kostki.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena funkcji autonomicznego układu nerwowego				
Ocena odruchów aksonowych	McEvoy 1989	Oceniano wydzielanie potu (potliwość), na podstawie ilościowego pomiaru odruchów stymulatorów gruczołów potowych poprzez aktywność włókien współczulnych. Wydzielanie śliny oceniano grawimetrycznie, porównując z wartościami uznanymi jako normę przez laboratorium (wartości nieopublikowane).	Większe wydzielanie potu oraz śliny u chorych z LEMS świadczy o skuteczności leczenia.	U chorych z LEMS dochodzi do powstawania objawów autonomicznych, które wpływają na jakość życia. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników.
Ocena funkcji układu krążenia	McEvoy 1989	Oceniano zmiany tętna (w odpowiedzi na głębokie oddychanie) oraz wskaźnik Valsalvy (ocena tętna serca w odpowiedzi na głęboki wdech – test polega na intensywnym wydechu przy zamkniętej głośni).	Prawidłowa wartość parametru Valsalvy jest zależna od wieku chorego. Za prawidłową uznaje się wartość co najmniej 1,20; za wartości graniczne: 1,11-1,20; za patologiczną: <1,11.	
Ocena funkcji układu oddechowego	Mantegazza 2015	Ocenę funkcji układu oddechowego przeprowadzono na podstawie pomiaru: FEV ₁ (natężona, pierwszosekundowa objętość wydechowa, ang. <i>forced expiratory volume in one second</i>) oraz wskaźnika FVC (natężona pojemność życiowa, ang. <i>forced vital capacity</i>).	Wartość FEV ₁ oraz FVC bliższa wartościom normalnym świadczy o skuteczności leczenia.	
Ocena funkcji seksualnych	McEvoy 1989	Oceniano częstość przywracania funkcji seksualnych u mężczyzn (zdolność do erekcji).	Przywrócenie zdolności do erekcji świadczy o skuteczności leczenia.	
Amplituda CMAP				
Amplituda CMAP	LMS-002	Złożony potencjał czynnościowy CMAP rejestrowany z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu. Ocenę wykonywano na mięśniu odwodźciciela palca małego w spoczynku, z pojedynczą stymulacją nerwu łokciowego na nadgarstku. Pomiar wykonywano 45 minut po otrzymaniu leku.	Wzrost amplitudy spoczynkowej oraz po skurczu mięśnia (wysiłku fizycznym) świadczy o skuteczności leczenia.	Wyniki pomiaru amplitudy CMAP, na podstawie których stwierdza się niską amplitudę odpowiedzi na pierwszy bodziec serii stymulacyjnej z jednoczesną obecnością dekrementu sugeruje

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Oh 2009	<p>Ocenę elektrofizjologiczną wykonano za pomocą testu RNS (ang. <i>repetitive nerve stimulation</i> – skala pomiaru powtarzalnej stymulacji nerwów) oraz elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG). Test RNS wykonano na mięśniu odwodzicielu palca małego, stymulując nerw łokciowy na nadgarstku.</p> <p>Ręka została unieruchomiona, a temperaturę kontrolowano w celu utrzymania jej powyżej 32°C.</p> <p>Pomiar CMAP wykonywano w spoczynku oraz natychmiast po 30-sekundowym wysiłku. Pomiar dekrementu miastenicznego wykonywano po 1-minutowej przerwie w postaci 5 odpowiedzi po stymulacji prądem o natężeniu 3 Hz. Test SFEMG wykonywano na mięśniu prostowniku palców.</p>	<p>W mięśniach odsiebnych, które zwykle bada się w LEMS, prawidłowa amplituda wynosi 5-10 mV.</p> <p>Dekrement amplitudy CMAP u zdrowych osób wacha się w granicach 5,4% do 28,8%, a zmniejszenie o więcej niż 40% należy rozważać jako schorzenie mięśni [16].</p>	<p>rozpoznanie LEMS.</p> <p>Podwojenie spoczynkowej amplitudy CMAP uznaje się za zmianę istotną klinicznie [32].</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie w odniesieniu do pozostałych pomiarów amplitudy CMAP. Zmiany te zależą prawdopodobnie od wielu czynników.</p>
	Wirtz 2009	<p>Pomiar CMAP wykonywano na mięśniach kłębika ręki niedominującej. Elektrody umieszczano na stałe na cały okres trwania badania. Ręka w trakcie badania była unieruchamiana, a temperatura kontrolowana (w celu utrzymania jej powyżej 32°C).</p> <p>Pomiar CMAP wykonywano w spoczynku oraz jako wzrost amplitudy CMAP po 10-sekundowej stymulacji mięśni kłębiku.</p> <p>Pomiar dekrementu miastenicznego definiowany jako procentowy maksymalny spadek amplitudy CMAP podczas 10 stymulacji (prąd o natężeniu 3 Hz) w porównaniu do wyniku 1 stymulacji.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Sanders 2000</i>	<p>Pomiar CMAP wykonywano na mięśniu odwodziciela palca małego oraz mięśniu odwodziciela krótkim kciuka jednej ręki oraz prostownika stopy jednej z nóg.</p> <p>Temperaturę kończyn utrzymywano powyżej 34°C.</p> <p>Pomiar CMAP wykonywano 3-krotnie w każdym z mięśni w spoczynku z odstępem 1 minuty między stymulacjami, uzyskując wynik średni z 3 pomiarów.</p> <p>Średnia z pierwszych 2 dni przed rozpoczęciem badania stanowiła wartość początkową, natomiast średnia z 5. oraz 6. dnia, średnią końcową.</p>		
	<i>McEvoy 1989</i>	<p>Pomiar CMAP wykonywano na dolnych oraz górnych kończynach (nerw łokciowy, pośrodkowy, mięśniowo-skórny, strzałkowy oraz piszczelowy) za pomocą stymulacji prądem o natężeniu 2 Hz, w spoczynku oraz po wysiłku fizycznym. Stymulacje na kombinacji nerwowo-mięśniowej wykazujące największe odciążenie z jednej ręki oraz jednej nogi wykorzystywano do dalszych badań w 3., 5., 9., 12. oraz 15. dniu badania.</p>		
Ocena bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa		Według Cochrane Handbook [7] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie, czy działanie niepożądane. Zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [7].
	<i>LMS-002</i>	Zdarzenia niepożądane klasyfikowano wg systemu służącego do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów) (MedDRA, ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>). Wykonywano ocenę występowania zdarzeń niepożądanych, ocenę parametrów laboratoryjnych, badania fizykalne oraz badania elektrokardiograficznego (EKG) u chorych.		
	<i>Mantegazza 2015</i>	Wynik badania EKG w celu oceny długości odcinka QT lub innych nieprawidłowości kardiologicznych.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Oh 2009</i>	Oceniano parametry laboratoryjne, funkcje wątroby oraz nerek, poziom elektrolitów, wykonywano badania tarczycy oraz wskaźników reumatologicznych (przeciwciała przeciwjądrowe, czynnik reumatoidalny, odczyn Biernackiego oraz poziom kwasu moczowego).		
	<i>Sanders 2000</i>	W badaniu wykonywano testy laboratoryjne (m.in. morfologię krwi, poziom kreatyniny, elektrolitów, enzymów wątrobowych, białka, bilirubiny) oraz testy endokrynologiczne na początku badania, w 5. lub 6. dniu badania oraz po 3 i 6 mies., oraz później cyklicznie. Wykonywano również badanie elektroencefalograficzne (EEG) oraz EKG (na początku oraz po 5/6 dniach badania). Chory każdorazowo podczas wizyty wypełniał kwestionariusz objawów w celu wykrycia objawów związanych ze stosowanym lekiem.		
	<i>McEvoy 1989</i>	Wykonywano badania EEG, EKG na początku oraz w 3., 5. oraz 8. dniu badania. Testy laboratoryjne funkcji wątroby, nerek oraz parametry hematologiczne wykonywano na początku oraz w 3., 5., 8. oraz 15. dniu badania. W czasie fazy przedłużonej badania, testy laboratoryjne wykonywano po 2 tygodniach, a testy neurologiczne po 3 miesiącach. Następnie testy laboratoryjne wykonywano co miesiąc, a testy neurologiczne co 6 miesięcy.		

3.7.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania amifamprydyny względem BSC oceniono według zaleceń GRADE [6].

Jakość opublikowanych danych z badań randomizowanych: *LMS-002*, *Sanders 2000*, *Oh 2009*, *Wirtz 2009*, *Sanders 1993* oraz *McEvoy 1989* uznano za wysoką. Pomimo, iż część z tych badań stanowiły badania typu *cross-over* (co mogłoby stanowić ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia – ang. *carry-over*), uznano iż nie stanowi to ograniczenia dla ich jakości z uwagi na krótkotrwałe działanie amifamprydyny (utrzymujące się przez 3 godziny⁵).

Ponadto, w części badań utrata chorych była stosunkowo wysoka (25,9% w I etapie badania *LMS-002*, 25% w badaniu *McEvoy 1989* oraz 22,2% chorych w badaniu *Wirtz 2009*). Tak wysoki odsetek utraty chorych w badaniach *McEvoy 1989* oraz *Wirtz 2009* wynikał wyłącznie z niewielkiej liczebności grup (utrata odpowiednio 3 i 2 chorych). Natomiast niewielka liczebność grup w badaniach dotyczących choroby rzadkiej (jaką jest LEMS) nie powinna stanowić ograniczenia jakości danych.

W badaniu *LMS-002* dla części wyników grupy BSC niemożliwe było określenie liczby n chorych na podstawie podanego w publikacji odsetka chorych w odniesieniu do podanej liczby chorych w grupie (N). Dlatego też dla punktów końcowych: istotna klinicznie progresja choroby (wzrost o ≥ 3 punkty w skali QMG) oraz satysfakcja z leczenia na podstawie wyniku w skali SGI, jakość danych określono jako średnią.

W powyższych badaniach jakość danych obniżono do bardzo niskiej, w przypadku wykorzystania wyników z jednoramiennych etapów tych badań: *Sanders 2000*, *Sanders 1993* oraz *McEvoy 1989*.

W ramach analizy skuteczności stosowania amifamprydyny w praktyce klinicznej analizowano wyniki z obserwacyjnego badania z grupą kontrolną – *Mantegazza 2015* oraz z badań jednoramiennych *Abenroth 2016* oraz *Harms 2012*, których jakość oceniono jako bardzo niską. Jakość badania *Mantegazza 2015* obniżono z uwagi na brak danych pozwalających na określenie homogeniczności grup wyjściowych oraz brak szczegółowych danych pozwalających na określenie czasu przyjmowania leków przez chorych, co w znacznym stopniu może zaburzać wyniki porównań grup względem siebie.

⁵ Na podstawie informacji zawartej w raporcie EMA z 2009 r. [3], okres półtrwania leku wynosi od 20 do 120 minut

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa została określona jako krytyczna, ponieważ odnoszą się one m.in. do jakości życia, zaawansowania objawów choroby oraz profilu bezpieczeństwa. Mają one zatem bezpośredni wpływ na funkcjonowanie chorego. Należy uznać je zatem za miarodajne wyznaczniki skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej.

3.7.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ⊗ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [10] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊗ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 8.9).

Wyniki dla badań eksperymentalnych i obserwacyjnych zaprezentowano razem we wspólnych tabelach, natomiast w celu odróżnienia oceny eksperymentalnej od praktycznej, wyniki badań obserwacyjnych zamieszczono w tabelach na szarym tle.

3.7.5. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *LMS-002*, *Oh 2009*, *Wirtz 2009*, *Sanders 2000*, *Sanders 1993*, oraz *McEvoy 1989* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 8.8.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego z wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Jedynie w badaniu *Sanders 1993* stwierdzono wysokie ryzyko błędu systematycznego związanego z wykluczeniem, z powodu braku informacji na temat utraty chorych z badania.

U większości z włączonych badań wysokie ryzyko błędu systematycznego można byłoby teoretycznie stwierdzić z uwagi na ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*) spowodowane metodyką badań typu *cross-over*. Niemniej jednak, uwzględniając fakt, iż amifamprydyna jest lekiem o krótkotrwałym działaniu (w raporcie wydanym przez EMA w 2009 roku podano, iż okres półtrwania leku wynosi 20-120 minut [3]), stwierdzono iż w przypadku tych badań efekt ten nie powinien wystąpić, a ryzyko ostatecznie oceniono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji, ze znajomości interwencji oraz związanych z oceną punktów końcowych było niemożliwe do określenia, z uwagi na brak wystarczających informacji zawartych w większości z analizowanych badań.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań LMS-002 (publikacja Oh 2016), Oh 2009 oraz Wirtz 2009 wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	LMS-002		Oh 2009		Wirtz 2009	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Brak opisu metody przydziału do grup.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Przydział chorych do grup za pomocą tablicy liczb losowych.	* Niskie ryzyko błędu	Brak opisu metody przydziału do grup.	* Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	* Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepione. Placebo podawano w postaci identycznych tabletek jak DAP oraz w liczbie tabletek sugerującej odpowiednik dawki DAP.	* Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepione. Brak opisu metody zaślepienia.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zaślepione. Brak opisu metody zaślepienia.	* Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	LMS-002		Oh 2009		Wirtz 2009	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	<ul style="list-style-type: none"> Ryzyko niemożliwe do określenia 	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	<ul style="list-style-type: none"> Ryzyko niemożliwe do określenia 	Podawanie leków, pomiary siły oraz stymulacji mięśniowej wykonywał zaślepiiony badacz u wszystkich ocenianych chorych.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>LMS-002</i>		<i>Oh 2009</i>		<i>Wirtz 2009</i>	
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)						
Inne źródła błędów	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w badaniu.	* Niskie ryzyko błędu	Badanie typu <i>cross-over</i> – z uwagi na bardzo krótki okres półtrwania leku nie stwierdzono wystąpienia ryzyka efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>).	* Niskie ryzyko błędu	Badanie typu <i>cross-over</i> – z uwagi na bardzo krótki okres półtrwania leku nie stwierdzono wystąpienia ryzyka efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>).	* Niskie ryzyko błędu

Tabela 7.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Sanders 2000*, *Sanders 1993*, oraz *McEvoy 1989* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Sanders 2000</i>		<i>Sanders 1993</i>		<i>McEvoy 1989</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Przydział chorych do grup za pomocą tablicy liczb losowych.	* Niskie ryzyko błędu	Brak opisu metody przydziału do grup.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody przydziału do grup.	* Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	* Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Sanders 2000</i>		<i>Sanders 1993</i>		<i>McEvoy 1989</i>	
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. DAP oraz PLC podawano w postaci identycznie wyglądających tabletek.	* Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Brak opisu metody zaślepienia.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zaślepienie. Brak opisu metody zaślepienia.	* Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	* Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	* Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	Sanders 2000		Sanders 1993		McEvoy 1989	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona (w badaniu nie utracono żadnego chorego).	* Niskie ryzyko błędu	W publikacji nie podano informacji na temat utraty chorych z badania.	* Wysokie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	* Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	* Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	* Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	* Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)						
Inne źródła błędów	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w badaniu.	* Niskie ryzyko błędu	Badanie typu <i>cross-over</i> – z uwagi na bardzo krótki okres półtrwania leku nie stwierdzono wystąpienia ryzyka efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>).	* Niskie ryzyko błędu	Badanie typu <i>cross-over</i> – z uwagi na bardzo krótki okres półtrwania leku nie stwierdzono wystąpienia ryzyka efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>).	* Niskie ryzyko błędu

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2007.

W przypadku wyników z badań typu *cross-over* (badania *Oh 2009*, *Wirtz 2009*, *Sanders 1993* oraz *McEvoy 1989*) odstępiono od obliczeń statystycznych różnic między grupami, ponieważ grupy w badaniu są grupami zależnymi (ci sami chorzy stanowią zarówno grupę kontrolną jak i grupę badaną). Obliczenia parametrów względnych i/lub bezwzględnych oraz wskazanie istotnej statystycznie (IS) różnicy w sposób analogiczny jak dla grup niezależnych nie jest prawidłowe w przypadku braku danych jednostkowych. Zatem ocena różnicy pomiędzy grupami może być oparta jedynie na wynikach i wnioskach przedstawionych bezpośrednio w publikacji.

W pozostałych badaniach dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. wynik na podstawie kwestionariusza EQ-5D) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 8.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. istotne zmniejszenie objawów (redukcja o ≥ 2 punkty w skali QMG)), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie istotnego zmniejszenia objawów (redukcji o ≥ 2 punkty w skali QMG) parametr OR wyniósł 17,30 (95% CI: 3,15; 95,15), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych amifamprydyną jest 17,30 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,58 (95% CI: 0,30; 0,87), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 58% większe w grupie leczonej amifamprydyną niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 2 (95% CI: 2; 4), co oznacza, że należy poddać 2 chorych leczeniu DAP zamiast zastosować BSC, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek istotnego zmniejszenia nasilenia objawów (redukcji o ≥ 2 punkty w skali QMG) w czasie 6 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. pogorszenie objawów choroby) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania pogorszenia objawów choroby w czasie 6 dni parametr OR wyniósł 0,16 (95% CI: 0,003; 7,96), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej amifamprydyną stanowi 16% tej szansy w grupie leczonej BSC. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,07 (95% CI: -0,26; 0,11), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 7% niższe w grupie leczonej DAP niż w grupie leczonej BSC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Interpretacja wyników dla MD (ang. *mean difference* – różnica średnich) jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.9. Ocena skuteczności amifamprydyny względem BSC

Ocenę skuteczności względem komparatora w niniejszej analizie przeprowadzono na podstawie badań eksperymentalnych: *LMS-002*, *Oh 2009*, *Wirtz 2009*, *Sanders 2000*, *Sanders 1993* i *McEvoy 1989* oraz obserwacyjnego badania *Mantegazza 2015*, w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia;
- ⊗ stopień zaawansowania objawów choroby (w tym skala QMG, SGI, CGI-I, NDS, SS, MRC, klasyfikacja stopnia nasilenia objawów LEMS oraz test T25FW);
- ⊗ amplituda CMAP.

W badaniu *LMS-002* oceniano amifamprydynę w postaci fosforanu (leku Firdapse®), w badaniu *Mantegazza 2015* oceniano zarówno fosforan 3,4-diaminopirydyny jak i 3,4-diaminopirydynę, natomiast w pozostałych badaniach interwencję badaną stanowiła 3,4-diaminopirydyna. Wyniki zaprezentowano niezależnie od postaci pod jaką podawano amifamprydynę (przyjęto jeden wspólny skrót DAP dla obu postaci). Jedynie w badaniu *Mantegazza 2015* oznaczono, które wyniki dotyczą 3,4-diaminopirydyny, a które leku w postaci fosforanu.

W ramach niniejszej analizy oceniano badania eksperymentalne oraz badania obserwacyjne. W badaniu *LMS-002* wyniki zaprezentowano zarówno dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) jak i dla populacji PP (ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania) (w 14. dniu badania RCT ocena zgodna z protokołem nie była możliwa u 10 chorych z grupy DAP, którym interwencję podano na noc przed wykonaniem pomiarów, zamiast na 45 minut przed pomiarami).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.9.1. Jakość życia

W badaniu *Mantegazza 2015* oceniano jakość życia u chorych za pomocą kwestionariusza EQ-5D, na podstawie którego nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w przypadku grup otrzymujących amifamprydynę a grupą BSC. Stosunkowo wysoki wynik w grupie BSC mógł wynikać z wyjściowego lepszego stanu zdrowia chorych w porównaniu z grupą, u której stosowano aktywne leczenie.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Wynik na podstawie kwestionariusza EQ-5D (skala VAS)

Badanie	OBS	DAP		BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik na podstawie kwestionariusza EQ-5D (skala VAS)							
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	34,8 (34,30)	15*	66,0 (35,95)	5	-31,20 (-67,18; 4,78)	NIE
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	49,5 (26,31)	11**			-16,50 (-51,64; 18,64)	NIE
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

*fosforan 3,4-diaminopirydyny

**3,4-diaminopirydyna

3.9.2. Stopień zaawansowania objawów choroby

Na podstawie wyników z 6-dniowej fazy zaślepionej z badania *Sanders 2000*, odnotowano istotną statystycznie różnicę w zmniejszeniu nasilenia objawów choroby w grupie badanej względem grupy kontrolnej. U większości chorych otrzymujących amifamprydynę nastąpiło zmniejszenie nasilenia objawów choroby (75,0%), natomiast u większości chorych z grupy BSC nie zaobserwowano zmian w jej ocenie. Wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji badanej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Stopień nasilenia objawów choroby

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Stopień nasilenia objawów choroby										
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Brak zmian	3 (25,0)	12	9 (64,3)	14	0,19 (0,03; 1,02)	-0,39 (-0,74; -0,04)	3 (2; 25)	TAK
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Zmniejszenie nasilenia objawów	9 (75,0)	12	4 (28,6)*	14	7,50 (1,31; 43,03)	0,46 (0,12; 0,80)	3 (2; 9)	TAK
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Zwiększenie nasilenia objawów	0 (0,0)	12	1 (7,1)	14	0,16 (0,003; 7,96)	-0,07 (-0,26; 0,11)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*zmniejszenie nasilenia objawów w opinii chorego – zmiana ta nie była skorelowana z poprawą wyniku w skali QMG

3.9.2.1. Skala QMG

W ocenie wyniku w skali QMG istotną statystycznie różnicę między grupą badaną a kontrolną raportowano jedynie w badaniu *Sanders 1993*. W badaniu *LMS-002* znamienne statystycznie różnice na korzyść DAP odnotowano dodatkowo w ocenie poszczególnych domen (domena oceniająca funkcje mięśni kończyn górnych oraz domeny oceniające funkcje mięśni kończyn górnych i dolnych).

Warto zauważyć, że pomimo braku różnic istotnych statystycznie wyniki w skali QMG otrzymane u chorych otrzymujących DAP były niższe w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Wynik w skali QMG

Badanie	OBS	Podgrupa	DAP		BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w skali QMG								
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja ITT	6,7 (4,09)	16	7,9 (2,85)	20	-1,20 (-3,56; 1,16)	NIE
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja PP	5,8 (3,46)	6	8,2 (2,99)	20	-2,40 (-5,46; 0,66)	NIE
<i>Oh 2009</i>	3-8 dni	Ogółem	10,3 (1,30) ^{^^}	6 [§]	13,4 (3,51) ^{^^}	6 [§]	-3,1 (-6,09; -0,11)	n/d
<i>Sanders 1993</i>	7 dni	Ogółem	b/d	10	b/d	10	b/d	TAK p<0,01

Badanie	OBS	Podgrupa	DAP		BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Ogółem	6,5 (5,0; 14,3) [^]	12	13,0 (9,0; 13,5) [^]	14	-6,5 (n/d) ^{^^}	NIE p=0,14
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	Ogółem	7,4 (6,3)	21 [#]	5,7 (4,7)	9	1,70 (-2,39; 5,79)	NIE
			9,1 (9,7)	10 ^{##}			3,40 (-3,35; 10,15)	NIE
Standaryzowany wynik w skali QMG [%]								
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	Ogółem	19,9 (16,0) [*]	20 [#]	21,2 (21,1) ^{**}	9	-1,30 (-16,77; 14,17)	NIE
			23,9 (25,0) ^{***}	10 ^{##}			2,70 (-18,04; 23,44)	NIE
Wynik w skali QMG – domena oceniająca funkcje mięśni kończyn górnych								
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja ITT	b/d	16	b/d	20	b/d (-1,8; -0,6)	TAK p<0,0001
Wynik w skali QMG – domeny oceniająca funkcje mięśni kończyn górnych oraz dolnych								
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja ITT	b/d	16	b/d	20	b/d	TAK p=0,0195
GRADE: jakość danych – wysoka (bardzo niska – badanie <i>Mantegazza 2015</i>), waga punktu końcowego – krytyczna								

^swynik w skali QMG podano dla 6 z 7 ocenianych w badaniu chorych

[#]fosforan 3,4-diaminopirydyny

^{##}3,4-diaminopirydyna

^{*}w publikacji podano, iż standardowy wynik w skali QMG jest równoznaczny z wynikiem w skali niestandardyzowanej równym 7,8

^{**}w publikacji podano, iż standardowy wynik w skali QMG jest równoznaczny z wynikiem w skali niestandardyzowanej równym 8,3

^{***}w publikacji podano, iż standardowy wynik w skali QMG jest równoznaczny z wynikiem w skali niestandardyzowanej równym 9,3

[^]mediana (IQR)

^{^^}różnica median

^{^^^}wartość średnia obliczona przez analityków na podstawie danych jednostkowych wynosi 10,8. Nie zidentyfikowano wyjaśnienia otrzymanej różnicy; wartość SD policzono na podstawie danych jednostkowych

W odniesieniu do zmiany wyniku w skali QMG względem wartości początkowej, we wszystkich badaniach, w których oceniano ten punkt końcowy stwierdzono istotną statystycznie różnicę, świadczącą o przewadze interwencji badanej względem komparatora. Co więcej, w badaniu *Sanders 2000* podano, iż poprawa wyniku o co najmniej 2 punkty świadczy o istotnej poprawie wyniku, którą obserwowano na podstawie wyników średnich (lub median) w grupie DAP w badaniach *Oh 2009* oraz *Sanders 2000*.

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne wyniki.

Tabela 12.
Zmiana wyniku w skali QMG

Badanie	OBS	Podgrupa	DAP		BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali QMG względem wartości początkowej								
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja ITT	0,3	16	2,2	20	-1,7 (-3,4; -0,0)	TAK p=0,0452
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja PP	-0,7	6	2,3	20	3,0	TAK p=0,0048
<i>Oh 2009</i>	3-8 dni	Ogółem	-2,36 (2,25)	11	0,40 (1,14)	6	-2,76	TAK p=0,0223
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Ogółem	-2,0 (-3,0; 0,0)*	12	0,25 (-1,0; 1,0)*	14	2,25 (n/d)**	TAK p=0,01
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*mediana (IQR)

**różnica median

W badaniu *Sanders 2000* wykazano, iż w grupie DAP znamienne częściej raportowano istotną poprawę wyniku w skali QMG względem grupy kontrolnej (w grupie BSC nie odnotowano żadnego przypadku istotnej poprawy wyniku). Wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji badanej.

Istotna klinicznie progresja choroby definiowana jako zwiększenie wyniku w skali QMG o co najmniej 3 punkty była raportowana częściej w grupie kontrolnej niż w grupie DAP, różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Zmiana nasilenia objawów w skali QMG

Badanie	OBS	Podgrupa	DAP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Istotna klinicznie progresja choroby (wzrost o ≥ 3 punkty w skali QMG)										
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja ITT	2 (12,5)	16	8 (38,1)	21*	0,23 (0,04; 1,30)	-0,26 (-0,52; 0,01)	n/d	NIE
Istotne zmniejszenie nasilenia objawów (redukcja o ≥ 2 punkty w skali QMG)										
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Ogółem	7 (58,3)**	12	0 (0,0)***	14	17,30 (3,15; 95,15)	0,58 (0,30; 0,87)	2 (2; 4)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia – badanie <i>LMS-002</i>), waga punktu końcowego – krytyczna										

*na podstawie odsetka podanego w publikacji (38,1%) niemożliwe było uzyskanie liczby całkowitej chorych n w przeliczeniu na 20 chorych, którzy ukończyli etap III badania. Natomiast na podstawie przeprowadzonych oszacowań, można przypuszczać iż w publikacji podano odsetek chorych w przeliczeniu na 21 chorych w grupie kontrolnej

**maksymalną zmianę zaobserwowano u chorego o 6,5 punktu

***żadne z chorych w grupie BSC nie osiągnął poprawy o więcej niż 1,5 punktu

3.9.2.2. Skala SGI

W badaniu *LMS-002* odnotowano istotną statystycznie różnicę w ocenie wyniku w skali SGI. Przewagę grupy DAP wykazano zarówno w odniesieniu do wyniku końcowego jak i zmiany wyniku względem wartości początkowej po 14 dniach trwania podwójnie zaślepionego etapu badania, w obu analizowanych populacjach (populacja ITT oraz PP). W skali tej 1 punkt oznacza fatalną ocenę efektów leczenia przez chorego, 4 punkty oznaczają częściową satysfakcję z leczenia, natomiast 7 punktów definiowane jest jako zachwył.

Wyniki zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 14.
Wynik w skali SGI

Badanie	OBS	Podgrupa	DAP		BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w skali SGI								
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja ITT	4,9 (1,57)	16	3,2 (1,70)	20	1,70 (0,63; 2,77)	TAK
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja PP	5,1 (1,10)	6	3,0 (1,59)	20	2,10 (0,98; 3,22)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

Tabela 15.
Zmiana wyniku w skali SGI

Badanie	OBS	Podgrupa	DAP		BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali SGI względem wartości początkowej								
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja ITT	-0,7	16	-2,7	20	1,7 (0,7; 3,0)	TAK p=0,0028
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja PP	b/d	6	b/d	20	b/d	TAK p=0,0019
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

W badaniu oceniano także częstość satysfakcji z leczenia, definiowaną jako uzyskanie 4-7 punktów w skali SGI (częściowa satysfakcja – 4 punkty; zachwył – 7 punktów). Na podstawie otrzymanych wyników odnotowano istotną statystycznie przewagę grupy DAP względem grupy kontrolnej. Wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji badanej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Satysfakcja z leczenia na podstawie wyniku w skali SGI

Badanie	OBS	Podgrupa	DAP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Satysfakcja z leczenia na podstawie wyniku w skali SGI										
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja ITT	12 (75,0)	16	9 (42,9)	21*	4,00 (0,96; 16,61)	0,32 (0,02; 0,62)	4 (2; 50)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

*na podstawie odsetka podanego w publikacji (42,9%) niemożliwe było uzyskanie liczby całkowitej chorych n w przeliczeniu na 20 chorych, którzy ukończyli etap III badania. Natomiast na podstawie przeprowadzonych oszacowań, można przypuszczać iż w publikacji podano odsetek chorych w przeliczeniu na 21 chorych w grupie kontrolnej

3.9.2.3. Skala CGI-I

Skala CGI-I odzwierciedla globalne wrażenie badacza w kontekście poprawy lub pogorszenia stanu chorego. Na podstawie badania *LMS-002* stwierdzono, iż w grupie DAP średni wynik po 14 dniach trwania podwójnie zaślepionego etapu badania był istotnie lepszy (niższy) niż w grupie kontrolnej (zarówno w populacji ITT jak i PP). Różnice między grupami raportowano również w odniesieniu do zmiany wyniku w tej skali względem wartości początkowej.

Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 17.
Wynik w skali CGI-I

Badanie	OBS	Podgrupa	DAP		BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w skali CGI-I								
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja ITT	3,6 (1,50)	16	4,8 (1,45)	20	-1,20 (-2,17; -0,23)	TAK
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja PP	2,8 (0,92)	6	4,7 (1,58)	20	-1,90 (-2,91; -0,89)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

Tabela 18.
Zmiana wyniku w skali CGI-I

Badanie	OBS	Podgrupa	DAP		BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali CGI-I względem wartości początkowej								
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja ITT	b/d	16	b/d	20	b/d	TAK p=0,0252

Badanie	OBS	Podgrupa	DAP		BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
LMS-002	14 dni	Populacja PP	b/d	6	b/d	20	b/d	TAK p=0,0024
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.9.2.4. Skala NDS

W badaniu *McEvoy 1989* raportowano istotną statystycznie różnicę wyniku w skali NDS w odniesieniu do zmiany względem wartości początkowej. Niższy wynik w tej skali świadczył o mniejszej, natomiast wyższy wynik o większej niepełnosprawności chorego.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Zmiana wyniku w skali NDS

Badanie	OBS	DAP		BSC		MD	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali NDS względem wartości początkowej							
<i>McEvoy 1989</i>	3 dni	22,22 (17,53)	12	34,44 (17,49)	12	-12,22	TAK p<0,05
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

3.9.2.5. Skala SS

Skala SS jest skalą służącą do oceny nasilenia objawów, składającą się z 3 obszarów ocenianych w 4-punktowych skalach. W badaniu *Oh 2009* wynik w tej skali był niższy w grupie DAP niż w grupie kontrolnej, a zmiana względem wartości początkowej świadczyła o istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 20.
Wynik w skali SS

Badanie	OBS	DAP		BSC		MD (95% CI)
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wynik w skali SS						
<i>Oh 2009</i>	3-8 dni	4,7 (1,60)	7	5,8 (1,60)	6	-1,10 (-2,84; 0,64)
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

*wartość SD policzono na podstawie danych jednostkowych podanych w publikacji

Tabela 21.
Zmiana wyniku w skali SS

Badanie	OBS	DAP		BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali SS względem wartości początkowej							
<i>Oh 2009</i>	3-8 dni	-0,69 (0,86)	13	0,50 (0,84)	7	-1,19 (-1,97; -0,41)	TAK p=0,0112
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

3.9.2.6. Klasyfikacja stopnia nasilenia objawów LEMS

Według 4-punktowej klasyfikacji stopnia nasilenia objawów LEMS w badaniu *Oh 2009* raportowano istotną statystycznie różnicę między grupami w odniesieniu do zmiany stopnia zaawansowania objawów choroby względem wartości początkowej. W grupie DAP średni wynik był niższy i wynosił 0,6 punktu, natomiast w grupie kontrolnej 1,5 punktu.

Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 22.
Stopień zaawansowania objawów choroby wg klasyfikacji stopnia nasilenia objawów LEMS

Badanie	OBS	DAP		BSC		MD
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Stopień zaawansowania objawów choroby wg klasyfikacji stopnia nasilenia objawów LEMS						
<i>Oh 2009</i>	3-8 dni	0,6 (b/d)	7	1,5 (b/d)	6	0,9
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

Tabela 23.
Zmiana stopnia zaawansowania objawów choroby wg klasyfikacji stopnia nasilenia objawów LEMS

Badanie	OBS	DAP		BSC		MD	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana stopnia zaawansowania objawów choroby wg klasyfikacji stopnia nasilenia objawów LEMS względem wartości początkowej							
<i>Oh 2009</i>	3-8 dni	-0,85 (0,69)	13	0,33 (0,52)	7	-1,18	TAK p=0,0017
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

3.9.2.7. Skala MRC

W badaniu *Oh 2009* oceniano również siłę mięśniową za pomocą skali MRC. W grupie badanej średni wynik w skali był wyższy niż w grupie kontrolnej (105,60 vs 102,77), a zmiana wyniku względem wartości początkowej świadczyła o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Jak podano w publikacji, wynik w skali MRC dla osoby zdrowej powinien wynosić 110 punktów.

Wyniki zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 24.
Wynik w skali MRC

Badanie	OBS	DAP		BSC		MD
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wynik w skali MRC						
<i>Oh 2009</i>	3-8 dni	105,60 (b/d)	7	102,77 (b/d)	6	-2,83
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

Tabela 25.
Zmiana wyniku w skali MRC

Badanie	OBS	DAP		BSC		MD	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali MRC względem wartości początkowej							
<i>Oh 2009</i>	3-8 dni	1,23 (1,00)	13	-0,12 (0,50)	7	1,35	TAK p=0,0062
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

3.9.2.8. Test T25FW

Na podstawie wyniku testu T25FW nie stwierdzono pomiędzy grupami różnic istotnych statystycznie, zarówno w odniesieniu do wyniku testu przeprowadzonego po 14 dniach podwójnie zaślepionego etapu badania, jak i w odniesieniu do zmiany względem wartości początkowej.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Wynik testu T25FW

Badanie	OBS	Podgrupa	DAP		BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [ft/min]	N	Średnia (SD) [ft/min]	N		
Wynik testu T25FW								
<i>LMS-002</i>	14 dni	Populacja ITT*	253 (126)	16	244 (116)	20	9,00 (-70,98; 88,98)	NIE**
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

* w publikacji podano informację iż w populacji PP również nie otrzymano różnicy istotnej statystycznie
 **w publikacji podano iż różnica między grupami zmiany względem wartości początkowej również nie była istotna statystycznie

3.9.2.9. Siła mięśni

We włączonych badaniach stwierdzono istotne statystycznie różnice między grupami, świadczące o większej izometrycznej sile mięśni ogółem (badanie *Wirtz 2009*) oraz mięśni ramion i mięśni nóg (badanie *McEvoy 1989*) na korzyść grupy DAP.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Izometryczna siła mięśni

Badanie	OBS	DAP		BSC		MD	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Izometryczna siła mięśni [N]							
<i>Wirtz 2009</i>	1 dzień	b/d	9	b/d	9	23 (12; 34)*	TAK
<i>Wirtz 2009</i>	1 dzień	b/d	7 [^]	b/d	9	26 (15; 38)*	TAK
Izometryczna siła mięśni ramion [%]							
<i>McEvoy 1989</i>	3 dni	83,69 (21,41)	12	71,58 (16,84)	12	12,11	TAK p<0,005
Izometryczna siła mięśni nóg [%]							
<i>McEvoy 1989</i>	3 dni	67,73 (22,93)	12	47,01 (17,60)	12	20,72	TAK p<0,001
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* podane w publikacji MD (95% CI)

[^] chorzy otrzymujący DAP+PIR; w publikacji dokonano porównania grupy DAP względem DAP+PIR, na podstawie którego stwierdzono brak różnicy istotnej statystycznie między grupami w ocenie tego punktu końcowego

Siłę mięśni w obserwacyjnym badaniu *Mantegazza 2015* oceniano w 5-punktowej skali, na podstawie której stwierdzono, iż 2 chorych w grupie DAP oraz 3 chorych w grupie BSC było w stanie wykonywać pełne ruchy po eliminacji grawitacji (2 punkty w skali). W publikacji

podano informację, iż większość chorych w badaniu oceniono na 4 (prawidłowa siła mięśni ale tylko przeciwko umiarkowanej sile oporu) lub 5 (pełna siła mięśni) punktów w skali.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Siła mięśni oceniana w 5-punktowej skali

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Siła mięśni oceniana w 5-punktowej skali									
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	Wynik =2	2 (6,7)	b/d*	3 (18,8)	b/d	n/o	n/o	b/d
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

*fosforan 3,4-diaminopirydyny

3.9.3. Amplituda CMAP

W ocenie amplitudy CMAP u chorych wykazano istotną statystycznie wyższą spoczynkową amplitudę CMAP w grupie DAP względem BSC. W badaniu *McEvoy 1989* analizie poddano osobno mięśnie nóg oraz mięśnie ramion. Istotności statystycznej różnic między grupami nie stwierdzono jedynie w badaniu *LMS-002*, natomiast w badaniu *Oh 2009* było to niemożliwe do określenia. W badaniu *McEvoy 1989* oceniano również amplitudę CMAP po 10-sekundowym skurczu mięśni ramion lub mięśni nóg, na podstawie której nie wykazano różnic znamienych statystycznie między grupami.

Według dostępnych danych literaturowych, za prawidłową amplitudę CMAP przyjmuje się wartość 5-10 mV. W większości z analizowanych badań wartość ta została przekroczone u chorych w grupie DAP, w przeciwieństwie do grup kontrolnych.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 29.
Amplituda CMAP

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP		BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [mV]	N	Średnia (SD) [mV]	N		
Amplituda CMAP (spoczynkowa)								
<i>LMS-002*</i>	14 dni	Ogółem	5,7 (3,72)	16	5,0 (3,26)	20	0,70 (-1,62; 3,02)	NIE**
<i>Oh 2009</i>	3-8 dni	Ogółem	5,0 (b/d)	6	2,4 (b/d)	5	2,6	b/d
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Ogółem	3,4 (1,5; 5,1)^	12	1,3 (1,1; 2,9)^	14	-2,1^^	TAK p=0,05
<i>McEvoy 1989</i>	3 dni	Mięśnie ramion	5,1 (3,12)	12	2,8 (2,08)	12	2,3	TAK p<0,005
<i>McEvoy 1989</i>	3 dni	Mięśnie nóg	3,2 (2,42)	12	1,8 (1,39)	12	1,4	TAK p<0,01
Amplituda CMAP (po 10-sekundowym skurczu mięśnia)								
<i>McEvoy 1989</i>	3 dni	Mięśnie ramion	9,6 (2,77)	12	7,6 (2,42)	12	2,0	NIE
<i>McEvoy 1989</i>	3 dni	Mięśnie nóg	4,9 (3,12)	12	3,4 (2,42)	12	1,5	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*populacja ITT; w publikacji podano informację iż w populacji PP również nie otrzymano różnicy istotnej statystycznie

** w publikacji podano iż różnica między grupami zmiany względem wartości początkowej również nie była istotna statystycznie

^mediana (IQR)

^^różnica median

Istotną różnicę w zmianie spoczynkowej amplitudy względem wartości początkowej między grupą DAP i BSC odnotowano we wszystkich analizowanych badaniach. Zauważalny jest wzrost tej wartości w grupie badanej oraz spadek wartości w grupie kontrolnej.

Ponadto, w badaniu *Wirtz 2009* nie wykazano istotnych różnic między grupami w odniesieniu do zwiększenia amplitudy po 10-sekundowym skurczu mięśnia.

Wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Zmiana spoczynkowej amplitudy CMAP

Badanie	OBS	DAP		BSC		Różnica median	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Zmiana spoczynkowej amplitudy CMAP względem wartości początkowej [mV]							
<i>Oh 2009</i>	3-8 dni	1,79 (2,05)*	11	-0,90 (1,78)*	6	2,69**	TAK p=0,0246
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	1,3 (0,5; 2,5)	12	-0,1 (-0,1; 0,1)	14	-1,4***	TAK

Badanie	OBS	DAP		BSC		Różnica median	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
							p<0,001
<i>Wirtz 2009</i>	1 dzień	b/d	9	b/d	9	0,9 (0,4; 1,4)^	TAK
<i>Wirtz 2009</i>	1 dzień	b/d	7 [#]	b/d	9	1,1 (0,5; 1,6)^	TAK
Procentowa zmiana amplitudy CMAP po 10-sekundowym skurczu mięśnia							
<i>Wirtz 2009</i>	1 dzień	b/d	9	b/d	9	b/d	NIE
<i>Wirtz 2009</i>	1 dzień	b/d	7 [#]	b/d	9	b/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*średnia (SD)

**MD

***w publikacji podano, iż zmiana ta była równa procentowej zmianie o 64,0% (IQR: 32,6; 301,3) w grupie DAP oraz o -3,2% (IQR: -13,1; 7,5) w grupie kontrolnej; różnica median dla procentowej zmiany wynosiła -67,2%; różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (p<0,001)

^wartość MD (95% CI) podano w publikacji

#chorzy otrzymujący DAP+PIR; w publikacji dokonano porównania grupy DAP względem DAP+PIR, na podstawie którego stwierdzono brak różnicy istotnej statystycznie między grupami w ocenie tego punktu końcowego

Na podstawie badania *Wirtz 2009* stwierdzono, iż w grupie DAP procentowe zmniejszenie amplitudy CMAP po powtarzającej się stymulacji nerwu względem wartości początkowej (dekrement miasteniczny) było istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej. Natomiast w badaniu *McEvoy 1989* w ocenie mięśni ramion oraz mięśni nóg, nie wykazano istotnych różnic między grupami, przy czym wartości w grupie DAP były niższe w porównaniu z wynikami dla grupy kontrolnej.

Według odnalezionych danych literaturowych, dekrement amplitudy CMAP u zdrowych osób waha się w granicach 5,4% do 28,8%, a zmniejszenie o więcej niż 40% należy rozważyć jako schorzenie mięśni [16].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.

Zmniejszenie amplitudy CMAP po powtarzającej się stymulacji nerwu (dekrement miasteniczny)

Badanie	OBS	DAP		BSC		MD	IS
		Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
Procentowe zmniejszenie amplitudy CMAP po powtarzającej się stymulacji nerwu (3 Hz)							
<i>Wirtz 2009</i>	1 dzień	b/d	9	b/d	9	-9 (-14; -3)*	TAK
<i>Wirtz 2009</i>	1 dzień	b/d	7 [^]	b/d	9	-15 (-21; -9)*	TAK
Procentowe zmniejszenie amplitudy CMAP po powtarzającej się stymulacji nerwu (mięśnie ramion)							
<i>McEvoy 1989</i>	3 dni	21,6 (7,62)	12	28,6 (10,39)	12	-7,0	NIE

Badanie	OBS	DAP		BSC		MD	IS
		Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N		
Procentowe zmniejszenie amplitudy CMAP po powtarzającej się stymulacji nerwu (mięśnie nóg)							
<i>McEvoy 1989</i>	3 dni	20,4 (9,01)	12	25,8 (7,97)	12	-5,4	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*wartość MD (95% CI) podano w publikacji

^chorzy otrzymujący DAP+PIR; w publikacji dokonano porównania grupy DAP względem DAP+PIR, na podstawie którego stwierdzono występowanie różnicy istotnej statystycznie między grupami w ocenie tego punktu końcowego (MD=-6 (-12; -0,4)) – na podstawie tego wyniku można przypuszczać o możliwej dodanej wartości terapeutycznej terapii PIR w terapii LEMS za pomocą DAP

W badaniach *Sanders 2000* oraz *Oh 2009* wykazano, iż w grupie DAP istotnie częściej występowała poprawa spoczynkowej amplitudy CMAP względem wartości początkowej w porównaniu do grupy kontrolnej. W badaniu *Sanders 2000* poprawa amplitudy CMAP o 100% uznawana była za istotną klinicznie. Ponadto, wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji badanej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Poprawa spoczynkowej amplitudy CMAP

Badanie	OBS	DAP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa spoczynkowej amplitudy CMAP o 100% względem wartości początkowej									
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	5 (41,7)	12	0 (0,0)	14	13,19 (1,94; 89,82)	0,42 (0,13; 0,70)	3 (2; 8)	TAK
Poprawa spoczynkowej amplitudy CMAP o ≥50% względem wartości początkowej									
<i>Oh 2009</i>	3-8 dni	8 (72,7)	11	1 (16,7)	6	n/d	n/d	n/d	TAK p=0,0269
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10. Ocena skuteczności – badania jednoramienne

W celu przeprowadzenia pełnej analizy, ocenę skuteczności uzupełniono o wyniki pochodzące z badań jednoramiennych oraz jednoramiennych etapów badań z grupą kontrolną. Wyniki z eksperymentalnych badań: *Sanders 2000*, *Sanders 1993* i *McEvoy 1989* oraz obserwacyjnych badań *Abenroth 2016*, *Mantegazza 2015* i *Harms 2012*, przedstawiono w podziale na następujące kategorie:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ stopień zaawansowania objawów choroby (w tym skala QMG oraz NDS);

- ⊗ ocena funkcji autonomicznego układu nerwowego (w tym ocena odruchów aksonowych, układu krążenia, układu oddechowego i funkcji seksualnych);
- ⊗ amplituda CMAP.

W badaniu *Mantegazza 2015* oceniano zarówno fosforan 3,4-diaminopirydyny jak i 3,4-diaminopirydynę, natomiast w pozostałych badaniach interwencję badaną stanowiła 3,4-diaminopirydyna. Wyniki zaprezentowano niezależnie od postaci pod jaką podawano amifamprydynę (przyjęto jeden wspólny skrót DAP dla obu postaci). Jedynie w badaniu *Mantegazza 2015* oznaczono, które wyniki dotyczą 3,4-diaminopirydyny, a które leku w postaci fosforanu.

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Jakość życia

Ocena jakości życia chorych otrzymujących DAP była możliwa dzięki wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D, w badaniu obserwacyjnym *Harms 2012*. W badaniu tym raportowano, iż u ponad połowy chorych (58,3%) stwierdzono zły lub bardzo zły stan zdrowia. Analizując poszczególne domeny, u większości chorych stwierdzono niewielkie problemy w odniesieniu do zdolności poruszania się. U 50,0% chorych niewielkie problemy raportowano w ocenie samoopieki, a u 33,3% brak takich problemów. Analizując parametry takie jak zwykłe czynności oraz ból i dyskomfort, u połowy chorych zaobserwowano problemy o ciężkim nasileniu. U zdecydowanej większości chorych (75,0%) nie stwierdzono natomiast problemów związanych z niepokojem i przygnębieniem.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DAP	
				n (%)	N
Ogólna ocena stanu zdrowia na podstawie kwestionariusza EQ-5D					
<i>Harms 2012</i>	b/d	Zły lub bardzo zły stan zdrowia		7 (58,3)	12
<i>Harms 2012</i>	b/d	Dobry stan zdrowia		1 (8,3)	12
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D					
<i>Harms 2012</i>	b/d	Zdolność poruszania się	Niewielkie problemy	11 (91,7)	12
			Problemy o ciężkim nasileniu	1 (8,3)	12
<i>Harms 2012</i>	b/d	Samoopieka	Brak problemów	4 (33,3)	12

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DAP	
				n (%)	N
			Niewielkie problemy	6 (50,0)	12
			Problemy o ciężkim nasileniu	2 (16,7)	12
Harms 2012	b/d	Zwykłe czynności	Brak problemów	1 (8,3)	12
			Niewielkie problemy	5 (41,7)	12
			Problemy o ciężkim nasileniu	6 (50,0)	12
Harms 2012	b/d	Ból i dyskomfort	Brak problemów	1 (8,3)	12
			Niewielkie problemy	5 (41,7)	12
			Problemy o ciężkim nasileniu	6 (50,0)	12
Harms 2012	b/d	Niepokój i przygnębenie	Brak problemów	9 (75,0)	12
			Niewielkie problemy	2 (16,7)	12
			Problemy o ciężkim nasileniu	1 (8,3)	12
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

Średni wynik otrzymany za pomocą kwestionariusza EQ-5D w badaniu *Harms 2012* w postaci indeksu użyteczności wyniósł 0,34 punktu w momencie przeprowadzania wywiadu oraz 0,31 punktu 6 dni później. Natomiast średni wynik w skali VAS wyniósł odpowiednio 44,5 oraz 45,6 punktów. Jak podano w publikacji, indeks użyteczności był niższy u chorych z umiarkowanymi lub silnymi problemami z osłabieniem mięśni nóg oraz z ogólnym zmęczeniem. Niższy wynik na podstawie kwestionariusza EQ-5D (zarówno indeks użyteczności jak i skala VAS) świadczy o gorszej jakości życia (większy wpływ objawów na jakość życia). Według autorów publikacji otrzymane wyniki dotyczące jakości życia są porównywalne do jakości życia chorych z niewydolnością serca lub ciężkim stwardnieniem rozsianym. Oznaczać to może, iż LEMS istotnie wpływa na pogorszenie jakości życia chorych.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Wynik w skali EQ-5D

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP	
			Średnia (SD)	N
Wynik na podstawie kwestionariusza EQ-5D (indeks użyteczności)				
<i>Harms 2012</i>	b/d	W momencie przeprowadzania wywiadu	0,34 (0,35)	12
<i>Harms 2012</i>	b/d	6 dni po przeprowadzeniu wywiadu	0,31 (0,35)	11
Wynik na podstawie kwestionariusza EQ-5D (skala VAS)				
<i>Harms 2012</i>	b/d	W momencie przeprowadzania wywiadu	44,5 (22,5)	12
<i>Harms 2012</i>	b/d	6 dni po przeprowadzeniu wywiadu	45,6 (22,8)	11

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP	
			Średnia (SD)	N
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

Ocena sprawności ruchowej

W badaniu *Mantegazza 2015* podano również informację, iż wśród wszystkich analizowanych chorych, konieczność pozostania w łóżku oraz niezdolność do samodzielnego mycia się lub ubierania deklarowało po 3 chorych łącznie z grup otrzymujących amifamprydynę.

Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Ocena sprawności ruchowej

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP	
			n (%)	N
Ocena sprawności ruchowej				
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	Konieczność pozostania w łóżku	2 (b/d)	b/d*
			1 (b/d)	b/d**
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	Niezdolność do samodzielnego mycia się lub ubierania	1 (b/d)	b/d*
			2 (b/d)	b/d**
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*fosforan 3,4-diaminopirydyny

**3,4-diaminopirydyna

3.10.2. Stopień zaawansowania objawów choroby

W badaniu *Sanders 2000* u większości chorych po stosowaniu DAP raportowano zmniejszenie nasilenia objawów (28,0%) lub znaczne zmniejszenie nasilenia objawów (68,0%) w ocenie zaawansowania choroby. W badaniu *Abenroth 2016* zmniejszenie nasilenia objawów choroby stwierdzono u 72,2% chorych.

W obserwacyjnym badaniu *Harms 2012*, u większości chorych (75,0%) stwierdzono częste lub całkowite ograniczenia aktywności. Na podstawie 5-punktowej skali oceniającej funkcjonowanie fizyczne, u połowy chorych stwierdzono poważną niepełnosprawność.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Stopień nasilenia objawów choroby

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP	
			n (%)	N
Stopień nasilenia objawów choroby				
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Brak zmian	1 (4,0)	25
<i>Abenroth 2016</i>	b/d [^]		2 (11,1) ^{^^}	18
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Zmniejszenie nasilenia objawów	7 (28,0)*	25
<i>Abenroth 2016</i>	b/d [^]		13 (72,2) ^{^^}	18
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Znaczne zmniejszenie nasilenia objawów	17 (68,0)*	25
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Remisja choroby	1 (4,0)**	25
<i>Abenroth 2016</i>	b/d [^]		1 (5,6) ^{^^}	18
Częściowe lub całkowite ograniczenie codziennej aktywności				
<i>Harms 2012</i>	b/d	Ogółem	9 (75,0)	12
Częste lub ciągłe odczuwanie ograniczenia aktywności w momencie przeprowadzania wywiadu				
<i>Harms 2012</i>	b/d	Ogółem	9 (75,0)	12
Ocena funkcjonowania fizycznego w 5-punktowej skali				
<i>Harms 2012</i>	b/d	Całkowita remisja (brak objawów)	1 (8,3)	12
<i>Harms 2012</i>	b/d	Łagodne objawy (pozwalające na normalną codzienną aktywność)	2 (16,7)	12
<i>Harms 2012</i>	b/d	Umiarkowane objawy (pozwalające na aktywność zawodową lub częściową, codzienną aktywność)	3 (25,0)	12
<i>Harms 2012</i>	b/d	Poważna niepełnosprawność (wymagająca przerwania aktywności zawodowej)	1 (8,3)	12
<i>Harms 2012</i>	b/d	Poważna niepełnosprawność (wymagająca ciągłej opieki lub mechanicznej wentylacji)	5 (41,7)	12
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*u 13 chorych, u których stwierdzono jakiekolwiek zmniejszenie nasilenia objawów, po dodaniu do terapii PIR raportowano jeszcze większą poprawę

**po osiągnięciu remisji u chorego przerwano terapię DAP, po której nie stwierdzono nawrotu objawów osłabienia

[^]nie podano czasu trwania leczenia chorych; dane w badaniu zbierano od 1 października 1999 r. do 30 września 2013 r.

^{^^}w przypadku 2 (11,1%) chorych nie udokumentowano wyników terapii

W badaniu *Harms 2012*, pomimo podawania DAP, u 66,7% chorych obserwowano co najmniej 10 objawów, a u 91,7% chorych co najmniej 6 objawów LEMS.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Częstość występowania objawów LEMS

Badanie	OBS	DAP	
		n (%)	N
≥10 objawów LEMS			
<i>Harms 2012</i>	b/d	8 (66,7)	12
≥6 objawów LEMS			
<i>Harms 2012</i>	b/d	11 (91,7)	12
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna			

W badaniu *Harms 2012* wśród najczęściej obserwowanych objawów o ciężkim nasileniu wymieniano: osłabienie mięśni nóg (50,0%), suchość w jamie ustnej (41,7%) oraz problemy ze skupieniem wzroku (33,3%). Ponadto, jako dość często (50,0%) występujące objawy o umiarkowanym nasileniu obserwowano: ogólne zmęczenie, trudności z połykaniem oraz opadającą powiekę.

W badaniu *McEvoy 1989*, u wszystkich chorych w trakcie leczenia DAP nastąpiła redukcja odczuwania suchości w jamie ustnej, natomiast u żadnego z chorych, u których występowały zaparcia nie stwierdzono ich redukcji.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Objawy LEMS

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DAP	
				n (%)	N
Objawy nerwowo-mięśniowe					
<i>Harms 2012</i>	b/d	Oslabienie mięśni nóg	Łagodne	1 (8,3)	12
			Umiarkowane	4 (33,3)	12
			Ciężkie	6 (50,0)	12
<i>Harms 2012</i>	b/d	Oslabienie mięśni ramion	Łagodne	3 (25,0)	12
			Umiarkowane	5 (41,7)	12
			Ciężkie	2 (16,7)	12
<i>Harms 2012</i>	b/d	Zaostrzenie osłabienia (w wyniku wysiłku fizycznego, gorącej kąpieli lub upałów)	Łagodne	2 (16,7)	12
			Umiarkowane	1 (8,3)	12
			Ciężkie	3 (25,0)	12
<i>Harms 2012</i>	b/d	Ból mięśni lub dyskomfort	Łagodne	1 (8,3)	12
			Umiarkowane	2 (16,7)	12
			Ciężkie	3 (25,0)	12
<i>Harms 2012</i>	b/d	Problemy z oddychaniem	Łagodne	3 (25,0)	12

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DAP	
				n (%)	N
			Umiarkowane	4 (33,3)	12
			Ciężkie	0 (0,0)	12
Objawy czaszkowe					
Harms 2012	b/d	Opadająca powieka	Łagodne	1 (8,3)	12
			Umiarkowane	6 (50,0)	12
			Ciężkie	1 (8,3)	12
Harms 2012	b/d	Podwójne widzenie	Łagodne	1 (8,3)	12
			Umiarkowane	2 (16,7)	12
			Ciężkie	0 (0,0)	12
Harms 2012	b/d	Bełkotliwa mowa / trudności w mowie	Łagodne	2 (16,7)	12
			Umiarkowane	4 (33,3)	12
			Ciężkie	1 (8,3)	12
Harms 2012	b/d	Trudności z połykaniem	Łagodne	1 (8,3)	12
			Umiarkowane	6 (50,0)	12
			Ciężkie	0 (0,0)	12
Harms 2012	b/d	Trudności z żuciem	Łagodne	4 (33,3)	12
			Umiarkowane	5 (41,7)	12
			Ciężkie	0 (0,0)	12
Harms 2012	b/d	Osłabiony głos	Łagodne	2 (16,7)	12
			Umiarkowane	5 (41,7)	12
			Ciężkie	0 (0,0)	12
Objawy autonomiczne					
Harms 2012	b/d	Suchość w jamie ustnej	Łagodne	1 (8,3)	12
			Umiarkowane	2 (16,7)	12
			Ciężkie	5 (41,7)	12
McEvoy 1989	b/d	Zmniejszenie suchości w jamie ustnej		6 (100,0)	6
Harms 2012	b/d	Impotencja u mężczyzn	Łagodne	1 (8,3)	12
			Umiarkowane	1 (8,3)	12
			Ciężkie	1 (8,3)	12
Harms 2012	b/d	Problemy z kontrolowaniem pęcherza/jelita	Łagodne	2 (16,7)	12
			Umiarkowane	2 (16,7)	12
			Ciężkie	1 (8,3)	12
Harms 2012	b/d	Zaparcia	Łagodne	0 (0,0)	12
			Umiarkowane	1 (8,3)	12
			Ciężkie	0 (0,0)	12
McEvoy 1989	b/d	Redukcja występowania zaparć		0 (0,0)	12
Harms 2012	b/d	Zawroty głowy	Łagodne	1 (8,3)	12

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	DAP	
				n (%)	N
			Umiarkowane	2 (16,7)	12
			Ciężkie	1 (8,3)	12
Harms 2012	b/d	Upośledzenie wydzielania potu	Łagodne	1 (8,3)	12
			Umiarkowane	3 (25,0)	12
			Ciężkie	0 (0,0)	12
Harms 2012	b/d	Problemy ze skupieniem wzroku	Łagodne	1 (8,3)	12
			Umiarkowane	2 (16,7)	12
			Ciężkie	4 (33,3)	12
Objawy ogólne					
Harms 2012	b/d	Ogólne zmęczenie	Łagodne	1 (8,3)	12
			Umiarkowane*	6 (50,0)	12
			Ciężkie*	3 (25,0)	12
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*na ryc. 5 w publikacji podano, iż umiarkowane objawy ogólnego zmęczenia dotyczyły 5 (41,7%) chorych, a ciężkie objawy 4 (33,3%) chorych

3.10.2.1. Skala QMG

W badaniu *Sanders 1993* u 7 z 10 ocenianych chorych stwierdzono po 7 dniach leczenia DAP istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia objawów wg skali QMG (redukcja o >3 punkty). Natomiast w badaniu *Sanders 2000* istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia objawów (redukcja o co najmniej 2 punkty) raportowano u 58,3% chorych po 6 dniach leczenia DAP oraz u 88,0% chorych po 6 miesiącach leczenia DAP.

Poszczególne wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Zmiana nasilenia objawów w skali QMG

Badanie	OBS	DAP	
		n (%)	N
Istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia objawów (redukcja o >3 punkty w skali QMG)			
<i>Sanders 1993</i>	7 dni	7 (70,0)	10
Istotne zmniejszenie nasilenia objawów (redukcja o \geq2 punktów w skali QMG)			
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	7 (58,3)	12
<i>Sanders 2000</i>	6 mies.	22 (88,0)*	25
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna			

*większość chorych otrzymywała leczenie skojarzone DAP+PIR

3.10.2.2. Skala NDS

W badaniu *McEvoy 1989* stwierdzono, iż po 8 dniach leczenia amifamprydyną, średni wynik w skali NDS zmniejszył się ponad 2,5-krotnie, a zmiana ta była istotna statystycznie względem wartości początkowej u chorych.

Dodatkowo w badaniu *McEvoy 1989* przeprowadzono analizę skuteczności leczenia ocenianej na podstawie skali NDS podczas etapu badania polegającego na stopniowym zwiększaniu dawki aż do momentu osiągnięcia dawki maksymalnej (25 mg, 4 razy na dobę). Wykazano, iż zwiększanie dawki prowadziło do istotnej statystycznie redukcji wyniku w analizowanej skali (p-wartość <0,001) już przy zastosowaniu najniższej dawki (5 mg, 4 razy na dobę). Niższy wynik w tej skali świadczył o mniejszej niepełnosprawności chorego.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Wynik w skali NDS

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP			IS
			Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	
Wynik w skali NDS						
<i>McEvoy 1989</i>	8 dni	Ogółem	39,58 (11,78)	14,42 (10,18)	12	TAK p<0,001
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.10.2.3. Częstość występowania ataksji

W badaniu obserwacyjnym *Mantegazza 2015*, na podstawie testu chodzenia po linii prostej zaobserwowano ataksję u 4 z 8 chorych otrzymujących 3,4-diaminopirydynę, natomiast wykonanie próby pięta-kolano wskazało na występowanie ataksji u 5 z 10 przebadanych chorych z tej grupy.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Częstość występowania ataksji (niezborności ruchów)

Badanie	OBS	DAP	
		n (%)	N
Ataksja (niezborność ruchów) – test chodzenia po linii prostej			
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	0 (0,0)	30*
		4 (50,0)	8**
Ataksja (niezborność ruchów) – próba pięta-kolano			
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	0 (0,0)	30*
		5 (50,0)	10**
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna			

*fosforan 3,4-diaminopirydyny

**3,4-diaminopirydyna

3.10.3. Ocena funkcji układu autonomicznego

3.10.3.1. Ocena odruchów aksonowych

W badaniu *McEvoy 1989*, raportowano istotny wzrost potliwości stóp u chorych po leczeniu DAP względem wartości początkowej. Istotnej różnicy nie odnotowano natomiast w przypadku potliwości przedramion, a także w ocenie wydzielania śliny u chorych.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Ocena odruchów aksonowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP			MD	IS
			Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	N		
Wzrost potliwości [$\mu\text{l}/\text{cm}^2$]							
<i>McEvoy 1989</i>	8 dni	Stopy	0,8 (1,04)	1,2 (1,39)	12	0,4*	TAK p<0,05
<i>McEvoy 1989</i>	8 dni	Przedramię	1,6 (1,73)	1,9 (2,08)	12	0,3	NIE
Wydzielanie śliny [$\text{ml}/5 \text{ min}$]							
<i>McEvoy 1989</i>	8 dni	Ogółem	8,9 (2,77)	10,2 (3,81)	12	1,3**	NIE
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

*zwiększenie potliwości stóp raportowano u 10 (83,3%) chorych

**wartość prawidłowa wynosi >7 ml/5 min

3.10.3.2. Ocena funkcji układu krążenia

Na podstawie wyników z badania *McEvoy 1989*, nie stwierdzono istotnych zmian w spadku tętna wskutek głębokiego oddychania po 8 dniach podawania DAP, a także w wielkości wskaźnika Valsalvy u chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Ocena funkcji układu krążenia

Badanie	OBS	DAP			MD	IS
		Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	N		
Zmiana tętna wskutek głębokiego oddychania [uderzenia/min]						
<i>McEvoy 1989</i>	8 dni	11,7 (9,01)	14,3 (8,66)	12	2,6	NIE
Wskaźnik Valsalvy						
<i>McEvoy 1989</i>	8 dni	1,4 (1,39)	1,5 (0,35)	12	0,1	NIE
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.10.3.3. Ocena funkcji układu oddechowego

W badaniu *Mantegazza 2015* wykazano, iż średnia wskaźnika FEV₁ oraz wskaźnika FVC w grupie DAP oraz 3,4-DAP nie była niższa niż 79% w odniesieniu do wartości normalnych. Jak podano w publikacji, jedynie w przypadku dwóch niepalących chorych z grupy 3,4-DAP wskaźnik FEV₁ wyniósł 73%, a FVC 70-71%.

Tabela 44.
Ocena funkcji układu krążenia

Badanie	OBS	DAP	
		Średnia [%]	N
Wartość wskaźnika FEV ₁ względem wartości normalnych			
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	≥79	30*
	b/d	≥79	15**
Wartość wskaźnika FVC względem wartości normalnych			
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	≥79	30*
	b/d	≥79	15**
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna			

*fosforan 3,4-diaminopirydyny

**3,4-diaminopirydyna

3.10.3.4. Ocena funkcji seksualnych

Według wyników otrzymanych w badaniu *McEvoy 1989*, stosowanie DAP doprowadziło do przywrócenia zdolności do erekcji u 2 z 3 chorych mężczyzn cierpiących na impotencję, potencjalnie zdolnych do erekcji.

Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Zdolność do erekcji

Badanie	OBS	DAP	
		n (%)	N
Przywrócenie zdolności do erekcji			
<i>McEvoy 1989</i>	b/d	2 (66,7)	3
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna			

3.10.4. Amplituda CMAP

Oceniając zmiany amplitudy CMAP względem wartości początkowych w podziale na mięśnie ramion oraz mięśnie nóg w badaniu *McEvoy 1989* wykazano, iż zmiana ta była istotna statystycznie jedynie dla spoczynkowej amplitudy CMAP po 8 dniach stosowania DAP.

W odniesieniu do pozostałych punktów czasowych (3, 9 lub 15 miesięcy), a także w odniesieniu do zmiany amplitudy CMAP po 10-sekundowym skurczu mięśnia lub po powtarzającej się stymulacji nerwu, nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem wartości początkowych lub brakowało wystarczających danych do ich określenia. Niemniej jednak różnica median była podobna lub większa w porównaniu ze zmianą, w której wykazano istotność statystyczną między grupami, a brak istotności w pozostałych wynikach wynika najprawdopodobniej z szerszych przedziałów ufności (SD).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Zmiana amplitudy CMAP

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP			MD	IS
			Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	N		
Zmiana amplitudy CMAP (mięśnie ramion)							
<i>McEvoy 1989</i>	8 dni	Spoczynkowa [mV]	2,9 (1,39)	5,0 (1,73)	12	2,1	TAK p<0,001

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP			MD	IS
			Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	N		
McEvoy 1989	3 mies.		2,9 (1,39)	4,9 (3,46)	12	2,0	NIE
McEvoy 1989	9 mies.		2,9 (1,39)	5,1 (3,46)	11	2,2	b/d
McEvoy 1989	15 mies.		2,9 (1,39)	5,5 (4,16)	9	2,6	b/d
McEvoy 1989	8 dni	Po 10-sekundowym skurczu mięśnia [mV]	7,7 (1,73)	10,4 (3,12)	12	2,7	NIE
McEvoy 1989	3 mies.		7,7 (1,73)	12,0 (3,12)	12	4,3	NIE
McEvoy 1989	8 dni	Po powtarzającej się stymulacji nerwu (dekrement miasteniczny) [%]	26,7 (8,31)	21,7 (6,58)	12	-5,0	NIE
McEvoy 1989	3 mies.		26,7 (8,31)	21,4 (11,09)	12	-5,3	NIE
Zmiana amplitudy CMAP (mięśnie nóg)							
McEvoy 1989	8 dni	Spoczynkowa [mV]	1,6 (1,39)	3,1 (2,08)	12	1,5	TAK p<0,001
McEvoy 1989	3 mies.		1,6 (1,39)	2,8 (2,08)	12	1,2	NIE
McEvoy 1989	9 mies.		1,6 (1,39)	3,1 (2,42)	11	1,5	b/d
McEvoy 1989	15 mies.		1,6 (1,39)	3,2 (2,77)	9	1,6	b/d
McEvoy 1989	8 dni	Po 10-sekundowym skurczu mięśnia [mV]	3,2 (2,77)	5,8 (3,81)	12	2,6	NIE
McEvoy 1989	3 mies.		3,2 (2,77)	5,1 (3,12)	12	1,9	NIE
McEvoy 1989	8 dni	Po powtarzającej się stymulacji nerwu (dekrement miasteniczny) [%]	22,9 (7,97)	20,2 (7,62)	12	-2,7	NIE
McEvoy 1989	3 mies.		22,9 (7,97)	19,6 (11,09)	12	-3,3	NIE
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

3.11. Ocena bezpieczeństwa amifamprydyny względem BSC

Według Cochrane Handbook [7] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji

wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie eksperymentalnych badań: *LMS-002*, *Oh 2009* oraz *Sanders 2000*, a także obserwacyjnego badania *Mantegazza 2015*, w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych (badanie *LMS-002*);
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (badanie *LMS-002*);
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych (badanie *LMS-002* *Mantegazza 2015*, *Oh 2009* oraz *Sanders 2000*).

W badaniu *LMS-002* oceniano amifamprydynę w postaci fosforanu (leku Firdapse®), a w badaniu *Mantegazza 2015* oceniano zarówno fosforan 3,4-diaminopirydyny jak i 3,4-diaminopirydynę, natomiast w pozostałych badaniach interwencję badaną stanowiła 3,4-diaminopirydyna. Wyniki zaprezentowano niezależnie od postaci pod jaką podawano amifamprydynę (przyjęto jeden wspólny skrót DAP dla obu postaci). Jedynie w badaniu *Mantegazza 2015* oznaczono, które wyniki dotyczą 3,4-diaminopirydyny, a które leku w postaci fosforanu.

W przypadku parametrów dotyczących bezpieczeństwa z badania typu *cross-over* (badanie *Oh 2009*) odstąpiono od obliczeń statystycznych, ponieważ grupy w badaniu są grupami zależnymi, gdyż ci sami chorzy stanowią zarówno grupę kontrolną jak i grupę badaną. Wyniki przedstawiono jako liczbę chorych, u których wystąpiło zdarzenie/działanie niepożądane wraz z odsetkiem.

W ramach niniejszej analizy oceniano badania eksperymentalne oraz badania obserwacyjne (badanie *Mantegazza 2015*). W przypadku badania *Mantegazza 2015* grupę kontrolną stanowiła grupa BSC, natomiast w pozostałych badaniach (badania eksperymentalne) – grupa BSC.

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Działania niepożądane

W badaniu *LMS-002* nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupą DAP a BSC w odniesieniu do występowania działań niepożądanych ogółem oraz wzrostu stężenia kreatyniny we krwi w czasie 7-dniowego etapu randomizowanego badania. Co więcej w grupie DAP nie raportowano żadnych działań niepożądanych u chorych w tym okresie obserwacji.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane									
<i>LMS-002</i>	7 dni (III etap)	Ogółem	0 (0,0)	16	2 (9,1)	22	0,17 (0,01; 2,92)	-0,09 (-0,24; 0,06)	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych									
<i>LMS-002</i>	7 dni (III etap)	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	0 (0,0)	16	1 (4,5)	22	0,18 (0,003; 9,42)	-0,05 (-0,17; 0,08)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *LMS-002* w czasie 7-dniowego etapu randomizowanego, nie raportowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>LMS-002</i>	7 dni (III etap)	Ogółem	0 (0,0)	16	0 (0,0)	22	n/o	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych									
<i>LMS-002</i>	7 dni (III etap)	Ogółem	0 (0,0)	16	0 (0,0)	22	n/o	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
<i>LMS-002</i>	7 dni (III etap)	Nieprawidłowości w badaniu EKG	0 (0,0)	16	0 (0,0)	22	n/o	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
LMS-002	7 dni (III etap)	Wydłużenie odcinka QT w obrazie EKG	0 (0,0)	16	0 (0,0)	22	n/o	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.11.3. Zdarzenia niepożądane

Ocenę występowania zdarzeń niepożądanych między grupą badaną a grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o wyniki badania LMS-002 (okres obserwacji: 7 dni) oraz Oh 2009 (okres obserwacji: 3-8 dni).

W badaniu LMS-002 raportowane zdarzenia niepożądane przeważnie miały charakter łagodny i przemijający. Jak podano w publikacji, występowanie zdarzeń niepożądanych rzadziej obserwowano w przypadku chorych wcześniej leczonych w porównaniu z nieleczonymi uprzednio chorymi. W przypadku żadnego ze zdarzeń nie wykazano istotnej różnicy między analizowanymi grupami. W obu badaniach, w obrębie poszczególnych kategorii, raportowane były jedynie pojedyncze przypadki niektórych ze zdarzeń.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane									
LMS-002	7 dni (III etap)	Ogółem	3 (18,8)	16	6 (27,3)*	22	0,62 (0,13; 2,95)	-0,09 (-0,35; 0,18)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
LMS-002	7 dni (III etap)	Zakażenie dróg moczowych	1 (6,3)	16	0 (0,0)	22	10,75 (0,20; 569,48)	0,06 (-0,08; 0,21)	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego									
Oh 2009	3-8 dni	Zaburzenia reumatoidalne na podstawie badań krwi	0 (0,0)	7	0 (0,0)	7	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia układu nerwowego									
LMS-002	7 dni (III etap)	Drgawki	0 (0,0)	16	0 (0,0)	22	n/o	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Oh 2009	3-8 dni	Ból głowy	0 (0,0)	7	1 (14,3)	7	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia ucha i błędnika									
LMS-002	7 dni (III etap)	Zapalenie ucha zewnętrznego	1 (6,3)	16	0 (0,0)	22	10,75 (0,20; 569,48)	0,06 (-0,08; 0,21)	NIE
Zaburzenia naczyniowe									
Oh 2009	3-8 dni	Nadciśnienie	0 (0,0)	7	1 (14,3)	7	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
LMS-002	7 dni (III etap)	Zapalenie nosogardzieli	1 (6,3)	16	0 (0,0)	22	10,75 (0,20; 569,48)	0,06 (-0,08; 0,21)	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
Oh 2009	3-8 dni	Zaburzenia funkcji wątroby na podstawie badań krwi	0 (0,0)	7	0 (0,0)	7	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
Oh 2009	3-8 dni	Zaburzenia funkcji nerek na podstawie badań krwi	0 (0,0)	7	0 (0,0)	7	n/d	n/d	n/d
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych									
Oh 2009	3-8 dni	Ogółem	0 (0,0)	7	0 (0,0)	7	n/d	n/d	n/d
Oh 2009	3-8 dni	Nieprawidłowa morfologia krwi	0 (0,0)	7	0 (0,0)	7	n/d	n/d	n/d
Oh 2009	3-8 dni	Zaburzenia funkcji tarczycy na podstawie badań krwi	0 (0,0)	7	0 (0,0)	7	n/d	n/d	n/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*u 6 chorych raportowano 11 zdarzeń niepożądanych, w tym: astenie, uczucie ciężkości, zapalenie ozębnej, zmęczenie, osłabienie mięśni, wzrost poziomu kreatyniny we krwi, depresja, duszności

Ocena niewydolności serca

Na podstawie eksperymentalnego badania Sanders 2000, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie długości odcinka QT u chorych. W badaniu obserwacyjnym Mantegazza 2015 nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą chorych otrzymujących fosforan 3,4-diaminopirydyny, a grupą kontrolną, jednakże w grupie chorych leczonych 3,4-diaminopirydyną, różnica względem BSC była już istotna statystycznie. Jednakże biorąc pod uwagę wyniki skorygowanego odcinka QT u chorych, w żadnej z grup

otrzymane wyniki względem grupy kontrolnej nie były istotne statystycznie. Warto zwrócić uwagę również na fakt, iż w żadnej z grup wyniki średnie skorygowanej długości odcinka QT nie przekraczały wartości przyjętej przez autorów badania za prawidłową (440 ms).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Wyniki badania EKG

Badanie	OBS	DAP		BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Długość odcinka QT							
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	350,7 (58,2)	9 [^]	357,0 (4,2)	2	-6,30 (-44,77; 32,17)	NIE
		388,7 (9,9)	3 ^{^^}			31,70 (19,08; 44,32)	TAK
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	413 (402; 426)*	11	402 (398; 408)*	12	11**	NIE p=0,13***
Długość skorygowanego odcinka QT							
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	423,4 (36,6) ^{^^^}	7 [^]	388,0 (21,2)	2	35,40 (-4,58; 75,38)	NIE
		408,7 (2,3)	3 ^{^^}			20,70 (-8,80; 50,20)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (bardzo niska – badanie <i>Mantegazza 2015</i>), waga punktu końcowego – krytyczna							

*mediana (IQR)

**różnica median

***różnica zmiany względem wartości początkowej również nie była istotna statystycznie między grupami (p-wartość=0,40)

[^]fosforan 3,4-diaminopirydyny

^{^^}3,4-diaminopirydyna

^{^^^}na wynik w grupie DAP wpłynęła wysoka wartość wyniku w przypadku 1 chorego, u którego wynosiła ona 496 ms (wartość powyżej 440 ms uznaje się za nieprawidłową)

3.12. Ocena bezpieczeństwa – badania jednoramienne

W celu wykonania najpełniejszej analizy, przedstawiono również ocenę profilu bezpieczeństwa na podstawie wyników pojedynczych ramion z badań, w których oceniano DAP u chorych. Na podstawie eksperymentalnych badań: *LMS-002*, *Oh 2009*, *Wirtz 2009*, *Sanders 2000* oraz *McEvoy 1989* zaprezentowano profil bezpieczeństwa w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania zgonów (badanie *McEvoy 1989*);
- ⊕ częstość występowania działań niepożądanych (badanie *Oh 2009* oraz *Sanders 2000*);

- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych (badanie *LMS-002*, *Wirtz 2009* oraz *McEvoy 1989*).

W badaniu *LMS-002* oceniano amifamprydynę w postaci fosforanu (leku Firdapse[®]), natomiast w pozostałych badaniach interwencją badaną stanowiła 3,4-diaminopirydyna. Wyniki zaprezentowano niezależnie od postaci pod jaką podawano amifamprydynę (przyjęto jeden wspólny skrót DAP dla obu postaci).

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Zgony

W badaniu *McEvoy 1989* raportowano 1 zgon w wyniku drobnokomórkowego raka płuca (SCLC, ang. *small-cell lung cancer*) u chorego otrzymującego DAP w czasie 9-miesięcznego okresu obserwacji.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Częstość występowania zgonów

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP	
			n (%)	N
Zgony				
<i>McEvoy 1989</i>	9 mies.	Zgon w wyniku SCLC	1 (8,3)	12

GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna

3.12.2. Działania niepożądane

W badaniu *Sanders 2000* jako jedyne działania niepożądane raportowane było mrowienie ust oraz parestezja palców występujące łącznie odpowiednio u 28,6% chorych w czasie 6-dniowego okresu obserwacji oraz u 36,4% chorych w czasie kolejnych 6 miesięcy. W badaniu *Oh 2009* podano jedynie informację, iż w czasie 3-8 dniowego etapu *cross-over* nie raportowano nieprawidłowego wyniku EKG u chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 52.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP	
			n (%)	N
Zaburzenia endokrynologiczne				
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Zaburzenia endokrynologiczne na podstawie badań krwi	0 (0,0)	14
	6 mies.		0 (0,0)	22
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Mrowienie ust	4 (28,6)	14
		Parestezja palców		
<i>Sanders 2000</i>	6 mies.	Mrowienie ust	8 (36,4)	22
		Parestezja palców		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Zaburzenia funkcji wątroby na podstawie badań krwi	0 (0,0)	14
	6 mies.		0 (0,0)	22
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Zaburzenia funkcji nerek na podstawie badań krwi	0 (0,0)	14
	6 mies.		0 (0,0)	22
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Nieprawidłowy wynik EKG	0 (0,0)	14
	6 mies.		0 (0,0)	22
<i>Oh 2009</i>	3-8 dni		0 (0,0)	4
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Nieprawidłowy wynik elektroencefalografu	0 (0,0)	14
	6 mies.		0 (0,0)	22
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Zaburzenia wyników badań hematologicznych	0 (0,0)	14
	6 mies.		0 (0,0)	22
<i>Sanders 2000</i>	6 dni	Wydłużenie odcinka QT	0 (0,0)	11
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

3.12.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 37,5% chorych w badaniu *LMS-002* otrzymujących DAP w czasie 7 dni II etapu tego badania. Podczas 3-miesięcznego etapu wstępnego badania (I etap) najczęściej występowały u chorych parestezje kończyn oraz parestezje w jamie ustnej. W badaniu tym w żadnym analizowanym okresie czasu nie raportowano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *Wirtz 2009* u większości chorych (88,9%) stwierdzono ból ramienia w miejscu podania leku, a u 33,3% chorych parestezje w jamie ustnej / języka. Zdarzenia te ustępowały

po 1-3 godzinach. Należy zauważyć, iż amifamprydyna podawana jest doustnie, z czego wynika, iż odczuwany przez chorego ból był związany z innym stosowanym równocześnie u chorego leczeniem.

W badaniu *McEvoy 1989* najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi również były parestezje kończyn oraz parestezje w jamie ustnej (83,3% chorych). U 41,7% chorych występowało uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, wskutek czego podjęto u tych chorych działania prewencyjne polegające na podawaniu leku razem z posiłkiem lub z lekiem zobojętniającym kwas żołądkowy. Ponadto, w publikacji podano iż u 5 chorych raportowano zmęczenie, zawroty głowy lub uczucie ciężkości głowy. Zdarzenia te obserwowano już przy 3-4 dniach podawania tej samej dawki leku i ustępowały one po jej redukcji. W powyższym badaniu w czasie 21 miesięcy okresu obserwacji nie stwierdzono u chorych zaburzeń funkcji wątroby, funkcji nerek oraz zaburzeń wyników badań hematologicznych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy		DAP	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
<i>LMS-002</i>	7 dni (II etap)	Ogółem		6 (37,5)*	16
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>LMS-002</i>	3 mies. (I etap)	Ogółem		0 (0,0)	53
<i>LMS-002</i>	7 dni (II etap)	Ogółem		0 (0,0)	16
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>LMS-002</i>	3 mies. (I etap)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	3 (5,7)	53
<i>LMS-002</i>	3 mies. (I etap)		Uprzednio nieleczeni chorzy	3 (7,1)	42
Zaburzenia psychiczne					
<i>McEvoy 1989</i>	3 mies. [^]	Bezsенność	Ogółem	3 (25,0)	12
Zaburzenia układu nerwowego					
<i>LMS-002</i>	3 mies. (I etap)	Parestezje w jamie ustnej	Ogółem	21 (39,6)	53
			Uprzednio nieleczeni chorzy	20 (47,6)	42
			Uprzednio leczeni chorzy	1 (9,1)	11
<i>LMS-002</i>	3 mies. (I etap)	Parestezje kończyn	Ogółem	18 (34,0)	53
			Uprzednio nieleczeni chorzy	18 (42,9)	42
<i>McEvoy 1989</i>	3 mies. [^]	Parestezje w jamie ustnej	Ogółem	10 (83,3)**	12
		Parestezje kończyn			

Badanie	OBS	Punkt końcowy		DAP	
				n (%)	N
Wirtz 2009	2 dni	Parestezje w jamie ustnej	Ogółem	3 (33,3) ^{***}	9
		Parestezje języka			
LMS-002	3 mies. (I etap)	Ból głowy	Ogółem	5 (9,4)	53
LMS-002	3 mies. (I etap)		Uprzednio nieleczeni chorzy	5 (11,9)	42
LMS-002	3 mies. (I etap)	Zawroty głowy	Ogółem	3 (5,7)	53
LMS-002	3 mies. (I etap)		Uprzednio nieleczeni chorzy	3 (7,1)	42
McEvoy 1989	10 mies.	Napady padaczkowe	Ogółem	1 (8,3) [#]	11
Zaburzenia w obrębie oka					
McEvoy 1989	3 mies. [^]	Zwiększone łzawienie	Ogółem	1 (8,3) ^{##}	12
Zaburzenia serca					
McEvoy 1989	3 mies. [^]	Bradykardia	Ogółem	0 (0,0)	12
McEvoy 1989	3 mies. [^]	Zaburzenia przewodnictwa	Ogółem	0 (0,0)	12
Zaburzenia naczyniowe					
LMS-002	3 mies. (I etap)	Ból kończyn	Ogółem	3 (5,7)	53
LMS-002	3 mies. (I etap)		Uprzednio nieleczeni chorzy	3 (7,1)	42
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
McEvoy 1989	3 mies. [^]	Wodnisty wyciek z nosa	Ogółem	1 (8,3) ^{##}	12
Zaburzenia żołądka i jelit					
LMS-002	3 mies. (I etap)	Nudności	Ogółem	5 (9,4)	53
LMS-002	3 mies. (I etap)		Uprzednio nieleczeni chorzy	5 (11,9)	42
LMS-002	3 mies. (I etap)	Biegunka	Ogółem	5 (9,4)	53
LMS-002	3 mies. (I etap)		Uprzednio nieleczeni chorzy	4 (9,5)	42
LMS-002	3 mies. (I etap)		Uprzednio leczeni chorzy	1 (9,1)	11
LMS-002	3 mies. (I etap)	Zaparcia	Ogółem	3 (5,7)	53
LMS-002	3 mies. (I etap)		Uprzednio nieleczeni chorzy	3 (7,1)	42
McEvoy 1989	3 mies. [^]	Uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu	Ogółem	5 (41,7) ^{\$}	12
McEvoy 1989	3 mies. [^]	Krwawienie w obrębie żołądka i jelit	Ogółem	0 (0,0)	12
LMS-002	3 mies. (I etap)	Ból gardła	Ogółem	3 (5,7)	53
LMS-002	3 mies. (I etap)		Uprzednio nieleczeni chorzy	3 (7,1)	42
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
McEvoy 1989	21 mies.	Zaburzenia funkcji wątroby na podstawie badań krwi	Ogółem	0 (0,0)	12

Badanie	OBS	Punkt końcowy		DAP	
				n (%)	N
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
McEvoy 1989	3 mies. [^]	Zwiększenie częstości oddawania moczu	Ogółem	1 (8,3) ^{##}	12
McEvoy 1989	21 mies.	Zaburzenia funkcji nerek na podstawie badań krwi	Ogółem	0 (0,0)	12
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
McEvoy 1989	3 mies.	Nieprawidłowy wynik elektroencefalografu	Ogółem	0 (0,0)	12
McEvoy 1989	21 mies.	Zaburzenia wyników badań hematologicznych	Ogółem	0 (0,0)	12
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
LMS-002	3 mies. (I etap)	Upadek	Ogółem	3 (5,7)	53
LMS-002	3 mies. (I etap)		Uprzednio nieleczeni chorzy	3 (7,1)	42
Wirtz 2009	2 dni	Ból ramienia, w które został podany lek ^{\$\$}	Ogółem	8 (88,9)	9
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

[^]w publikacji nie podano danych, w jakim OBS obserwowano profil bezpieczeństwa wymienionych zdarzeń, dlatego przyjęto OBS, w którym wszyscy chorzy (N=12) otrzymywali badaną interwencję

^{*}u 6 chorych raportowano 11 zdarzeń niepożądanych, w tym: ból głowy, rumień, ropień podskórny, zakażenie górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, biegunka, ból w klatce piersiowej, alergia sezonowa oraz ból gardła

^{**}w czasie 30 minut po podaniu DAP

^{***}parestezje ustępowały po upływie 1-2h od podania interwencji

[#]napad padaczkowy raportowano u chorej po zwiększeniu dawki z 90 do 100 mg oraz dwukrotnym zwiększeniu dobowej dawki pirydostygminy (ze 120 do 240 mg). Przy dalszym stosowaniu przez chorą DAP w dawce 40 mg/dobę, zdarzenie to nie wystąpiło ponownie, a wykonane badanie EKG nie wskazywało na nieprawidłowości

^{##}zdarzenia wystąpiły u 1 chorego po przyjęciu DAP

^{\$}w ramach prewencji dalszego występowania tego zdarzenia, rozpoczęto podawanie DAP razem z posiłkiem lub lekiem zobojętniającym sok żołądkowy

^{\$\$}ból ustępował po 2-3h od podania interwencji

3.13. Ocena wpływu przerwania terapii amifamprydyną (badanie *DAPPER*)

W badaniu *DAPPER* analizowano wpływ przerwania terapii DAP na nasilenie objawów LEMS. Pełną charakterystykę badania zamieszczono w rozdziale 8.6.

W niniejszym rozdziale oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊕ skuteczność terapii:
 - ⊗ test “wstań i idź” wykonany trzykrotnie (3TUG, ang. *triple timed up-and-go*);
 - ⊗ skala samodzielnej oceny osłabienia mięśni (W-SAS, ang. *Weakness Self-Assessment Scale*);
 - ⊗ amplituda CMAP;
 - ⊗ skala oceny funkcji kończyny dolnej (LEFS, ang. *Lower Extremity Functional Scale*);
- ⊕ profil bezpieczeństwa (częstość występowania zdarzeń niepożądanych i objawów związanych z LEMS (ang. *LEM-related signs and symptoms*)).

W poniższej tabeli przedstawiono definicje powyższych punktów końcowych z publikacji *Sanders 2018*.

Tabela 54.
Definicje, punktów końcowych na podstawie badania *DAPPER*

Punkt końcowy	Definicja
Test 3TUG	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: procentowa zmiana wyniku testu 3TUG po podaniu ostatniej dawki DAP w ramach randomizowanego etapu badania względem średniej 2 wyników wykonanych podczas pomiarów początkowych.</p> <p>Na podstawie danych dla choroby Parkinsona, jako pierwszorzędowy punkt końcowy autorzy badania definiowali: >30% pogorszenie wyniku testu 3TUG względem wartości początkowej.</p> <p>W ramach pojedynczej oceny wykonywano test trzykrotnie bez przerw. Test polegał na wstaniu z krzesła o wysokości 18 cali (około 45 cm) o prostym oparciu, przejściu 10 stóp (około 3 metrów) od krzesła oraz powrót i zajęcie miejsca siedzącego na krześle. Czas trwania każdego okrążenia był mierzony, a końcowy wynik stanowił średnią z 3 powtórzeń testu. Przebieg badania był nagrywany i powtórnie mierzony przez zaślepieniego badacza. Do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego uwzględniono wyniki zaślepiionych pomiarów.</p>
Skala W-SAS	<p>Drugorzędowy punkt końcowy: ocena w skali W-SAS po zastosowaniu ostatniej dawki w ramach randomizowanego etapu badania.</p> <p>W-SAS stanowi 7-stopniową skalę stworzoną przez sponsora badania w celu przedstawienia zmiany postrzeganej przez chorego ogólnej siły mięśniowej. Wyniki oceniano od wartości -3 (znaczące osłabienie siły) do wartość +3 (znaczące wzmocnienie). Oceny dokonywano 3 razy dziennie przy ocenie wg testu 3TUG.</p>

Punkt końcowy	Definicja
Skala LEFS	Dodatkowy punkt końcowy: porównanie wyników skali LEFS na koniec randomizowanego etapu badania względem wartości początkowych. Skala składała się z 20 domen, każda oceniana od 0 (ekstremalne trudności) do 4 (brak trudności). Zmiana 9 punktów świadczyła o minimalnej zmianie istotnej klinicznie u chorych z objawami mięśniowo-szkieletowymi kończyn dolnych.
Amplituda CMAP	Dodatkowy punkt końcowy: złożony potencjał czynnościowy CMAP. Ocenę wykonywano na parach nerwowomięśniowych uznanych za najlepiej odpowiadające na terapię DAP (nerw łokciowy – mięsień odwodziciel palca małego, nerw pośrodkowy – mięsień odwodziciel krótki kciuka, nerw strzałkowy wspólny – mięsień prostownik długi palców). Ocenę dokonywał zaślepiiony badacz na podstawie ustalonych kryteriów <i>a priori</i> . Oceniano zmianę amplitudy CMAP na koniec randomizowanego etapu badania względem wartości początkowych. Wzrost amplitudy spoczynkowej oraz po skurczu mięśnia (wysiłku fizycznym) świadczy o skuteczności leczenia.
Profil bezpieczeństwa	Oceniano konieczność zastosowania terapii ratunkowej, częstość występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia oraz częstość występowania objawów związanych z LEMS. Oceniano również parametry laboratoryjne, wyniki badania EKG, czynności życiowe, puls oraz stopień oksydacji u chorych.

W poniższych podrozdziałach omówiono poszczególne wyniki.

3.13.1. Ocena skuteczności

Wyniki badania *DAPPER* jednoznacznie wskazują na skuteczność stosowania DAP u chorych z LEMS. Redukcja dawkowania i przerwanie terapii DAP prowadzi w krótkim czasie do znaczącego nasilenia objawów choroby, szczególnie w ocenie siły mięśniowej. Co więcej jak wskazują autorzy badania, u 44% chorych z grupy kontrolnej konieczne było wprowadzenie terapii ratunkowej.

Istotne klinicznie nasilenie objawów choroby wg wyniku testu 3TUG wystąpiło w krótkim czasie u większości chorych, u których zastosowano redukcję dawki DAP (72%). Zmian tych nie stwierdzono w grupie chorych kontynuujących terapię. Znaczne lub umiarkowane osłabienie siły mięśniowej również dotyczyło przede wszystkim chorych z grupy DAP/PLC (89%), a wyłącznie pojedynczych chorych z grupy DAP.

Niekorzystny wpływ przerwania terapii DAP raportowano również na podstawie wyników pomiaru amplitudy CMAP oraz zmiany wyniku skali LEFS.

Na koniec badania zaślepieni lekarze ocenili skuteczność terapii, jednoznacznie wskazując na korzystny wpływ DAP. U 12 z 14 (86%) chorych z grupy DAP stwierdzono brak zmian, a u pojedynczych chorych niewielkie pogorszenie i znaczne pogorszenie. Natomiast w grupie DAP/PLC u 14 z 18 (78%) chorych stwierdzono znaczne pogorszenie, u 3 (17%) chorych niewielkie pogorszenie, a jedynie u 1 (6%) chorego, brak zmian.

Autorzy wskazują, iż wznowienie terapii DAP umożliwiło powrót do początkowych wyników testu 3TUG, skali W-SAS oraz skali LEFS. Niemniej jednak odstawienie terapii DAP było krótkotrwałe (około 4 dni).

Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 55.
Ocena wg testu 3TUG

Badanie	OBS	DAP		DAP/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Istotne klinicznie nasilenie objawów choroby (pogorszenie >30% wyniku testu 3TUG)									
DAPPER	3,5 dnia	0 (0,0)	14	13 (72,2)	18	0,06 (0,14; 0,22)	-0,72 (-0,95; -0,50)	2 (1; 2)	TAK
Brak zmian lub poprawa wyniku testu 3TUG									
DAPPER	3,5 dnia	14 (100,0)	14	5 (27,8)	18	71,18 (3,59; 1413,31)	0,72 (0,50; 0,95)	2 (1; 2)	TAK

Tabela 56.
Ocena siły mięśniowej wg skali W-SAS

Badanie	OBS	DAP		DAP/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Znaczne osłabienie siły (-3) (wg skali W-SAS)									
DAPPER	3,5 dnia	1 (7,1)	14	10 (55,6)	18	0,06 (0,01; 0,58)	-0,48 (-0,75; -0,22)	3 (2; 5)	TAK
Umiarkowane osłabienie siły (-2) (wg skali W-SAS)									
DAPPER	3,5 dnia	1 (7,1)	14	6 (33,3)	18	0,15 (0,02; 1,47)	-0,26 (-0,52; -0,01)	4 (2; 100)	TAK
Niewielkie osłabienie siły (-1) (wg skali W-SAS)									
DAPPER	3,5 dnia	1 (7,1)	14	1 (5,6)	18	1,31 (0,07; 22,93)	0,02 (-0,16; 0,19)	n/d	NIE
Brak zmian (wg skali W-SAS)									
DAPPER	3,5 dnia	9 (64,3)	14	1 (5,6)	18	30,60 (3,09; 303,39)	0,59 (0,31; 0,86)	2 (2; 4)	TAK
Niewielkie wzmocnienie (+1) (wg skali W-SAS)									
DAPPER	3,5 dnia	1 (7,1)	14	0 (0,0)	18	9,83 (0,19; 511,13)	0,07 (-0,10; 0,24)	n/d	NIE
Umiarkowane wzmocnienie (+2) (wg skali W-SAS)									
DAPPER	3,5 dnia	1 (7,1)	14	0 (0,0)	18	9,83 (0,19; 511,13)	0,07 (-0,10; 0,24)	n/d	NIE
Znaczne wzmocnienie (+3) (wg skali W-SAS)									
DAPPER	3,5 dnia	0 (0,0)	14	0 (0,0)	18	n/o	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE

Tabela 57.
Ocena zmiany amplitudy CMAP

Badanie	OBS	DAP		DAP/PLC		Różnica median	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Amplituda CMAP [mV]							
<i>DAPPER</i>	3,5 dnia	3,4 (b/d)	14	2,3 (b/d)	18	1,1	b/d
Procentowa zmiana amplitudy CMAP względem wartości początkowych [%]							
<i>DAPPER</i>	3,5 dnia	-9,5 (b/d)	14	-42,1 (b/d)	18	32,6	b/d

Tabela 58.
Ocena wyników wg skali LEFS

Badanie	OBS	DAP		DAP/PLC		Różnica median	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Zmiana wyniku wg skali LEFS względem wartości początkowych [pkt]							
<i>DAPPER</i>	3,5 dnia	-1,5 (b/d)	14	-27 (b/d)*	18	25,5	b/d

*ocenę powtórzono tydzień po przywróceniu terapii DAP; w grupie DAP/PLC uzyskano powrót do początkowego wyniku (zmiana z 10 punktów na 42 punkty)

3.13.2. Ocena bezpieczeństwa

W badaniu *DAPPER* raportowano zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*). Częściej zdarzenia te wystąpiły u chorych z grupy kontrolnej niż w grupie DAP (67% vs 36%). Najczęściej występującym zdarzeniem w grupie DAP/PLC były: dyskomfort w jamie brzusznej oraz zakażenie w układzie oddechowych (po 2 chorych). Pozostałe TEAE stwierdzano u pojedynczych chorych. W badaniu nie raportowano zgonów.

W badaniu oceniano również ponowne pojawienie się objawów niepożądanych związanych z chorobą (ang. *LEM-related signs and symptoms*). Najczęściej występującymi objawami podczas etapu randomizowanego były: zmniejszona saturacja tlenem (3 chorych w grupie DAP/PLC), skurcze mięśni oraz nudności (2 chorych w grupie DAP/PLC) oraz ból stawów u pojedynczych chorych w obu grupach.

Ponadto autorzy publikacji wskazali, iż terapii ratunkowej w wyniku dysfagii wymagało 2 (14,3%) chorych z grupy DAP oraz 5 (27,8%) chorych z grupy DAP/PLC. U chorych tych nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego (redukcji o 30% wyniku testu 3TUG). W dodatku w grupie kontrolnej zastosowano terapię ratunkową u kolejnych 2 chorych z następujących powodów: 5-procentowe zmniejszenie saturacji tlenem oraz utrata możliwości samodzielnego wstania z krzesła. U 2 z 7 chorych wymagających zastosowania

terapii ratunkowej z grupy DAP/PLC nie uzyskano pierwszorzędowego punktu końcowego przed terapią ratunkową. Ponadto u 1 chorego w grupie DAP/PLC konieczne było przywrócenie leczenia początkowego z uwagi na niepokój oraz przecucie zbliżającej się katastrofy, poprzedzony nocną hipoksemią.

W czasie trwania badania nie obserwowano wpływu terapii na parametry laboratoryjne u chorych. Niewielkie zmiany dotyczyły wyłącznie wzrostu stężenia glukozy we krwi w obu porównywanych grupach: wzrost o 21,3 mg/dl w grupie DAP/PLC i wzrost o 15,9 mg/dl w grupie DAP.

Niewielki wzrost pulsu (od 4-6 bpm) stwierdzano bezpośrednio po podaniu leku w obu grupach. Niską saturację tlenem zaobserwowano u 5 chorych w grupie DAP/PLC (u żadnego chorego w grupie stale otrzymującej DAP). Przy czym w 3 przypadkach obniżenie saturacji wystąpiło u chorych z chorobą płuc i/lub nocną dusznością w wywiadzie wymagającą suplementacji tlenem. Zdarzenia te zakwalifikowano jako objawy niepożądane związane z LEMS. Minęły one samoistnie lub w wyniku przywrócenia terapii DAP. U żadnego chorego nie stwierdzono istotnych klinicznie nieprawidłowości w badaniach EKG.

Dodatkowo w badaniu uznano dobrą tolerancję na DAP podawaną w dobowych dawkach od 30 do 100 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 59.

Częstość występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia oraz objawów niepożądanych związanych z LEMS (ang. *LEM-related signs and symptoms*)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP		DAP/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony									
<i>DAPPER</i>	3,5 dnia	Ogółem	0 (0,0)	14	0 (0,0)	18	n/o	0,00 (-0,12; 0,12)	NIE
Zdarzenia niepożądane (TEAE)									
<i>DAPPER</i>	3,5 dnia	Ogółem	5 (35,7)	14	12 (66,7)	18	0,28 (0,06; 1,21)	-0,31 (-0,64; 0,02)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>DAPPER</i>	>3 tyg.	Ciężkie zapalenie płuc	0 (0,0)	14	1 (5,6)	18	0,17 (0,003; 8,79)	-0,06 (-0,21; 0,10)	NIE
	3,5 dnia	Zakażenie układu oddechowego	0 (0,0)	14	2 (11,1)	18	0,16 (0,01; 2,73)	-0,11 (-0,29; 0,07)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	DAP		DAP/PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu nerwowego									
DAPPER	3,5 dnia	Ból głowy	1 (7,1)	14	1 (5,6)	18	1,31 (0,07; 22,93)	0,02 (-0,16; 0,19)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
DAPPER	3,5 dnia	Zakażenie nosogardzieli	1 (7,1)	14	1 (5,6)	18	1,31 (0,07; 22,93)	0,02 (-0,16; 0,19)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
DAPPER	3,5 dnia	Ból jamy ustnej i gardła	1 (7,1)	14	1 (5,6)	18	1,31 (0,07; 22,93)	0,02 (-0,16; 0,19)	NIE
		Dyskomfort w jamie brzusznej	0 (0,0)	14	2 (11,1)	18	0,16 (0,01; 2,73)	-0,11 (-0,29; 0,07)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
DAPPER	3,5 dnia	Ból pleców	1 (7,1)	14	1 (5,6)	18	1,31 (0,07; 22,93)	0,02 (-0,16; 0,19)	NIE
Objawy niepożądane związane z LEMS (ang. LEM-related signs and symptoms)									
Zaburzenia psychiczne									
DAPPER	3,5 dnia	Niepokój o ciężkim nasileniu*	0 (0,0)	14	1 (5,6)	18	0,17 (0,003; 8,79)	-0,06 (-0,21; 0,10)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
DAPPER	3,5 dnia	Nudności	0 (0,0)	14	2 (11,1)	18	0,16 (0,01; 2,73)	-0,11 (-0,29; 0,07)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
DAPPER	3,5 dnia	Skurcze mięśni	0 (0,0)	14	2 (11,1)	18	0,16 (0,01; 2,73)	-0,11 (-0,29; 0,07)	NIE
		Ból stawów	1 (7,1)	14	1 (5,6)	18	1,31 (0,07; 22,93)	0,02 (-0,16; 0,19)	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych									
DAPPER	3,5 dnia	Zmniejszona saturacja tlenem	0 (0,0)	14	3 (16,7)	18	0,15 (0,01; 1,58)	-0,17 (-0,36; 0,03)	NIE

*u chorego wystąpił niepokój związany z uczuciem zbliżającej się katastrofy

3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Firdapse®;*
- ⊗ *dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.*

3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Firdapse®* [23].

Przeciwwskazaniami do zastosowania opiniowanego leku są:

- ⊗ nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ⊗ padaczka;
- ⊗ niewyrównana astma oskrzelowa;
- ⊗ jednoczesne stosowanie sultoprydu;
- ⊗ jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym;
- ⊗ jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QT (odstęp QT obejmuje czas trwania depolaryzacji (zespół QRS i repolaryzacji (odcinek ST i załamek T) komórek mięśnia sercowego, a wydłużenie odstępu QT świadczy o spowolnieniu procesu repolaryzacji, czyli oznacza, że opóźniony jest powrót do spoczynkowej wartości potencjału błonowego po zakończeniu depolaryzacji kardiomiocytów [18]);
- ⊗ chorzy z wrodzonymi zespołami QT (rzadka choroba serca o podłożu genetycznym).

3.15.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Brak jest badań z udziałem chorych z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Należy prowadzić ścisłą obserwację chorych z tej grupy, z uwagi na ryzyko znacznie zwiększonej ekspozycji na produkt leczniczy. Dawkę amifamprydyny należy zwiększać w tempie wolniejszym niż u osób z prawidłową czynnością nerek i wątroby. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego należy zaprzestać zwiększania dawki leku.

Napady drgawkowe

Stosowanie amifamprydyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania napadów drgawkowych, które jest zależne od dawki. Ryzyko to jest większe u chorych, którzy stosują

jednocześnie inne produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy. W przypadku wystąpienia napadu drgawkowego leczenie należy przerwać.

Ryzyko działania rakotwórczego

W dwuletnim badaniu żywieniowym dotyczącym działania rakotwórczego u szczurów, którym podawano amifamprydynę, zaobserwowano łagodne i złośliwe postacie nerwiaka osłonkowego (Schwannoma). Amifamprydyna nie była genotoksyczna w standardowym zestawie testów *in vitro* i *in vivo*. Korelacja między użyciem amifamprydyny i rozwojem nowotworów u ludzi jest w tej chwili nieznana. Większość nerwiaków osłonkowych jest łagodna i bezobjawowa. Mogą one występować w wielu lokalizacjach, dlatego też prezentacja kliniczna może być zróżnicowana. Rozpoznanie nerwiaka powinna być brana pod uwagę w przypadku chorych, którzy wykazują takie objawy jak masa, która jest bolesna podczas badania palpacyjnego lub objawy podobne do neuropatii uciskowej. Nerwiaki osłonkowe rosną na ogół powoli i mogą występować przez kilka miesięcy, a nawet lat, bez wywoływania objawów. W przypadku każdego chorego, u którego rozwija się nerwiak osłonkowy, należy rozważyć korzyści z kontynuacji leczenia amifamprydyną. Amifamprydynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia Schwannoma, takich jak chorzy z takimi nowotworami, nerwiakowłóknikowatością typu 2 lub schwannomatozą w wywiadzie.

Działanie amifamprydyny na serce

Ocena kliniczna oraz wykonanie EKG jest wskazane na początku leczenia, a następnie raz w roku. Natomiast niezwłoczne wykonanie EKG jest konieczne w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych oraz przedmiotowych, które wskazują na zaburzenia rytmu serca. W badaniu przeprowadzonym na grupie zdrowych ochotników nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie zmian morfologicznych w zapisie EKG po podaniu fosforanu amifamprydyny.

Choroby współistniejące

Chory musi wiedzieć o obowiązku informowania każdego lekarza, do którego zgłasza się po poradę o przyjmowaniu leku Firdapse®, przez wzgląd na konieczność ścisłego monitorowania chorób współistniejących, ze szczególnym uwzględnieniem astmy oskrzelowej.

Fenotyp acetylacji

Zarówno farmakokinetyka jak i ogólnoustrojowa ekspozycja na amifamprydynę zależą w dużym stopniu od ogólnej metabolicznej aktywności acetylacyjnej enzymów N-acetylotransferaz oraz genotypu NAT2, który jak wykazano w badaniu obejmującym zdrowych ochotników, podlega zmienności genetycznej. W wymienionym badaniu zaobserwowano występowanie większej liczby działań niepożądanych u uczestników o powolnej acetylacji, niż u osób o szybkiej acetylacji. Obserwowany w badaniu profil bezpieczeństwa był zgodny z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u chorych przyjmujących produkt Firdapse[®].

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować amifamprydyny w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia. Nie wiadomo czy amifamprydyna przenika do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Firdapse[®], biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

3.15.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona jest chorobą występującą bardzo rzadko. Z powodu małej liczby chorych leczonych na LEMS, dostępnych jest mało danych dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem DAP w analizowanym wskazaniu.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: parestezje (obwodowe i w okolicy ust) oraz zaburzenia żołądka i jelit (ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności, ból brzucha). Nasilenie i częstość występowania większości działań niepożądanych zależą od przyjmowanej dawki.

Częstość występowania wyżej wymienionych działań niepożądanych określono na podstawie badania klinicznego przeprowadzonego przy udziale zdrowych ochotników, które oceniało wpływ amifamprydyny podawanej jednorazowo w dawce 30 mg lub 60 mg na repolaryzację komórek mięśnia sercowego.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Firdapse[®].

Tabela 60.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Firdapse®

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu, lęk	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki, płasawica, mioklonie, senność, osłabienie, zmęczenie, bóle głowy	Nieznana
	Zawroty głowy*, hipestezja*, parestezja*	Bardzo często
Zaburzenia w obrębie oka	Niewyraźne widzenie	Nieznana
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Zespół Raynauda	Nieznana
	Zimne kończyny*	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nadmierne wydzielanie śluzu w drzewie oskrzelowym, napad astmy u chorych z astmą występującą obecnie lub w przeszłości, kaszel	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Hipestezja jamy ustnej*, parestezja jamy ustnej*, parestezja obwodowa i okołopoliczkowa, nudności*	Bardzo często
	Ból brzucha	Często
	Biegunka, ból w nadbrzuszu	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz)	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość*, zimny pot*	Bardzo często

*działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników, oceniającym wpływ amifamprydyny podawanej jednorazowo w dawce 30 mg lub 60 mg na repolaryzację komórek mięśnia sercowego

3.15.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [24] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania amifamprydyny w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do października 2017 roku.

Tabela 61.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych amifamprydyną

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1	-
Zaburzenia układu immunologicznego	0	-
Zaburzenia endokrynologiczne	0	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0	-
Zaburzenia psychiczne	3	-
Zaburzenia układu nerwowego	10	Ból głowy (3), parestezje (3) zawroty głowy (2), hipestezja (2)
Zaburzenia w obrębie oka	0	-
Zaburzenia ucha i błędnika	0	-
Zaburzenia serca	3	-
Zaburzenia naczyniowe	3	-
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8	Duszność (4)
Zaburzenia żołądka i jelit	15	Parestezja ust (4), hipestezja ust (2), ból brzucha (2), biegunka (2), dysfagia (2)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8	Oslabienie mięśni (3)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2	-
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8	Nieskuteczność leku (3), interakcje leków (2)
Badania diagnostyczne	2	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3	Przedawkowanie (2)
Uwarunkowania społeczne	0	-
Procedury medyczne i chirurgiczne	0	-
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	1	-

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Najczęściej zgłaszano występowanie zdarzeń takich jak:

parestezja ust (4), duszność (4 chorych), osłabienie mięśni (3 chorych), parestezja (3) oraz nieskuteczność leku (3 chorych).

4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa amifamrydyny względem 3,4-diaminopirydyny

Dostępne dane kliniczne umożliwiły jedynie opisowe porównanie profilu bezpieczeństwa 3,4-diaminopirydyny w formie nieufosforylowanej względem DAP. Badanie do którego odwołuje się EMA w raporcie z 2009 roku [3] miało na celu wykazanie biorównoważności obu form. Zgodnie z danymi EMA, forma substancji w leku Firdapse® różni się wyłącznie jej ufosforylowaniem. Ponadto wszystkie dostępne dane były wystarczające do potwierdzenia biopodobności obu form leku.

Wyniki z poszczególnych badań klinicznych włączonych do analizy nie wskazują na istnienie różnic między dwoma formami leku w ocenie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Jednakże przeprowadzenie takiego porównania jest bardzo ograniczone zważywszy na różne okresy obserwacji oraz różnice w stosowanych terapiach wspomagających w poszczególnych badaniach. Jedynie w obserwacyjnym badaniu *Mantegazza 2015* (które zostało włączone do analizy) oceniano zarówno fosforan 3,4-diaminopirydyny jak i 3,4-diaminopirydynę jako grupy równoległe. Na podstawie tego badania oszacowano, iż nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie niewydolności serca na podstawie badań EKG.

Tabela 62.

Wyniki badania EKG – porównanie fosforanu 3,4-diaminopirydyny względem 3,4-diaminopirydyny

Badanie	OBS	DAP [^]		3,4-DAP ^{^^}		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Długość odcinka QT							
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	350,7 (58,2)	9	388,7 (9,9)	3	-38,00 (-77,64; 1,64)	NIE
Długość skorygowanego odcinka QT							
<i>Mantegazza 2015</i>	b/d	423,4 (36,6) ^{^^^}	7	408,7 (2,3)	3	14,70 (-12,54; 41,94)	NIE

[^]fosforan 3,4-diaminopirydyny

^{^^}3,4-diaminopirydyna

^{^^^}na wynik wpłynęła wysoka wartość wyniku w przypadku 1 chorego, u którego wynosiła ona 496 ms (wartość powyżej 440 ms uznaje się za nieprawidłową)

W badaniach klinicznych, w których podawano fosforan 3,4-diaminopirydyny nie raportowano działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Natomiast w przypadku stosowania 3,4-diaminopirydyny jedynymi działaniami niepożądanymi jakie obserwowano, były parestezje palców i mrowienie ust. Pozostałe zdarzenia niepożądane z grupy zaburzeń

układu nerwowego, żołądka i jelit, czy zaburzeń skóry i tkanki podskórnej obserwowano zarówno u chorych otrzymujących 3,4-diaminopirydynę jak i fosforan 3,4-diaminopirydyny, zdarzenia te nie były zdarzeniami ciężkimi ani zdarzeniami o ciężkim nasileniu.

Na podstawie powyższego należy uznać, iż fosforan 3,4-diaminopirydyny nie różni się ogólnym profilem bezpieczeństwa względem 3,4-diaminopirydyny w formie nieufosforylowanej.

5. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ do analizy włączono badania randomizowane typu *cross-over*. Ocena wyników na podstawie tego typu badań teoretycznie mogłaby wiązać się z ryzykiem wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*). Niemniej jednak, uwzględniając fakt, iż amifamprydyna jest lekiem o krótkotrwałym działaniu (w raporcie wydanym przez EMA w 2009 roku podano, iż okres półtrwania leku wynosi 20-120 minut [3]), stwierdzono iż metodyka badania typu *cross-over* nie wpłynie istotnie na uzyskane wyniki. Jednakże w związku z włączeniem randomizowanych badań typu *cross-over* ocena istotności statystycznych różnic między grupami była możliwa wyłącznie na podstawie danych odnalezionych w publikacjach, co wiązało się z ograniczoną możliwością wnioskowania w ocenie niektórych punktów końcowych;
- ⊗ większość otrzymanych wyników umożliwiających porównanie DAP z komparatorem były dostępne wyłącznie w krótkim okresie obserwacji (1-14 dni). Niemożliwe było zatem porównanie w dłuższym okresie czasu m.in. profilu bezpieczeństwa DAP względem BSC. Dlatego też przedstawiono wszystkie dostępne dane z przedłużonych etapów poszczególnych badań oraz z badań jednoramiennych, tak aby możliwa była wiarygodna ocena długotrwałego stosowania DAP;
- ⊗ w badaniach *Mantegazza 2015*, *Harms 2012* oraz *Abenroth 2016* nie podano dokładnej informacji dotyczącej długości okresu obserwacji. W pierwszym z tych badań podano jedynie, że okres obserwacji wynosił od 2 dni do 14,8 lat w grupach DAP ($\geq 53,3\%$ otrzymywało lek przez ≥ 1 rok), a w badaniu *Abenroth 2016*, iż dane na temat chorych zbierano z baz między 1. października 1999 r. a 30. września 2013 r.;
- ⊗ odnotowano stosunkowo wysoką utratę chorych w badaniach: *LMS-002 – I etap* (25,9%), *McEvoy 1989* (25%) oraz *Wirtz 2009* (22,2%). Należy jednak pamiętać, iż

LEMS należy do chorób rzadkich i badania przeprowadzane są na grupach o niewielkiej liczebności, stąd też utrata nawet 2 chorych (badanie *Wirtz 2009*) może skutkować wysokim odsetkiem w stosunku do liczebności całej badanej grupy;

- ⊗ u chorych z LEMS często stwierdza się współwystępowanie chorób nowotworowych (50-60%), a w szczególności SCLC. Analizowane badania różniły się odsetkiem chorych z chorobą nowotworową. W badaniu *LMS-002* oraz *Sanders 2000* nie uczestniczyli chorzy z aktywnym procesem nowotworowym, a w badaniach *Oh 2009* oraz *McEvoy 1989* odsetek chorych z SCLC wynosił 37,5% i 58,3%. W retrospektywnych badaniach *Mantegazza 2015* oraz *Harms 2012* odsetek chorych z nowotworem w wywiadzie wynosił odpowiednio 20-27% oraz 25% chorych (co nie świadczyło jednoznacznie o aktywnej chorobie nowotworowej w czasie trwania leczenia amifamprydyną), natomiast w badaniach *Wirtz 2009*, *Sanders 1993*, *Abenroth 2016* nie było możliwe określenie tego odsetka chorych. Udział chorych z nowotworem może wpływać na ogólny stan zdrowia chorych, a w szczególności na ocenę jakości życia;
- ⊗ większość chorych w badaniach *LMS-002*, *Mantegazza 2015*, *Oh 2009*, *Abenroth 2016* oraz *Harms 2012* otrzymywało oprócz DAP – leczenie wspomagające, tj. PIR, kortykosteroidy, IVIg czy leki immunosupresyjne. W badaniach *Wirtz 2009*, *Sanders 2000*, *Sanders 1993* i *McEvoy 1989* podano informację o stosowaniu PIR u części chorych. Powyższe informacje świadczą o tym, iż leki inne niż DAP stanowią wyłącznie terapię dodaną/wspomagającą (szczegółowe dane dotyczące stosowania leczenia wspomagającego przedstawiono w załączniku – rozdział 8.6);
- ⊗ W badaniu *Mantegazza 2015* nie notowano w uzyskanych wynikach istotnych statystycznie różnic między grupami DAP a BSC. Natomiast w badaniach eksperymentalnych różnice te stwierdzano. Prawdopodobnie mogło to wynikać ze stanu zdrowia włączanych chorych. Badanie *Mantegazza 2015* polegało na analizie danych z rejestru, w którym nie podano stopnia nasilenia objawów w poszczególnych grupach. Można przypuszczać, iż grupy chorych otrzymujących leczenie bardziej nakierowane na redukcję objawów LEMS, tj. DAP, 3,4-DAP, mogły obejmować chorych z silniejszym nasileniem objawów, co bezpośrednio wpłynęło na nieuzyskanie różnic między grupami. Na podstawie dostępnych danych z badania niemożliwa była ocena stanu chorych sprzed momentu rozpoczęcia leczenia co znacząco obniża jakość danych z tego badania, a wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością;

- ⊗ niniejsza analiza dotyczyła oceny fosforanu 3,4-diaminopirydyny (lek Firdapse[®]), który oceniano w badaniach *LMS-002* oraz *Mantegazza 2015*. Natomiast w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączano również badania oceniające 3,4-diaminopirydynę w formie nieufosforylowanej (substancja czynna leku Firdapse[®]). Podejście to uznano za właściwe zgodnie ze stanowiskiem EMA z 2009 roku, w którym biodostępność 3,4-diaminopirydyny oraz fosforanu 3,4-diaminopirydyny, na podstawie badań biorównoważności, uznano za podobną [3];
- ⊗ w badaniu *McEvoy 1989* amifamprydynę podawano w dawce 100 mg/dobę, co przekraczało maksymalną wskazaną w ChPL dawkę dobową (dopuszczane jest zwiększenie dawki DAP do 80 mg/dobę). W badaniu *Abenroth 2016*, nie podano informacji na temat dawkowania DAP – co więcej w czasie trwania badania, DAP nie był dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych, stosowany był wyłącznie u chorych w ramach badań klinicznych nowych leków.

6. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia amifamprydyny względem BSC (określanych jako PLC w badaniach eksperymentalnych).

Podsumowanie oceny skuteczności

DAP vs BSC

Porównanie względem BSC przedstawiono na podstawie 6 badań eksperymentalnych oraz 1 badania obserwacyjnego. Okres obserwacji w badaniach eksperymentalnych był stosunkowo krótki (1-14 dni), jednakże z uwagi na mechanizm działania leku, wpływający objawowo na układ nerwowy jedynie przez kilka godzin po podaniu, można uznać, iż taki okres obserwacji jest wystarczający do wnioskowania o skuteczności DAP.

Na podstawie oceny badań eksperymentalnych stwierdzono, iż **DAP jest skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu chorych z LEMS i wykazuje istotnie wyższą skuteczność względem stosowanego samodzielnie BSC**. W porównaniu z BSC, DAP istotnie statystycznie redukuje częstość występowania objawów (większy odsetek chorych ze zmniejszeniem nasilenia objawów) oraz wpływa na zmniejszenie wyniku w skali QMG względem wartości początkowych. Również u większego odsetka chorych niż w grupie kontrolnej stwierdzano istotną poprawę wyniku skali QMG (redukcja o co najmniej 2 punkty) – wartość parametru NNT świadczyła o dużej sile interwencji. Wyższość amifamprydyny

raportowano również na podstawie innych skal, tj. skale SGI, CGI-I, NDS, SS, MRC, klasyfikacji stopnia nasilenia objawów LEMS. Jak wynika z badań, podawanie DAP już w krótkim okresie obserwacji (1-3 dni) wpływało korzystnie na zwiększenie izometrycznej siły mięśni u chorych. Znamienne statystycznie korzyści ze stosowania amifamprydyny względem BSC obserwowano również w ocenie spoczynkowej amplitudy CMAP oraz dekrementu miastenicznego. Zmiany spoczynkowej amplitudy CMAP względem wartości początkowych były istotne klinicznie w grupie badanej, a wartości parametru NNT świadczyły o dużej sile interwencji.

W przeciwieństwie do wyników badań eksperymentalnych, ocena skuteczności praktycznej nie wykazała istotnych statystycznie różnic porównując DAP względem BSC, zarówno w odniesieniu do oceny jakości życia (kwestionariusz EQ-5D), wyników w skali QMG oraz siły mięśni ocenianej w 5-punktowej skali. Wynikać to mogło z samej metodyki przeprowadzonego badania, analizującego rejestr chorych (nie podano stopnia nasilenia objawów w poszczególnych grupach). W badaniu tym nie podano informacji na temat wyjściowego stanu zdrowia chorych przed rozpoczęciem leczenia, co uniemożliwiło określenie homogeniczności porównywanych grup.

DAP – uzupełniająca ocena skuteczności

W celu uzupełnienia wyników, zaprezentowano wyniki z badań jednoramiennych oraz przedłużonych etapów badań z grupą kontrolną.

Ocena chorych z LEMS otrzymujących w badaniach DAP, z badań obserwacyjnych, wskazuje jednoznacznie na to, iż ta jednostka chorobowa ma istotny wpływ na pogorszenie jakości życia poprzez utrzymujące się objawy, tj. osłabienie mięśni nóg, suchość w jamie ustnej czy problemy ze skupieniem wzroku.

Natomiast wyniki badań eksperymentalnych świadczą o osiąganiu poprawy w ocenie nasilenia objawów chorobowych, wskutek przyjmowania przez chorych amifamprydyny (zmniejszenie nasilenia objawów lub znaczne zmniejszenie nasilenie objawów raportowano u 72-96% chorych). Analiza zmiany nasilenia objawów wg skali QMG pozwoliła na zaobserwowanie stopniowej poprawy w postaci istotnego zmniejszenia nasilenia objawów po 6 miesiącach stosowania DAP w porównaniu do 6 dniowego okresu leczenia (88,0% vs 58,3% chorych). Co więcej stosowanie DAP przez 7 dni skutkowało istotnym klinicznie zmniejszeniem nasilenia objawów u 70% chorych. Również ocena chorych w skali NDS

wykazała istotną statystycznie redukcję wyniku, tj. zmniejszenia niepełnosprawności chorych w 8-dniowym okresie obserwacji.

Ocena funkcji układu autonomicznego pozwoliła na stwierdzenie zwiększenia potliwości oraz wydzielania śliny u chorych leczonych DAP, a także na przywrócenie zdolności seksualnych u niektórych badanych. Nie wykazano, aby DAP istotnie wpływał na funkcje układu krążenia u chorych.

W ocenie amplitudy CMAP, stwierdzono iż DAP prowadziła do istotnego statystycznie wzrostu amplitudy spoczynkowej. Zmiany pozostałych pomiarów amplitudy CMAP nie były istotne statystycznie, jednakże obserwowano tendencję do poprawy tego parametru.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

DAP vs BSC

Analiza częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych wskazuje na **brak istotnych statystycznie różnic w ocenie profilu bezpieczeństwa między chorymi otrzymującymi DAP a BSC**. Ponadto w 7-dniowym okresie obserwacji, w grupie DAP nie raportowano żadnego przypadku działania niepożądanego oraz ciężkiego zdarzenia niepożądanego, a w grupie BSC w jednym z badań randomizowanych stwierdzono 2 przypadki działań niepożądanych u chorych. Zdarzenia niepożądane obserwowano u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych: 18,8% w grupie badanej oraz 27,3% w grupie kontrolnej.

Jedyną istotną statystycznie różnicę między grupami stwierdzono w ocenie długości odcinka QT u chorych w badaniu obserwacyjnym – u chorych leczonych 3,4-diaminopirydyną względem BSC. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą chorych otrzymujących fosforan 3,4-diaminopirydyny, a grupą kontrolną. Niemniej jednak biorąc pod uwagę wyniki skorygowanego odcinka QT u chorych, w żadnej z grup otrzymane wyniki względem grupy kontrolnej nie były istotne statystycznie. Co więcej warto zwrócić uwagę również na fakt, iż w żadnej z grup wyniki średnie skorygowanej długości odcinka QT nie przekraczały wartości przyjętej przez autorów badania za prawidłową (440 ms).

DAP – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa

Dodatkowe dane dotyczące długookresowego bezpieczeństwa DAP u chorych wykazały, iż zgon jaki raportowano był wyłącznie wynikiem SCLC u chorego. W jednym z ocenianych

badania eksperymentalnych raportowano przypadki działań niepożądanych tj.: mrowienie ust oraz parestezje palców. W ocenie wielomiesięcznego stosowania DAP u chorych, nie raportowano w badaniach żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Natomiast zdarzeniami niepożądanymi występującymi najczęściej były: parestezje w jamie ustnej lub kończyn (33,3-83,3%), parestezje w jamie ustnej (39,6%), parestezje kończyn (34,0%), uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu (41,7%) oraz bezsenność (25,0%). Objawy parestezji ustępowały najczęściej w krótkim czasie po podaniu leku.

Ocena wpływu przerwania terapii DAP

Na podstawie badania *DAPPER* jednoznacznie stwierdzić można, iż redukcja dawkowania i przerwanie terapii DAP prowadzi w krótkim czasie do znaczącego nasilenia objawów choroby, szczególnie w ocenie siły mięśniowej. Istotne klinicznie nasilenie objawów choroby wg wyniku testu 3TUG wystąpiło w krótkim czasie u większości chorych, u których zastosowano redukcję dawki DAP (72%). Zmian tych nie stwierdzono w grupie chorych kontynuujących terapię. Niekorzystny wpływ przerwania terapii DAP raportowano również na podstawie wyników pomiaru amplitudy CMAP oraz zmiany wyniku skali LEFS. Ponadto w badaniu uznano dobrą tolerancję na DAP podawaną w dobowych dawkach od 30 do 100 mg.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Firdapse®* oraz ostrzeżenia i danych z bazy *ADRReports* dla amifamprydyny. Zaburzeniami najczęściej występującymi podczas stosowania DAP podczas badań klinicznych na osobach zdrowych były: zdarzenia ze strony układu nerwowego (parestezje, zawroty głowy, hipestezje), zaburzenia żołądka i jelit (nudności, ból brzucha) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (nadmierna potliwość, zimny pot). Natomiast na podstawie danych z bazy *ADRReports*, najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: duszność, osłabienie mięśni oraz nieskuteczność leku.

Ponadto, podczas stosowania amifamprydyny zwracać należy szczególną uwagę na potencjalne działanie tego leku na serce oraz zwiększone ryzyko występowania napadów drgawkowych. Wynika to z mechanizmu działania DAP, prowadzącego do zwiększania przewodności nerwowo-mięśniowej.

Wnioski

Analiza skuteczności amifamprydyny względem BSC wykazała znamienne przewagę DAP dla kluczowych efektów zdrowotnych. Co więcej uzupełniające dane na temat skuteczności leku jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania DAP w dłuższym (kilkumiesięcznym) horyzoncie czasowym. Z kolei porównanie z komparatorem na podstawie badania obserwacyjnego nie było w pełni spójne z wynikami otrzymanymi z badań eksperymentalnych. Z uwagi na znaczące ograniczenia metodyczne tego badania, interpretacja oraz wnioskowanie na jego podstawie powinno być prowadzone z dużą ostrożnością.

Analiza profilu bezpieczeństwa amifamprydyny nie wykazała, różnic w częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych względem BSC, a zdarzenia niepożądane raportowano u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania DAP i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa amifamprydyny jest korzystny.

Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż **amifamprydyna stosowana jest od wielu lat, a w 2002 roku otrzymała status leku sierocego i jest uznawana za jedyny lek nakierowany na leczenie chorych z LEMS.** Wszelkie pozostałe terapie zalicza się powszechnie jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Na podstawie uzyskanych wszystkich powyższych danych stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie amifamprydyny (leku Firdapse®) w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii LEMS u dorosłych chorych.

7. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znamienne przewagę skuteczności amifamprydyny względem BSC. Częstość występowania działań oraz zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo amifamprydyny jest porównywalne z bezpieczeństwem innych terapii stosowanych w tym wskazaniu, a mając na uwadze korzyści płynące z

zastosowania DAP i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa amifamprydyny jest korzystny.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki, takie jak jakość życia chorego czy stopień nasilenia objawów oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Wnioski o jakości wyniku oparto m.in. na ich metodyce. Dane z badań randomizowanych uznano za dane wysokiej lub średniej jakości, a w przypadku wykorzystania danych z pojedynczych ramion z tych badań oraz danych pochodzących z badań obserwacyjnych jakość określono jako bardzo niską. Szczegółowy opis oceny jakości danych przedstawiono w rozdziale 3.7.3.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych jak i przedłużeniach tych badań, a także na badaniach obserwacyjnych. Uwzględniając, że LEMS zaliczany jest do chorób rzadkich, w ramach analizy oceniane były badania o stosunkowo wysokiej liczebności chorych, reprezentatywne i zgodne z populacją wskazaną we wniosku refundacyjnym. Niemniej jednak na homogeniczność badań między sobą mogły wpływać ewentualne różnice pod względem nasilenia objawów choroby przed rozpoczęciem leczenia. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe dane uznano, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono na średnią. W raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak też badania obserwacyjne. Wyniki badania obserwacyjnego odbiegają od wyników badań eksperymentalnych, w badaniu obserwacyjnym nie podano charakterystyki chorych przed rozpoczęciem leczenia, dlatego też niemożliwe było wskazanie homogeniczności porównywanych grup. Wyniki otrzymane z tego badania nie potwierdzają istotnych różnic w efektach terapeutycznych porównywanych interwencji wykazanych na podstawie licznych badań eksperymentalnych. Biorąc pod uwagę, iż badanie obserwacyjne opierało się na analizie rejestru chorych, niemożliwe było stwierdzenie czy chorzy w grupach leczeni amifamprydyną nie stanowili grup z większym nasileniem objawów choroby. Co więcej czas leczenia w tym badaniu nie był jednoznacznie podany (czas leczenia DAP wynosił od 2 dni do 14,8 lat). Ponadto, grupy chorych w poszczególnych badaniach różniły się pod względem współwystępowania choroby nowotworowej. W niektórych badaniach nie uczestniczyli chorzy z aktywną postacią

nowotworu, a w niektórych odsetek ten był wysoki – 37,5% w badaniach *Oh 2009* oraz 58,3% w badaniu *McEvoy 1989*. Według danych epidemiologicznych około 50-60% wszystkich osób z LEMS stanowią chorzy z CD-LEMS (ang. *LEMS with Cancer Detected* – LEMS paranowotworowe). Niemniej jednak, jak wskazano w Analizie Problemu Decyzyjnego [10], leczenie CD-LEMS opiera się przede wszystkim na leczeniu przeciwnowotworowym, a terapia amifamprydyną dotyczy jedynie chorych z silniejszym nasileniem objawów LEMS. Można zatem uznać populacje oceniane w badaniach za reprezentatywne, w związku z czym wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Dla niniejszej analizy stwierdzono niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 2 opracowania wtórne, w których analizowane były m.in. wyniki skuteczności i bezpieczeństwa amifamprydyny. Opracowania te uwzględniały część z badań włączonych do niniejszej analizy. W ramach przeglądu systematycznego *Keogh 2011*, którego jakość oceniono na umiarkowaną (8/11 punktów w skali AMSTAR), przeprowadzono metaanalizę dla DAP względem BSC, w odniesieniu do wyniku w skali QMG oraz zmian amplitudy CMAP względem wartości początkowych. W ramach niniejszej analizy uznano, iż przeprowadzenie takiej metaanalizy nie jest możliwe ze względu na różniącą się metodykę badań. W opracowaniu *Keogh 2011* do oceny punktu końcowego jakim był wynik w skali QMG, metaanalizowano ze sobą wyniki badania *Oh 2009* oraz *Sanders 2000*, z których pierwsze było badaniem typu *cross-over*, a drugie badaniem randomizowanym z grupą kontrolną. Metaanalizę zmian amplitudy CMAP również przeprowadzono uwzględniając wyniki z badań o różnej metodyce: 3 badań typu *cross-over* (badania: *McEvoy 1989*, *Oh 2009*, *Wirtz 2009*) oraz badania RCT – *Sanders 2000*. Pomimo ograniczeń metodycznych, wyniki przeprowadzonych metaanaliz wskazywały na jednoznaczną, statystycznie istotną przewagę DAP vs BSC dla omawianych punktów końcowych. Co potwierdzają wyniki poszczególnych badań zaprezentowanych w ramach niniejszej analizy. Wyniki z najnowszego badania *LMS-002* również wskazują na przewagę DAP w porównaniu z BSC, w szczególności biorąc pod uwagę m.in. zmianę wyniku w skali QMG względem wartości początkowej, co jest kluczowe w ocenie nasilenia objawów choroby, uwzględniając ich stan przed momentu rozpoczęcia terapii.

Odnaleziono również opracowanie wtórne *Quartel 2010*, do którego włączono 5 badań spełniających kryteria w niniejszej analizie: 4 badania typu *cross-over* (badania: *McEvoy 1989*, *Sanders 1993*, *Oh 2009*, *Wirtz 2009*) oraz badanie RCT – *Sanders 2000*. Jakość tego przeglądu została oceniona jako niska (2/11 punktów w skali AMSTAR), niemniej jednak

wnioski autorów publikacji jednoznacznie wskazują, iż DAP stanowi skuteczną terapię w populacji docelowej i zalecany jest jako leczenie z wyboru.

Ponieważ przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono w ramach przeglądów w 2010 i 2009 roku, nie zawierały one wszystkich najnowszych dostępnych danych, w tym wyników randomizowanego badania *LMS-002*. Dlatego przeglądy te nie mogą stanowić pełnego źródła do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji. **Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są zbliżone oraz spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.** Zaprezentowane opracowania należy uznać za dodatkowe źródło podkreślające korzyści wynikające ze stosowania amifamprydyny u chorych z LEMS.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 publikacje opisujące trwające badania kliniczne dla DAP w populacji dorosłych chorych z LEMS. Pierwsze z badań obejmuje chorych leczonych DAP, którzy następnie zostali podzieleni na grupę osób kontynuujących terapię oraz grupę otrzymujących BSC. Celem tego badania jest ocena efektów terapeutycznych po zaprzestaniu stosowania DAP. Drugie z odnalezionych badań zostało zaprojektowane w celu zapewnienia dostępności amifamprydyny chorym w Stanach Zjednoczonych, do momentu dopuszczenia do obrotu tego leku. Dodatkowo badanie to może w przyszłości posłużyć do oceny długookresowego stosowania DAP.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W związku z czym niezwykle trudne jest zaprojektowanie i przeprowadzenie odpowiedniego badania klinicznego. Dlatego też amifamprydyna, na podstawie decyzji wydanej przez EMA, już w 2002 roku uzyskała status leku sierociego. **Wiele lat dostępności tego leku na rynku świadczy, że jest to lek powszechnie stosowany w praktyce klinicznej w krajach Unii Europejskiej.** Co więcej, według najnowszych wytycznych klinicznych, lek ten powinien stanowić terapię pierwszego wyboru w leczeniu chorych z LEMS (*NHS 2016* [11], *EFNS 2010* [2]). **[REDACTED]**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (szczegółowe wyniki ankiety przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego* [10]).

Amifamprydyna stanowi jedyny lek nakierowany na objawowe leczenie LEMS, a jego mechanizm jest oparty na zwiększaniu uwalniania acetylocholiny, co pomaga w przekazywaniu sygnałów nerwowych do mięśni. Pozostałe stosowane terapie, tj. leki immunosupresyjne, glikokortykosteroidy czy IVIg, są uznawane jako BSC w stosunku do amifamprydyny. Mają za zadanie redukcję liczby przeciwciał u chorego poprzez ich usuwanie lub hamowanie układu odpornościowego do ich wytwarzania, co oddziałuje ogólnoustrojowo na cały system immunologiczny organizmu. Całkowite wykluczenie m.in. leków immunosupresyjnych nie jest celem leczenia DAP, natomiast jak wynika z ankiety eksperckiej, będzie skutkowało zmniejszeniem koniecznych do stosowania dawek tych leków i podawaniem ich tylko w przypadkach cięższych postaci LEMS.

Obecnie w Polsce oprócz immunosupresantów do terapii LEMS wykorzystuje się pirydostygminę. Jej skuteczność w populacji docelowej określana jest jako ograniczona. Wynika to z mechanizmu działania tego leku, który polega na zmniejszaniu rozkładu acetylocholiny już uwolnionej z części presynaptycznej, natomiast w LEMS zahamowanie procesu następuje wcześniej, tj. w momencie uwalniania tego neuroprzekaźnika. Amifamprydyna zwiększa uwalnianie acetylocholiny poprzez wydłużanie depolaryzacji błony presynaptycznej. Można zatem wnioskować, iż PIR stosowana samodzielnie nie może być uznana za skuteczną metodę leczenia objawowego LEMS, a **działanie DAP jest najcelniej nakierowane na leczenie objawów ze wszystkich stosowanych obecnie form leczenia.**

Odmianą specyfiką leczenia charakteryzują się chorzy z paranowotworową postacią LEMS. W tej grupie głównym celem leczenia jest wyeliminowanie nowotworu, a stosowanie leków immunosupresyjnych nie jest praktykowane. [REDACTED]

[REDACTED] Dlatego też amifamprydyna stanowiłaby jedyną terapię o udowodnionej skuteczności w tej szczególnej grupie chorych.

Wszystkie powyższe informacje wskazują na występowanie niezaspokojonej potrzeby w polskich warunkach refundacyjnych, w odniesieniu do dostępności leczenia chorych w omawianym wskazaniu. Pozytywna decyzja refundacyjna pozwoliłaby na uzyskanie dostępu do odpowiedniego leczenia w grupie chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona. Jego finansowanie może w znaczący sposób poprawić jakość życia chorych, zwiększając szansę na wieloletnie, sprawne funkcjonowanie w życiu społecznym. Ponieważ amifamprydyna wykazuje działanie krótkotrwałe (okres półtrwania leku wynosi 20-120 minut [3]), lek ten powinien być przyjmowany stale i niezasadnym wydaje się ograniczenie czasu

prowadzonego leczenia. Dlatego też biorąc pod uwagę wszystkie aspekty omawiane w ramach niniejszej analizy, należy uznać za zasadne finansowanie amifamprydyny w leczeniu chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona w ramach proponowanego programu lekowego (projekt programu został dołączony do wniosku refundacyjnego).

8. Załączniki

8.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 63.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dotyczące stosowania amifamprydyny u dorosłych chorych z LEMS

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
An Open-Label, Expanded Access Protocol for Amifampridine Phosphate Treatment in Patients With Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS), Congenital Myasthenic Syndrome (CMS) and Downbeat Nystagmus	NCT02189720	Badanie trwające, możliwa ciągła rekrutacja chorych	Catalyst Pharmaceuticals, Inc.	Otwarte, badanie prowadzone w ramach programu rozszerzonego dostępu (ang. <i>expanded access</i>)	Zapewnienie dostępności fosforanu amifamprydyny dla chorych z LEMS / wrodzonym zespołem miastenicznym / oczopląsem pionowym w Stanach Zjednoczonych, oraz ocena długotrwałego bezpieczeństwa stosowania DAP.	Lipiec 2014	Brak danych
A Phase 3, Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Amifampridine Phosphate in Patients With Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome	NCT02970162	Badanie trwające, rekrutuje chorych	Catalyst Pharmaceuticals, Inc.	Randomizowane, eksperymentalne, III fazy, z podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo	Ocena efektów terapii po zaprzestaniu leczenia fosforanem amifamprydyny u chorych z LEMS leczonych DAP, następnie podzielonych na grupę kontynuującą leczenie DAP i na grupę PLC.	Listopad 2016	Lipiec 2017

Data ostatniego wyszukiwania: 04.12.2017 r.

8.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 64.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome" OR "LEMS" OR "Lambert-Eaton" OR "Lambert Eaton" OR "Eaton-Lambert" OR "Eaton Lambert"	1 744	179	1 674
#2	"amifampridine" OR firdapse OR "3,4-diaminopyridine" OR "3,4 diaminopyridine" OR "3,4-dap" OR "3,4 dap" OR zenas	621	51	685^^
#3	#1 AND #2	107	22^	143
#4	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	13 141 805	n/d	13 937 649 ^^^
#5	#3 AND #4	64	n/d	84

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap) – 17, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 5 (I etap)

^^zastosowano także deskryptor tn dotyczący nazwy handlowej

^^^zastosowano także deskryptor pt dotyczący metodyki badań

Data wyszukiwania: 01.12.2017 r.

8.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 65.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Firdapse OR amifamprydine	1
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Firdapse OR amifamprydine	310
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Firdapse	1
	amifamprydine	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Firdapse OR amifamprydine	0
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Firdapse OR amifamprydine	6
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Firdapse OR amifamprydine	2
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Firdapse	0
	amifamprydyna	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 30.11.2017 r.

8.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 66.

Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania amifamprydyny u chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeanalizie Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Keogh 2011 [19]	Cook: 5/5 AOTMIT: IA AMSTAR: 8/11 (przeanalizy systematyczny o umiarkowanej jakości)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register (12 października 2010 r.); ⊗ baza CENTRAL (12 października 2010 r.); ⊗ Medline (styczeń 1966 r. – wrzesień 2010 r.); ⊗ Embase (styczeń 1980 r. -wrzesień 2010 r.). 	Ocena skuteczności terapii stosowanych w leczeniu chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona.	Do przeglądu włączono 5 badań, w tym 4 porównujące DAP z placebo: 3 badania randomizowane typu <i>cross-over</i> (McEvoy 1989, Oh 2009, Wirtz 2009); 1 badanie RCT (Sanders 2000).	<p>Stwierdzono, że zarówno DAP jak i IVIg mogą poprawić ocenę siły mięśniowej oraz potencjałów czynnościowych mięśni u osób chorych z LEMS. Ewentualny korzystny efekt wynikający ze stosowania IVIg powinien zostać potwierdzony kolejnymi badaniami. Skuteczność stosowania terapii, takich jak lecznicza wymiana osocza, podawanie sterydów oraz leków immunosupresyjnych powinna być potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych.</p> <p>Metaanaliza pierwszorzędowego punktu końcowego (wynik w skali QMG), wykonana na podstawie 2 badań (Oh 2009 oraz Sanders 2000), wykazała istotną statystycznie przewagę obniżenia wyniku względem wartości początkowych w tej skali w grupie DAP względem PLC (MD: -2,44 (95% CI: -3,65; -1,22)).</p> <p>W przeanalizie wykonano również metaanalizę wyników pochodzących z wszystkich 4 włączonych do przeglądu badań DAP vs PLC w odniesieniu do zmiany amplitudy CMAP względem wartości początkowych. Otrzymane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę DAP w porównaniu z PLC (MD: 1,36 (95% CI: 0,99; 1,72)).</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<p><i>Quartel 2010 [20]</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) AOTMIT:IB AMSTAR: 2/11 (przeгляд systematyczny niskiej jakości)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Medline; ⊕ Embase (1974 r. – 2009 r.). <p>Data wyszukiwania: grudzień 2009 r.</p>	<p>Przedstawienie opisu objawów klinicznych, metod rozpoznania oraz terapii LEMS, ze szczególną uwagą na ocenę leczenia objawowego z wykorzystaniem DAP.</p>	<p>Do przeglądu włączono 6 badań, w tym 5 porównujących DAP z placebo: 4 badania randomizowane typu <i>cross-over</i> (<i>McEvoy 1989, Sanders 1993, Oh 2009, Wirtz 2009</i>); 1 badanie RCT (<i>Sanders 2000</i>).</p>	<p>Analiza wyników badań randomizowanych wykazała, że terapia DAP jest skuteczna w leczeniu objawowym chorych z LEMS i jest zalecana jako terapia z wyboru. Stwierdzono, iż stosowanie DAP wykazuje pozytywny stosunek korzyści do ryzyka oraz że jest bardziej efektywne w leczeniu objawowym LEMS niż stosowanie placebo lub leków uznawanych jako terapia wspomagająca.</p>

8.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR)

Tabela 67.

Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR

Pytanie		Publikacja	
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA	
		<i>Keogh 2011</i>	<i>Quartel 2010</i>
1.	Czy metodyka przeglądu została określona <i>a priori</i> (pytanie badawcze <u>oraz</u> kryteria włączenia i wykluczenia)?	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków (w przypadku niezgodności – przez trzeciego analityka)?	TAK	Nie można odpowiedzieć
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury (≥2 bazy informacji medycznej z przeszukiwanym przedziałem czasowym oraz zapytaniami)?	TAK	TAK
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji (poszukiwano także literatury szarej <u>lub</u> danych nieopublikowanych)?	TAK	NIE
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	NIE	NIE
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość każdego z badań włączonych? (np. skala Jadad, ryzyko błędu systematycznego, analiza wrażliwości, ocena opisowa)	TAK	NIE
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań? (odpowiedź TAK możliwa wyłącznie w przypadku odpowiedzi TAK na pyt. 7)	TAK	NIE
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	TAK	Nie można odpowiedzieć
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (ang. <i>publication bias</i>) za pomocą metody graficznej <u>lub</u> testu statystycznego, jeśli było to możliwe (≥10 badań włączonych)?	TAK	Nie można odpowiedzieć
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów (źródło finansowania przeglądu <u>oraz</u> każdego z włączonych badań)?	NIE	NIE
Suma punktów		8	2
<p><5 pkt – przegląd systematyczny niskiej jakości ≥5 pkt – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości ≥9 pkt – przegląd systematyczny wysokiej jakości</p>			

8.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

8.6.1. Badanie LMS-002

Badanie LMS-002 (publikacja Oh 2016) [29]*
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe;</p> <p>Badanie składało się z 4 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap: otwarty, jednoramienny – wszyscy chorzy otrzymywali DAP w celu osiągnięcia tolerowanej dawki odpowiedniej do otrzymania efektu terapeutycznego; ⊗ II etap: randomizowany – w celu dostosowania dawki DAP u chorych zrandomizowanych do grupy PLC (stopniowa redukcja dawki)**; ⊗ III etap: randomizowany – właściwy etap badania DAP vs PLC; ⊗ IV etap: otwarty jednoramienny – przedłużenie badania w celu długoterminowej oceny bezpieczeństwa***. <p>Opis metody randomizacji: przydział chorych do grupy badanej i kontrolnej (etap II) w stosunku 1:1;</p> <p>Zaślepienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ tak, podwójne (II i III etap); ⊗ brak (I i IV etap); <p>Opis metody zaślepienia: tak, placebo było podawane w postaci identycznych tabletek jak DAP oraz w liczbie tabletek sugerującej odpowiednie dawki DAP;</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w I etapie badania utracono 14 (25,9%) chorych. Przyczyny utraty chorych z badania: 5 (9,3%) chorych – działania niepożądane, 3 (5,6%) chorych – decyzja chorego, 2 (3,7%) chorych – brak skuteczności terapii, 1 (1,9%) chory – decyzja lekarza oraz 3 (5,6%) chorych – inne przyczyny; ⊗ w II i III etapie badania utracono po 1 (2,6%) chorym – przyczyną była konieczność wdrożenia leczenia ratującego, spowodowana wzrostem wyniku w skali QMG o więcej niż 5 pkt. Chorzy zostali przeniesieni bezpośrednio do etapu IV; <p>Skala Jadad: 4/5 (brak dokładnego opisu randomizacji);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ tak, populacja ITT, definiowana jako wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę DAP lub PLC w 2. etapie badania i którzy byli poddani co najmniej raz ocenie skuteczności terapii; ⊗ nie, <i>safety population</i>, definiowana jako wszyscy chorzy włączeni do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę DAP i u których zbierano informacje na temat bezpieczeństwa terapii; ⊗ nie, populacja zgodna z protokołem PP, definiowana jako wszyscy chorzy, u których przeprowadzono ocenę zgodnie z protokołem badania (W 14. dniu badania RCT ocena zgodna z protokołem była możliwa dla 26 chorych, ponieważ u 10 chorych z grupy DAP interwencję podano na noc przed wykonaniem pomiarów, zamiast na 45 minut przed pomiarami). <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Biomarin Pharmaceuticals Inc, Catalyst Pharmaceuticals Inc;</p> <p>Liczba ośrodków: 18 ośrodków (Unia Europejska – <u>w tym Polska</u>, Stany Zjednoczone, Rosja);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap: do 91. dnia badania; ⊗ II etap: 7 dni; ⊗ III etap: 7 dni; ⊗ IV etap: do 2 lat; <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>

Badanie LMS-002 (publikacja Oh 2016) [29]*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 . r.ż.;
- ⊗ potwierdzone rozpoznanie LEMS;
- ⊗ udokumentowane nabyte (charakterystyczne) osłabienie mięśni proksymalnych;
- ⊗ spełnienie co najmniej 1 kryterium: potencjał czynnościowy mięśni zwiększony ≥ 2 -krotnie po maksymalnym skurczu badanego mięśnia, lub pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał VGCC (ang. *Voltage-gated Calcium Channels* – kanały wapniowe zależne od potencjału) typu anty-P/Q;
- ⊗ wynik w skali QMG wynoszący ≥ 5 (uprzednio nieleczeni chorzy);
- ⊗ wartość wskaźnika FVC $\geq 80\%$ wartości referencyjnej (chorzy otrzymujący DAP podczas badania przesiewowego) lub $\geq 60\%$ (chorzy nieotrzymujący DAP podczas badania przesiewowego);
- ⊗ prawidłowe funkcjonowanie układu oddechowego;
- ⊗ prawidłowy odruch połykania, definiowany jako zdolność do przełknięcia 4 uncji (około 120 ml) wody bez kaszlu lub zachłyśnięcia;
- ⊗ ukończona terapia przeciwnowotworowa w czasie ≥ 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
- ⊗ w przypadku otrzymywania przez chorego aktywnych inhibitorów cholinesterazy wymagana jest stabilna dawka przez co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem badań przesiewowych;
- ⊗ w przypadku otrzymywania przez chorego doustnych leków immunosupresyjnych wymagana jest stabilna dawka przez co najmniej 90 dni przed rozpoczęciem badań przesiewowych;
- ⊗ negatywny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym;
- ⊗ wyrażenie zgody na stosowanie dwóch niezależnych metod antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym;
- ⊗ otrzymywanie DAP w dawce co najmniej 30 mg/dobę w I etapie badania (kryterium włączenia do II etapu).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ występowanie w przeszłości padaczki lub jej napadu;
- ⊗ stwierdzone przerzuty nowotworowe do mózgu;
- ⊗ stosowanie famprydyny (4-aminopirydyny) i jakiegokolwiek formy DAP innej niż zalecana, podczas badania;
- ⊗ stosowanie leków obniżających próg padaczkowy w czasie 7 dni lub długości 5 okresów półtrwania tych leków;
- ⊗ stosowanie leków, które hamują funkcje połączeń nerwowo-mięśniowych w czasie 7 dni lub długości 5 okresów półtrwania tych leków;
- ⊗ stosowanie IVIg, plazmaferezy (lecnicza wymiana osocza) lub immunoadsorpcji w czasie 90 dni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ stosowanie chlorowodorku guanidyny w czasie 7 dni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ stosowanie rytuksymabu w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ alergia na substancje zawierające pirydyny lub pochodne DAP;
- ⊗ stosowanie jakiegokolwiek innego badanego produktu w czasie 30 dni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ stosowanie terapii, która wydłuża odstęp QT/QTc w czasie 7 dni lub długości 5 okresów półtrwania tych leków przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ terapia sultoprydem w czasie 7 dni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ ciężkie nieprawidłowości w obrazie EKG;
- ⊗ arytmia serca w wywiadzie;
- ⊗ wielokształtny częstoskurcz komorowy;
- ⊗ karmienie piersią lub ciąża lub planowane zajście w ciążę, w dowolnym momencie badania;
- ⊗ spodziewana terapia przeciwnowotworowa w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia badania;
- ⊗ objawy ciężkiej niewydolności nerek lub niewydolność nerek w wywiadzie;
- ⊗ stan zdrowia chorego, który może uniemożliwić prawidłowe stosowanie badanego leku lub dalszy udział w badaniu chorego;
- ⊗ niekontrolowana astma.

Dane demograficzne

Parametr	I etap grupa badana (DAP)	II i III etap	
		Grupa badana (DAP)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	53	16	22
Mężczyźni, n (%)	18 (34,0)	7 (43,8)	8 (36,4)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	52,1 (20; 88)	51,6 (25; 67)	51,5 (21; 88)

Badanie LMS-002 (publikacja Oh 2016) [29]*			
Rasa kaukaska, n (%)	48 (90,6)	13 (81,3)	21 (95,5)
Liczba uprzednio leczonych chorych, n (%)	11 (20,8)	3 (18,8)	7 (31,8)
PEF (ang. <i>post-exercise facilitation</i> – zmniejszenie objawów choroby bezpośrednio po wysiłku fizycznym) $\geq 100\%$, n (%)	32 (60,4)	9 (56,3)	12 (54,5)
Obecność przeciwciał VGCC, n (%)	48 (90,6)	15 (93,8)	20 (90,9)
Nowotwór w wywiadzie, n (%)	9 (17,0)	3 (18,6)	3 (13,6)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap: fosforan 3,4-diaminopirydyny w dawce 15-80 mg, 3-4 razy/dobę (jednorazowa dawka wynosiła maksymalnie 20 mg). W przypadku chorych uprzednio nieleczonych: dawkę zwiększano o 5-10 mg co 4-5 dni, aż do osiągnięcia optymalnej dawki 80 mg na dobę; ⊗ II i III etap: fosforan 3,4-diaminopirydyny w dawce co najmniej 30 mg, 3-4 razy/dobę. <p>U wszystkich chorych otrzymujących terapię wspomagającą konieczne było zachowanie stabilnych dawek tego leczenia przez cały okres trwania badania.</p> <p>Interwencja kontrolna: Placebo – liczba tabletek PLC była dostosowana indywidualnie do liczby tabletek zawierających substancję aktywną na początku badania.</p> <p>Leczenie wspomagające[^]:</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Stosowanie leczenia dodatkowego było równomiernie rozłożone w randomizowanych grupach. Ponadto, w czasie podawania pierwszej dawki DAP, 27 (71,1%) chorych otrzymywało dodatkowe leczenie (inne niż BSC), w tym najczęściej były to terapie nakierowane na leczenie zaburzeń kwasowych – 13 (34,2%) chorych oraz suplementy mineralno-witaminowe – 11 (28,9%) chorych.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <u>porównanie DAP vs BSC:</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena zaawansowania choroby (skale QMG, SGI, CGI-I, test T25FW); ⊗ amplituda CMAP; ⊗ ocena bezpieczeństwa (działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane); ⊗ <u>ocena jednoramienna DAP:</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe oceniane w ramach II etapu badania – terapia w grupie kontrolnej nie była wolna od DAP. 			

*informacje zostały uzupełnione o dane zawarte na stronie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01377922?term=NCT01377922&rank=1> (kryteria włączenia i wykluczenia)

**w analizie nie brano pod uwagę wyników dla etapu II, ponieważ w grupie PLC w II etapie terapia nie była wolna od DAP

***wyniki dotyczące IV etapu nie zostały dotychczas opublikowane

[REDACTED]

8.6.2. Badanie *Abenroth* 2016

Abenroth 2016 [21]			
METODYKA			
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, przekrojowe, opisowe;</p> <p>Przydział chorych do grupy: w okresie od 1 października 1999 roku do 30 września 2013 roku analizowano wszystkie osoby zarejestrowane w elektronicznej bazie medycznej systemu zawierającego informacje na temat weteranów w Stanach Zjednoczonych (ang. <i>Veterans Health Information Systems and Technology Architecture</i>) w celu wykrycia częstości występowania LEMS w populacji oraz odpowiedzi na stosowane terapie w tej grupie osób; łącznie w danym okresie analizowano dane dla 12 523 409 osób; następnie chorych z wstępnym rozpoznaniem LEMS (N=1 099) klasyfikowano jako przypadki: potwierdzone, prawdopodobne, nieokreślone lub inne* – ostatecznie do analizy włączono jedynie 48 chorych z potwierdzonym rozpoznaniem LEMS;</p> <p>Skala NICE: 5/8 (brak informacji o liczbie ośrodków, brak informacji czy chorzy byli kolejno włączani do badania oraz brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy chorych);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie dotyczy (badanie retrospektywne analizujące rekordy medyczne);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: dane zbierano od 1 października 1999 r. do 30 września 2013 r. (nie podano czasu trwania leczenia w przypadku chorych z LEMS); dodatkowo zbierano dane na temat zgonów przez 23 kolejne miesiące (porównanie danych z 15. września 2016 r. z danymi z 30. lipca 2013 r.);</p> <p>Analiza statystyczna: statystyka opisowa.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ identyfikacja LEMS na podstawie kodów ICD-9⁶ (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych</i>): 358.30 (LEMS, nieokreślony), 358.31 (CD-LEMS), 358.39 (LEMS z chorobą współistniejącą określoną innym kodem) oraz 358.1 (zespół miasteniczny w jednostce chorobowej klasyfikowanej pod innym kodem). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana (DAP) [^]		
	CD-LEMS ^{^^}	NCD-LEMS ^{^^}	
Liczba chorych (%)	48		
	28 (58,3)	20 (41,7)	
Mężczyźni, n (%)	47 (97,9)		
Wiek w chwili wystąpienia pierwszych objawów LEMS, średnia (zakres) [lata]	60,1 (43; 80)		
Obecność przeciwciał w surowicy, n (%) / N	Przeciwno VGCC		
		33 (82,5)/40	
	Przeciwno receptorom acetylocholino	21 (87,5)/24	12 (75,0)/16
	Przeciwciała przeciwwądrowe	2 (6,9)/29	
	Przeciwciała przeciwwądrowe	6 (50,0)/12	
Globuliny wiążące tyroksynę	1 (100,0)/1		
Przeciwciała antyhistonowe	1 (33,3)/3		

⁶ Kody ICD-9 podano w publikacji do badania

Abenroth 2016 [21]			
Kliniczne objawy LEMS, n (%)	Osłabienie mięśni proksymalnych	40 (83,3)	
		26 (92,9)	14 (70,0)
	Zaburzenia w obrębie oka (podwójne widzenie, ptoza, oczopląs, rozmycie obrazu)	18 (37,5)	
	Objawy zespołu opuszkowego (dyzartria, dysfagia)	16 (33,3)	
	Zaburzenia chodu	12 (25,0)	
	Zaburzenia autonomiczne (suchość w ustach, suchość oka)	9 (18,8)	
	Ataksja	1 (2,1)	
Rozpoznanie SCLC, n (%)	W wywiadzie, przed rozpoznaniem LEMS	5 (17,9)	n/d
	W zbliżonym czasie z rozpoznaniem LEMS	17 (60,7)	n/d
	Po rozpoznaniu LEMS	6 (21,4)	n/d
Palenie tytoniu, n (%)	W przeszłości	28 (100,0)	15 (75,0)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów do momentu rozpoznania, średnia (zakres) [mies.]		10,1 (1; 121)	
		4,6 (b/d)	17,7 (b/d)
Czas od wystąpienia SCLC do momentu rozpoznania LEMS w grupie chorych z rozpoznaniem SCLC przed rozpoznaniem LEMS, średnia [mies.] (N=5)		3,4	n/d
Czas od rozpoznania LEMS do momentu rozpoznania SCLC w grupie chorych z rozpoznaniem SCLC po rozpoznaniu LEMS, średnia [mies.] (N=6)		17,5	n/d
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: 3,4-diaminopirydyna podawana 18 (37,5%) chorym.</p> <p>Dawkowanie: nie podano informacji na temat dawkowania DAP; ponieważ w czasie trwania badania, DAP nie był dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych, stosowany był wyłącznie u chorych w ramach badań klinicznych nowych leków.</p> <p>Leczenie wspomagające: Spośród 48 chorych z potwierdzonym rozpoznaniem LEMS leczenie wspomagające otrzymywało:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pirydostygminę – 35 (72,9%); ⊗ kortykosteroidy – 17 (35,4%); ⊗ immunoglobuliny i.v. – 13 (27,1%); ⊗ plazmaferezę – 6 (12,5%); ⊗ inne leczenie immunosupresyjne (mykofenolan, azatiopryna, rytuksymab) – 5 (10,4%). <p>Ponadto, spośród 48 chorych z LEMS, 3 (6,3%) chorych otrzymywało wyłącznie leczenie przeciwnowotworowe, w przypadku 2 (4,2%) chorych nie udokumentowano rodzaju stosowanej terapii, a u 2 (4,2%) chorych nie zastosowano żadnej terapii.</p>			

Abenroth 2016 [21]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ ocena jednoramienna DAP:
 - * ocena skuteczności: stopień zaawansowania choroby.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe dla wszystkich chorych ogółem w badaniu (DAP otrzymywało jedynie 37,5% chorych);
- ⊗ punkty końcowe dla innej grupy chorych niż chorzy otrzymujący DAP – niemożliwe było określenie czy wyniki dla chorych otrzymujących inne poszczególne terapie nie uwzględniały również chorych otrzymujących DAP.

*potwierdzone rozpoznanie LEMS – wymagane wyniki badań neurologicznych związanych z objawami LEMS, z wykonaną elektroneurografią jako badanie wspomagające rozpoznanie LEMS lub rozpoznające LEMS; prawdopodobny LEMS – występowanie typowych objawów LEMS razem z nieprawidłowymi wynikami na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko presynaptycznym zależnym od potencjału kanałom wapniowym (VGCC), bez wykonanej elektroneurografii; nieokreślony LEMS – niewystarczająca dokumentacja medyczna pozwalająca na potwierdzenie rozpoznania LEMS; pozostali chorzy wstępnie zdiagnozowani jako chorzy z LEMS stanowili chorzy z prawidłowym wynikiem elektroneurografii lub z innym rozpoznaniem niż LEMS

^dane demograficzne przedstawiono w publikacji dla wszystkich chorych z potwierdzonym rozpoznaniem LEMS (18 chorych (37,5%) otrzymywało DAP)

^^Podział chorych w badaniu na LEMS z SCLC oraz LEMS bez SCLC – dla uproszczenia w ramach niniejszej analizy przyjęto nazewnictwo: CD-LEMS oraz NCD-LEMS

8.6.3. Badanie Mantegazza 2015

Mantegazza 2015 [26]				
METODYKA				
<p>Badanie obserwacyjne (rejestr), wieloośrodkowe, międzynarodowe; Przydział chorych do grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ grupa DAP: chorzy otrzymujący produkt Firdapse® w momencie kwalifikacji do badania, zarówno w postaci monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym; ⊗ grupa 3,4-DAP*: chorzy otrzymujący 3,4-DAP (3,4-diaminopirymidyna) w momencie kwalifikacji do badania, zarówno w postaci monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym*; ⊗ grupa BSC: chorzy nie otrzymujący w momencie kwalifikacji do badania produktu Firdapse®, 3,4-DAP, ani innej terapii; ⊗ grupa pozostałych chorych: chorzy stosujący terapię LEMS, której rodzaj był nieznanym w momencie kwalifikacji do badania; <p>Z uwagi na kryterium interwencji oraz komparatora, w analizie uwzględniono dane wyłącznie z ramion DAP (lek Firdapse®), 3,4-DAP (substancja czynna leku Firdapse®) oraz BSC.</p> <p>Skala NOS (kohortowe): Dobór próby: **; Porównywalność: *; Punkt końcowy: **;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: utracono 4 (5,8%) chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u 3 chorych (4,4%) otrzymujących terapię 3,4-DAP stwierdzono zgon: 2 przypadki były spowodowane zatrzymaniem akcji serca, a 1 przypadek był spowodowany niewydolnością nerek, co doprowadziło do niewydolności wielonarządowej. We wszystkich powyższych przypadkach stwierdzono, że zgon nie był związany z terapią 3,4-DAP ani żadnym innym leczeniem LEMS; ⊗ 1 (1,5%) chory został utracony z badania z powodu zmiany miejsca zamieszkania, przez co niemożliwa była dalsza obserwacja stanu zdrowia; <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc.; Liczba ośrodków: 29 ośrodków: 10 w Niemczech, 4 we Włoszech, 13 we Francji oraz 2 w Hiszpanii; Okres obserwacji: dla grupy DAP okres obserwacji wynosi od 2 dni do 14,8 lat; Analiza statystyczna: statystyka opisowa.</p>				
POPULACJA				
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ potwierdzone rozpoznanie LEMS. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ uczestnictwo w finansowanym badaniu klinicznym produktu Firdapse®. 				
Dane demograficzne				
Parametr	Grupa badana		Grupa kontrolna BSC	Grupa pozostałych chorych
	DAP	3,4-DAP*		
Liczba chorych	30	15	16	8
Mężczyźni, n (%)	16 (53,3)	7 (46,7)	8 (50,0)	5 (62,5)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	60,5 (38; 77)	64,5 (38; 84)	63,7 (34; 76)	52,8 (27,0; 74,0)
Palenie tytoniu, n (%)	Obecnie	6 (20,0)	0 (0,0)	3 (18,8)
	W przeszłości	12 (40,0)	2 (13,3)	6 (37,5)
	Nigdy	12 (40,0)	13 (86,7)	6 (37,5)
	Brak	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)
Brak	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (12,5)

Mantegazza 2015 [26]					
	danych				
Paczkołata [^] , średnia (SD)	Obecni palacze	23,0 (19,2)	n/d	22,0 (22,3)	30,0 (b/d)
	Palacze w przeszłości	27,0 (24,7)	45,0 (21,2)	29,0 (28,8)	95,4 (146,0)
Rasa kaukaska, n (%)		51 (73,9)			
SCLC w wywiadzie ^{^^} , n (%)		4 (13,3)	2 (13,3)	2 (12,5)	0 (0,0)
Chorzy na nowotwory inne niż SCLC, n (%)		4 (13,3)	1 (6,7)	2 (12,5)	0 (0,0)
Rodzaje nowotworów innych niż SCLC		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ rak szyjki macicy; ⊗ gruczolakorak dolnej części przełyku; ⊗ rak strun głosowych; ⊗ nowotwór piersi; ⊗ rak z komórek Merkla z towarzyszącą chorobą płuc. 	szpiczak mnogi	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ rak nerki; ⊗ rak jelita grubego z przerzutami do płuc i wątroby; ⊗ grasiczak złośliwy z towarzyszącą miastenią. 	n/d
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ fosforan 3,4-diaminopirydyny (lek Firdapse[®]) w dawce 10-80 mg/dobę podawany do momentu włączenia do rejestru w czasie od 2 dni do 14,8 lat (co najmniej 16 chorych (≥53,3%) otrzymywało fosforan 3,4-diaminopirydyny przez co najmniej 1 rok); ⊗ 3,4-diaminopirydyna w dawce 20-90 mg/dobę. <p>Interwencja kontrolna: objawowe leczenie wspomagające (BSC):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ prednizon – 10 (62,5%) chorych; ⊗ parasympatomimetyki – 6 (37,5%) chorych; ⊗ IVIg – 5 (31,3%) chorych; ⊗ azatiopryna – 4 (25,0%) chorych; ⊗ cyklofosfamid – 2 (12,5%) chorych; ⊗ mykofenolan mofetylu – 1 (6,3%) chory. <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>Chorzy w grupie DAP otrzymywali następujące leczenie wspomagające:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ parasympatomimetyki – 11 (36,7%) chorych; ⊗ prednizon – 8 (26,7%) chorych; ⊗ azatiopryna – 6 (20,0%) chorych; ⊗ IVIg – 3 (10,0%) chorych; ⊗ cyklosporyna A – 2 (6,7%) chorych; ⊗ mykofenolan mofetylu – 1 (3,3%) chory. <p>Chorzy w grupie 3,4-DAP otrzymywali następujące leczenie wspomagające:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ parasympatomimetyki – 5 (33,3%) chorych. ⊗ IVIg – 2 (13,3%) chorych; ⊗ azatiopryna – 2 (13,3%) chorych; ⊗ mykofenolan mofetylu – 2 (13,3%) chorych; ⊗ prednizon – 1 (6,7%) chory; ⊗ metyloprednizolon – 1 (6,7%) chory; <p>26 ze wszystkich 69 chorych analizowanych w badaniu otrzymywało leczenie w postaci monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ DAP – 12 (17,4%) chorych; ⊗ 3,4-DAP – 9 (13%) chorych; ⊗ pirydostygmina – 2 (2,9%) chorych; 					

Mantegazza 2015 [26]

- * prednizon – 2 (2,9%) chorych;
- * immunoglobuliny – 1 (1,4%) chory.

43 pozostałych chorych (62,3%) otrzymywało leczenie wspomagające LEMS w postaci politerapii.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- * porównanie DAP vs BSC:
 - * ocena jakości życia (kwestionariusz EQ-5D, skala VAS);
 - * ocena skuteczności (skala QMG, siła mięśni);
 - * ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane);
- * ocena jednoramienna DAP:
 - * ocena skuteczności (częstość występowania ataksji, ocena odruchów autonomicznych).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- * punkty końcowe dla grupy chorych stosujących terapię LEMS, której rodzaj był nieznan w momencie kwalifikacji do badania;
- * punkty końcowe dla wszystkich chorych ogółem ocenianych w badaniu.

*w opisie badania przyjęto skrót 3,4-DAP dla 3,4-diaminopirydyny w postaci nieufosforylowanej (w pozostałych rozdziałach analizy dla obu form diaminopirydyny stosowany jest jeden wspólny skrót: DAP)

^paczkolata oblicza się poprzez pomnożenie liczby wypalanych paczek papierosów na dobę przez lata nałogu, np.: 1 paczkorok oznacza wypalanie 1 paczki papierosów (20 sztuk) na dobę przez jeden rok. Dane te podano odpowiednio dla 6 chorych z grupy DAP, 3 chorych z grupy BSC (obecni palacze) oraz 12 chorych z grupy DAP, 2 chorych z grupy 3,4-DAP i 6 chorych z grupy BSC (palacze w przeszłości)

^u 1 chorej z grupy Firdapse®, mającej nowotwór SCLC, zdiagnozowano także raka szyjki macicy

8.6.4. Badanie Harms 2012

Harms 2012 [25]		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, przekrojowe, jednoramienne, dwuośrodkowe; Przydział chorych do grupy: w okresie od września do grudnia 2010 roku, chorzy z rozpoznaniem LEMS z lub bez SCLC, zostali zakwalifikowani przez lekarzy z dwóch wyspecjalizowanych ośrodków do otrzymania terapii; Skala NICE: 5/8 (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, brak stwierdzenia w opisie badania, że chorzy byli włączani kolejno, brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy chorych); Opis utraty chorych z badania: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Sponsor: BioMarin Europe Limited, UK; Liczba ośrodków: 2 (Niemcy); Okres obserwacji: b/d; Analiza statystyczna: statystyka opisowa.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia: * potwierdzone rozpoznanie LEMS. Kryteria wykluczenia: b/d.</p>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (DAP)	
Liczba chorych	12	
Mężczyźni, n (%)	5 (41,7)	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	Moment przeprowadzania badania	66,7 (54; 83)
	Diagnoza LEMS	57,1 (37; 78)
	Wystąpienie pierwszych objawów LEMS	52,5 (29; 77)
Miejsce zamieszkania, n (%)	Duże miasto	1 (8,3)
	Średnie miasto	4 (33,3)
	Małe miasto	1 (8,3)
	Wieś	6 (50,0)
Zamieszkiwanie z rodziną bądź partnerem, n (%)		10 (83,3)
Status zawodowy, n (%)	Emerytura	9 (75,0)
	Bezrobocie	1 (8,3)
	Praca nieetatowa	2 (16,7)
Choroby współistniejące [^] , n (%)		11 (91,7)
Współistniejące choroby autoimmunologiczne ^{^#} , n (%)		5 (41,6)
Miastenia, n (%)		2 (16,7)
Zaburzenia tarczycy, n (%)		2 (16,7)
Reumatoidalne zapalenie stawów, n (%)		1 (8,3)
Cukrzyca typu I lub II, n (%)		4 (33,3)
SCLC w wywiadzie ^{^##} , n (%)		3 (25,0)
Palenie tytoniu, n (%)	W przeszłości	9 (75,0)

Harms 2012 [25]		
	W momencie przeprowadzania badania	1 (8,3)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów do momentu przeprowadzenia badania, (zakres)		(2,3; 39,2)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: 3,4-diaminopirydyna podawana 10 (83,3%) chorym (50% stanowili chorzy otrzymujący DAP w monoterapii). <u>Dawkowanie:</u> 7 (70%) chorych spośród 10 otrzymywało DAP w dawce wynoszącej 60-80 mg/dobę. 2 (16,7%) chorych otrzymywało wyłącznie pirydostygminę w skojarzeniu z kortykosteroidami.</p> <p>Leczenie wspomagające: Spośród 10 chorych otrzymujących DAP, 5 (50%) chorych otrzymywało także leczenie wspomagające:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pirydostygminę; ⊗ kortykosteroidy; ⊗ immunoglobuliny; ⊗ pirydostygminę + immunoglobuliny; ⊗ pirydostygminę + kortykosteroidy + azatioprynę + immunoglobuliny. 		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <u>ocena jednoramienna DAP:</u> <ul style="list-style-type: none"> * ocena jakości życia (kwestionariusz EQ-5D: indeks użyteczności, skala VAS); * ocena skuteczności (stopień zaawansowania choroby). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki jednostkowe (analizie poddano wartości sumaryczne i średnie dla wszystkich chorych w badaniu). 		

^informacje zgłaszane przez chorych

#miastenia, zaburzenia tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów

##włączając potwierdzone występowanie SCLC u chorych

8.6.5. Badanie Oh 2009

Oh 2009 [28]		
METODYKA		
<p>Badanie eksperymentalne, prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną, typu cross-over, jednoośrodkowe;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych przydzielano do grup za pomocą tablicy liczb losowych;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 1 chorego (12,5%) na II etapie, ze względu na wystąpienie działań niepożądanych (osłabienie, dreszcze, duszności, uczucie dyskomfortu w żołądku oraz problemy z zasypianiem), które wystąpiły wskutek podania DAP w I etapie;</p> <p>Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (USA);</p> <p>Okres obserwacji: czas trwania fazy <i>cross-over</i>: 6-16 dni:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ etap <i>cross-over</i>: 3 lub 8 dni + 3 lub 8 dni; ⊗ etap otwarty, jednoramienne przedłużenie badania: chorzy byli obserwowani także po zakończeniu głównego etapu badania do uzyskania poprawy, bądź do rezygnacji z przyjmowania DAP, bądź do śmierci chorego; <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ obecność LEMS potwierdzona występowaniem osłabienia mięśni, zmniejszeniem bądź całkowitym brakiem odruchów, wzrostem amplitudy CMAP po wysiłku bądź po stymulacji nerwu 50 Hz przez 1 sek. o ponad 60%; ⊗ niska spoczynkowa amplituda CMAP $\leq 4,7$ mV; ⊗ malejąca odpowiedź ($\geq 10,5\%$) na stymulację nerwu prądem o niskiej częstotliwości; ⊗ zmniejszenie osłabienia mięśni po krótkotrwałym wysiłku fizycznym bądź po ustąpieniu napięcia mięśniowego ($\geq 110\%$): w przypadku mięśnia odwodziciela palca o 7, natomiast w przypadku mięśnia piszczelowego przedniego o 1. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (DAP) oraz grupa kontrolna (PLC)	
Liczba chorych	8	
Mężczyźni, n (%)	7 (87,5)	
Obecność SCLC, n (%)	3 (37,5)	
Obecność przeciwciał VGCC, n (%)	4 (66,7)*	
Remisja obserwowana w okresie pomiędzy rozpoznaniem a rozpoczęciem badania, n (%)	1 (12,5)	
Chorzy z objawową postacią LEMS w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	7 (87,5)	
Klasyfikacja LEMS – stopień nasilenia objawów w momencie rozpoczęcia	LEMS stopnia I	6 (85,7)
	LEMS stopnia II	0 (0,0)

Oh 2009 [28]		
badania (stan stabilny w czasie ostatnich 3 miesięcy), n (%)	LEMS stopnia III	1 (14,3)
Wynik w skali SS w momencie rozpoczęcia badania, średnia		5
Wynik w skali MRC w momencie rozpoczęcia badania, średnia		103,55
Wynik w skali QMG w momencie rozpoczęcia badania, średnia		13
Spoczynkowa amplituda CMAP w momencie rozpoczęcia badania, średnia		3,1
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: 3,4-diaminopirydyna przez 3 lub 8 dni.</p> <p>Interwencja kontrolna: Placebo przez 3 lub 8 dni.</p> <p>Pomiędzy etapem otrzymywania DAP a PLC nie wprowadzono okresu wymywania leku (ang. <i>washout period</i>) z uwagi na krótkotrwałe działanie DAP (utrzymujące się przez 3 godziny).</p> <p>Pierwszego dnia podano chorym odpowiednio 3 tabletki (30 mg) DAP lub odpowiednio PLC. 4 chorych brało udział w terapii trwającej 3 dni – podawaną dawkę zwiększano od 30 mg/dobę przez 3 dni maksymalnie do 75 mg/dobę, natomiast 3 chorych brało udział w terapii trwającej 8 dni i dawkę zwiększano od 15 mg/dobę przez 8 dni maksymalnie do 80 mg/dobę.</p> <p>Leczenie wspomagające: 2 (25,0%) chorych otrzymywało prednizon, 4 (50,0%) chorych pirydostygminę, 2 (25,0%) hydrochlorek guanidyny. W przypadku stosowania doustnych leków immunomodulujących, terapia była kontynuowana w czasie trwania badania. Leczenie wspomagające było przerywane na czas wykonywania pomiarów początkowych.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <u>porównanie DAP vs BSC:</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena skuteczności (skala QMG, skala SS, klasyfikacja stopnia nasilenia objawów LEMS, skala MRC, amplituda CMAP); ⊗ ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane); ⊗ <u>ocena jednoramienna DAP:</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena bezpieczeństwa (działania niepożądane). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki jednostkowe (analizie poddano wartości sumaryczne i średnie dla wszystkich chorych w badaniu); ⊗ punkty końcowe oceniane w etapie otwartym (w publikacji podano jedynie wybiórcze informacje na temat pojedynczych chorych); ⊗ punkty końcowe dla profilu bezpieczeństwa, dla których niemożliwe było stwierdzenie po jakim leku wystąpiło zdarzenie/działanie. 		

*w przeliczeniu na 6 chorych, u których badano obecność tych przeciwciał

8.6.6. Badanie Wirtz 2009

Wirtz 2009 [33]	
METODYKA	
<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, typu cross-over, jednoosódkowe;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorzy byli przydzielani w sposób zrandomizowany do grupy A lub B, a następnie do odpowiedniej terapii. Grupa A otrzymywała w sesji porannej PLC lub pirydostygminę i PLC, a w sesji popołudniowej DAP i PLC lub DAP i pirydostygminę. Natomiast grupa B otrzymywała w sesji porannej PLC lub DAP i PLC, a w sesji popołudniowej PLC i pirydostygminę lub DAP i pirydostygminę.</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie podano informacji na temat metody zaślepienia chorych. Podawanie leków, pomiary siły oraz stymulacji mięśniowej wykonywał zaślepiiony badacz u wszystkich ocenianych chorych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z powodu działań niepożądanych utracono z badania 2 chorych (22,2%);</p> <p>Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: b/d;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Princes Beatrix Fonds;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Holandia);</p> <p>Okres obserwacji: 2 kolejne dni;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ obecność LEMS potwierdzona badaniami elektrofizjologicznymi; ⊗ osłabienie proksymalnych mięśni nóg; ⊗ redukcja bądź zniesienie odruchów w badaniu neurologicznym; ⊗ wzrost amplitudy CMAP o ponad 100% po powtarzanej stymulacji nerwu prądem o wysokiej częstotliwości lub po maksymalnym skurczu mięśnia; ⊗ w przypadku stosowania DAP oraz pirydostygminy, przerwanie ich podawanie na 10 godzin przed rozpoczęciem każdego dnia, w którym było wykonywane badanie. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nadwrażliwość na DAP lub pirydostygminę; ⊗ występowanie obecnie lub w wywiadzie znaczącej polineuropatii, miopatii, epilepsji, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, chorób układu sercowo-naczyniowego, niedrożności jelit lub dróg moczowych; ⊗ stosowanie leków wpływających na transmisję nerwowo-mięśniową oraz na siłę mięśniową, z wyjątkiem DAP oraz pirydostygminy, w okresie 7 dni przed rozpoczęciem badania (wyjątek stanowiły stabilne dawki kortykosteroidów); 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (DAP) oraz grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	9
Mężczyźni, n (%)	5 (55,6)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	54 (33; 73)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: 3,4-diaminopirydyna w dawce 10 mg w postaci 60-minutowych wlewów.</p> <p>Interwencja kontrolna: Placebo.</p> <p>Leczenie wspomagające: W 0. i 40. min podawano dodatkowo pirydostygminę w dawce 1 mg we wlewie trwającym 1 min. W celu redukcji autonomicznych działań niepożądanych podawano atropinę w dawce 0,5 mg w postaci powolnego wlewu dożylnego tuż przed rozpoczęciem podawania DAP.</p>	

Wirtz 2009 [33]

Terapia odbywała się w cyklach porannych oraz popołudniowych przez 2 kolejne dni.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ porównanie DAP vs BSC:
 - * ocena skuteczności (siła mięśni, amplituda CMAP);
- ⊗ ocena jednoramienna DAP:
 - * ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki;
- ⊗ punkty końcowe oceniane w czasie 180 min od podania dawki leku (analizie poddano najdłuższe dostępne okresy obserwacji).

8.6.7. Badanie Sanders 2000

Sanders 2000 [32]		
METODYKA		
<p>Badanie eksperymentalne, prospektywne, z grupą kontrolną, randomizowane, podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe;</p> <p>Opis metody randomizacji: chorzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej DAP/PLC przy użyciu randomowej tablicy alokacji;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: DAP oraz PLC były podawane w postaci identycznie wyglądających tabletek;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono żadnego chorego;</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: grant nr FD-001068 z USPHS oraz grant nr M01 RR-30 z programu <i>General Clinical Research Centers Program</i>;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (USA);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ etap randomizowany badania: 6 dni; ⊗ etap otwarty, jednoramienne przedłużenie badania: 6 miesięcy; <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek >18. r.ż.; ⊗ rozpoznanie LEMS potwierdzone badaniami elektrofizjologicznymi (występowanie osłabienia proksymalnych mięśni kończyn) oraz danymi elektromiograficznymi charakterystycznymi dla LEMS: mała amplituda CMAP, która ulega zmniejszeniu wskutek stymulacji nerwu przy użyciu niskiej częstotliwości i wzrasta co najmniej dwukrotnie po maksymalnym skurczu badanego mięśnia; ⊗ zakończona diagnostyka w kierunku nowotworu oraz w przypadku potwierdzenia rozpoznania, zakończona terapia przeciwnowotworowa; ⊗ zdolność do uczestnictwa w badaniu oraz przeprowadzenia wszystkich testów w trakcie badania; ⊗ osłabienie mięśni w trakcie badań przesiewowych; ⊗ wynik w skali QMG ≥ 5; ⊗ wyrażenie zgody na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym w czasie otrzymywania DAP. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ arytmia serca w wywiadzie bądź potwierdzona badaniem EKG; ⊗ napady epilepsji potwierdzone badaniem elektroencefalograficznym (EEG); ⊗ choroby wątroby, nerek lub choroby hematologiczne lub nieprawidłowości w badaniach przesiewowych krwi świadczące o tych chorobach. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (DAP)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	12	14
Mężczyźni, n (%)	5 (41,7)	6 (42,9)
Wiek, mediana (IQR) [lata]	56,2 (41,5; 68,4)	55,3 (47,7; 63,6)
Chorzy z SCLC*, n (%)	6 (50,0)	4 (28,6)
Wynik w skali QMG w momencie rozpoczęcia badania, mediana (IQR)	8,5 (7,3; 17,0)	12,3 (9,0; 13,5)

Sanders 2000 [32]		
Wartość CMAP w momencie rozpoczęcia badania, mediana (IQR)	1,5 (0,6; 2,6)	1,3 (0,8; 2,2)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: 3,4-diaminopirydyna w dawce 20 mg w postaci kapsułki podawanej doustnie, 3 razy na dobę, przez 6 dni.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC w postaci kapsułki podawanej doustnie, 3 razy na dobę, przez 6 dni.</p> <p>Leczenie wspomagające: Dołączenie terapii pirydostrygminą po ustaleniu optymalnej dawki DAP w fazie przedłużenia badania.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <u>porównanie DAP vs BSC:</u> <ul style="list-style-type: none"> * ocena skuteczności (stopień zaawansowania choroby, skala QMG, amplituda CMAP); * ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane); ⊗ <u>ocena jednoramienna DAP:</u> <ul style="list-style-type: none"> * ocena skuteczności (stopień zaawansowania choroby, skala QMG) * ocena bezpieczeństwa (działania niepożądane). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ n/d. 		

*zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia chorych – u osób ze stwierdzonym rozpoznaniem choroby nowotworowej terapia przeciwnowotworowa musiała być zakończona w momencie włączenia do badania

8.6.8. Badanie Sanders 1993

Sanders 1993 [30]		
METODYKA		
<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane z grupą kontrolną, typu <i>cross-over</i>, podwójnie zaślepienie, jednoośrodkowe;</p> <p>Badanie składało się z 2 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap: randomizowany, podwójnie zaślepienie – właściwy etap badania DAP vs PLC, chorzy otrzymywali DAP lub PLC przez 7 dni, a następnie następowała zamiana terapii pomiędzy grupami na kolejne 7 dni. ⊗ II etap: przedłużenie badania; <p>Opis metody randomizacji: b/d;</p> <p>Zaślepienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ tak, podwójne (I etap); ⊗ brak (II etap); <p>Opis metody zaślepienia: b/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d;</p> <p>Skala Jadad: 2/5 (brak opisu utraty chorych z badania, sposobu randomizacji oraz sposobu zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: program grantowy GCRC, NCRR, NIH oraz grant USPHS FD-U-000460;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (USA);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ etap <i>cross-over</i>: 7 + 7 dni; ⊗ etap otwarty, jednoramienne przedłużenie badania – czas podawania leku: 4 do 45 mies. po zakończeniu głównej części badania (średnia: 22 mies.); <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoznanie LEMS lub miastenii; ⊗ powracająca słabość mięśni w wywiadzie, która ulegała poprawie po podaniu inhibitora cholinesterazy; ⊗ nieprawidłowa transmisja nerwowo-mięśniowa, potwierdzona badaniem EEG. <p>Kryterium włączenia chorych do fazy przedłużonej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ poprawa o >3 pkt w skali QMG lub zmniejszenie nasilenia objawów podczas otrzymywania DAP. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciąża; ⊗ choroby serca, nerek, wątroby; ⊗ napady drgawkowe. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (DAP) oraz grupa kontrolna (PLC)	
Liczba chorych	16	
Rozpoznanie, n (%)	LEMS	10 (62,5)
	Miastenia	6 (37,5)

Sanders 1993 [30]

INTERWENCJA

Interwencja badana: 3,4-diaminopirydyna w dawce wynoszącej od 15 do 50 mg/dobę.

Interwencja kontrolna: Placebo.

Leczenie wspomagające: Część chorych otrzymywała nikotynamid podczas zaślepionej części badania, w celu ukrycia i zamaskowania działań niepożądanych spowodowanych przyjmowaniem DAP.

W fazie przedłużenia badania podawano także pirydostygmینę chorym, którzy nie otrzymywali jej wcześniej.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ porównanie DAP vs BSC:
 - * ocena skuteczności (skala QMG);
- ⊕ ocena jednoramienna DAP:
 - * ocena skuteczności (skala QMG).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ profil bezpieczeństwa (dla wszystkich chorych ogółem, z których jedynie 62,5% stanowili chorzy z LEMS);
- ⊕ punkty końcowe oceniane dla chorych z miastenią.

8.6.9. Badanie McEvoy 1989

McEvoy 1989 [27]		
METODYKA		
<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, prospektywne, z grupą kontrolną, typu <i>cross-over</i>, podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe; Badanie składało się z 3 etapów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I etap: otwarty, jednoramienny – wszyscy chorzy otrzymywali DAP w celu osiągnięcia tolerowanej dawki, odpowiedniej do otrzymania efektu terapeutycznego; ⊗ II etap: randomizowany – właściwy etap badania DAP vs PLC; po upływie 3 dni zamiana terapii pomiędzy grupami chorych; ⊗ III etap: otwarty jednoramienny – przedłużenie badania w celu długoterminowej oceny stosowania DAP. <p>Opis metody randomizacji: nie; Zaślepienie: tak, podwójne; Opis metody zaślepienia: nie; Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 3 (25,0%) chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u 1 (8,3%) chorego stwierdzono zgon spowodowany obecnością drobnokomórkowego raka płuca; ⊗ 2 (16,7%) chorych utracono pomiędzy 9. a 15. miesiącem badania. <p>Skala Jadad: 3/5 (brak opisu sposobu randomizacji i zaślepienia); Wyniki dla populacji ITT: tak; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Sponsor: częściowe finansowanie z grantu MO100 RR585 z Narodowego Instytutu Zdrowia; Liczba ośrodków: 1 (USA); Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ etap I: 8 dni; ⊗ etap II: 3 + 3 dni (faza <i>cross-over</i>); ⊗ etap III: do 21 miesięcy od zakończenia II etapu badania; <p>Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ obecność LEMS potwierdzona w badaniach elektrofizjologicznych; ⊗ stabilne lub postępujące osłabienie mięśni (co najmniej 20 pkt w ocenie objawów neurologicznych). <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (DAP) oraz grupa kontrolna (PLC)	
Liczba chorych	12	
Mężczyźni, n (%)	4 (33,3)	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	65 (34-75)	
Współwystępowanie nowotworu [^] , n (%)	7 (58,3)	
Współwystępowanie choroby autoimmunologicznej ^{^^} , n (%)	5 (41,7)	
Terapia prowadzona przed rozpoczęciem badania, n (%)	Prednizon	4 (33,3)
	Guanidyna	4 (33,3)
	Plazmafereza	3 (25,0)
	Azatiopryna	2 (16,7)

McEvoy 1989 [27]

INTERWENCJA

Interwencja badana:

I etap: 3,4 diaminopirydyna do 100 mg na dobę (4x25 mg/dobę).

II etap: DAP/PLC w maksymalnej tolerowanej dawce przez 3 dni, następnie zamiana terapii pomiędzy grupami na kolejne 3 dni.

Interwencja kontrolna: Placebo.

Leczenie wspomagające: W trakcie badania 4 (25,0%) chorych zaczęło dodatkowo otrzymywać pirydostygminę.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ porównanie DAP vs BSC:
 - * ocena skuteczności (skala NDS, siła mięśni, amplituda CMAP);
- ⊗ ocena jednoramienna DAP:
 - * ocena skuteczności (stopień zaawansowania choroby, skala NDS, ocena odruchów autonomicznych, amplituda CMAP);
 - * ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ n/d.

^2 przypadki SCLC oraz po jednym przypadku nowotworu nerkowokomórkowego, raka endometrium (terapia 9 i 7 lat przed wystąpieniem LEMS), raka szyjki macicy in situ, raka podstawnokomórkowego skóry oraz raka piersi 4. stopnia zaawansowania (rozpoznanie po włączeniu do badania, po >9 latach od stwierdzenia LEMS u chorego)

^^choroba Hashimoto, reumatoidalne zapalenie stawów, bielactwo, niedokrwistość złośliwa, łuszczyca, przedwczesne siwienie włosów, cukrzyca typu I. U trzech chorych stwierdzono występowanie więcej niż 1 z powyższych chorób

8.6.10. Badanie DAPPER

Badanie DAPPER (publikacja Sanders 2018) [31]

METODYKA

Badanie eksperymentalne, prospektywne, z grupą kontrolną, randomizowane, podwójnie zaślepienie;

Po wizycie przesiewowej chorych hospitalizowano przez 2,5 dnia utrzymując stałą dawkę DAP. Warunkiem randomizacji było spełnienie dodatkowego kryterium skuteczności początkowego stosowania DAP. Odpowiedź na DAP oceniono na podstawie testu 3TUG przed oraz po pierwszej dawce, niezależnie od całkowitej dziennej liczby dawek. Z uwagi na nocną przerwę w podawaniu DAP oraz jej krótki okres półtrwania (3,5-4 godzin), za najbardziej odpowiedni czas pomiaru uznano pierwszą poranną dawkę. Chorzy z odpowiedzią 3TUG na DAP zostali zrandomizowani w drugim dniu hospitalizacji do grupy, w której zredukowano dawkę DAP do PLC lub do grupy kontynuującej przyjmowanie DAP w ustalonej dawce. Drugi etap badania rozpoczynał się podczas ostatniej dawki podawanej drugiego dnia hospitalizacji i trwał do końca dnia 5. U chorych z grupy DAP/PLC przywracanie podawania DAP rozpoczynano po dodatkowych 16 godzinach bez aktywnego leczenia. Chorych obserwowano przez kolejny miesiąc;

Opis metody randomizacji: chorzy losowo przydzieleni do grupy kontynuującej otrzymywanie DAP lub grupy, u której zredukowano dawkę DAP/PLC. Randomizację przeprowadzono centralnie w stosunku 1:1 (w celu zachowania równowagi w odniesieniu do nasilenia objawów choroby);

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: DAP oraz PLC były podawane w postaci identycznie wyglądających tabletek. Chory otrzymywał zestaw 4 tabletek (0,5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg DAP lub PLC). Ocenę skuteczności terapii oceniali badacze zaślepieni odnośnie przypisanego leczenia, daty, czasu oraz kolejności wykonywania testów/pomiarów. W trakcie trwania badania nie odnotowano przypadków utraty zaślepienia terapii u żadnego chorego;

Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono żadnego chorego;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Jacobus Pharmaceutical Co. Inc.;

Liczba ośrodków: b/d (USA) – włączono do badania również po 1 chorym z Argentyny oraz z Kanady, na specjalnych warunkach decyzji agencji rządowych oraz neurologów;

Okres obserwacji:

- ⊗ etap wstępny: 2,5 dnia;
- ⊗ etap randomizowany badania: 3,5 dnia;
- ⊗ etap przywrócenia dawki początkowej: 0,5 dnia (maksymalnie do 2 dni);
- ⊗ etap dalszej obserwacji chorych: miesiąc;

Analiza statystyczna: $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 . r.ż.;
- ⊗ ambulatoryjne podawanie DAP, z możliwością przeprowadzenia testu 3TUG samodzielnie lub z pomocą;
- ⊗ rozpoznanie LEMS na podstawie dokumentacji medycznej, tj. przeciwciał VGCC oraz testów elektromiograficznych (potwierdzone przez niezależnego neurologa);
- ⊗ stosowanie DAP (Jacobus Pharmaceutical Co.) przez co najmniej 3 miesiące;
- ⊗ stosowanie DAP w postaci minimum 3 dawek/dobę, przy pojedynczej dawce nie mniejszej niż 10 mg, dawkowanie łącznie nieprzekraczające 100 mg/dobę;
- ⊗ gotowość oczekiwania 15-30 minut na jednoznaczne doświadczenie poprawy wywołanych przez chorobę dysfunkcji po podaniu pierwszej porannej dawki DAP (w przypadku chorych leżących, to kryterium nie wyklucza udziału w badaniu);
- ⊗ stałe dawki innych leków przyjmowanych z uwagi na objawy LEMS przez co najmniej 3 miesiące;
- ⊗ stałe dawki innych leków (na receptę lub bez recepty) przez co najmniej 1 miesiąc;
- ⊗ gotowość na przerwanie terapii DAP poprzez zmniejszanie dawek przez 3 dni oraz dodatkowe 16 godzin całkowicie bez terapii DAP;
- ⊗ biegła znajomość języka angielskiego;

Badanie DAPPER (publikacja Sanders 2018) [31]

- ⊗ zgoda na stosowanie antykoncepcji w kontaktach heteroseksualnych do co najmniej 2 tygodni od zakończenia badania;
- ⊗ podpisanie zgody na udział w badaniu.

Kryterium włączenia do randomizowanego etapu badania:

- ⊗ wystarczająco duża odpowiedź na DAP (uzyskanie poprawy o co najmniej 30% wyniku testu 3TUG 2 godziny po otrzymaniu pierwszej dawki w porównaniu do wyniku przed podaniem DAP) przez 2 kolejne poranki.

Kryterium obniżono do 27% po zrandomizowaniu 20% uczestników, z uwagi na niewielką liczbę potencjalnych badanych oraz obawy wykluczania chorych odpowiadających na leczenie. Kryterium dalej modyfikowano po zrandomizowaniu 30-40% uczestników, w celu uwzględnienia potencjalnego wpływu dodatkowego efektu zdrowotnego stosowaniu kilku dawek DAP w ciągu dnia. Zezwolono na rozważenie wyników testu 3TUG wykonanego popołudniu w takim samym stopniu jak wyników testu porannego. Kolejne modyfikacje obejmowały uwzględnienie wyników testu wieczornego. Stosowano 4-stopniową ocenę wyników testu. Każda modyfikacja zwiększała możliwość kwalifikacji chorych do randomizowanego etapu badania.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ terapia przeciwciałami monoklonalnymi (tj. rytuksymab) w czasie ostatnich 6 miesięcy;
- ⊗ stany istotne klinicznie lub niedostatecznie kontrolowane, które w opinii personelu badania mogą stanowić nieakceptowalne ryzyko dla chorych w badaniu;
- ⊗ niewydolność oddechowa wymagająca intubacji podczas stosowania DAP;
- ⊗ stosowanie innych niż DAP leków badanych w czasie ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania;
- ⊗ ciąża lub laktacja;
- ⊗ obecne stosowanie innych aminopirydyn (np. 4-AP) lub guanidyny;
- ⊗ brak wystarczająco wysokiej odpowiedzi na DAP stosowany we wstępnym etapie badania, w celu wykrycia skutków odstawienia terapii DAP.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (DAP)	Grupa kontrolna (DAP/PLC)
Liczba chorych	14	18
Mężczyźni, n (%)	4 (28,6)	7 (38,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]	50,7 (15,97)	59,3 (14,99)
Wiek w momencie rozpoznania LEMS, średnia (SD) [lata]	44,1 (13,79)	52,7 (14,76)
Wiek w momencie pojawienia się objawów LEMS, średnia SD [lata]	43,1 (13,86)	50,4 (14,16)
Czas trwania choroby przed randomizacją, średnia (SD) [lata]	6,7 (5,70)	6,7 (6,08)
Czas od pojawienia się objawów LEMS do rozpoznania, średnia (SD) [lata]	0,9 (0,62)	2,2 (3,00)
Rasa, n (%)	Biała	11 (78,6)
	Czarna	3 (21,4)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańska lub latynoska	1 (5,6)
	Inna	17 (94,4)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	27,3 (5,92)	27,5 (5,14)
Obecność przeciwciał VGCC w badaniu przesiewowym, n (%)	12 (85,7)	17 (94,4)
Torowanie na podstawie oceny wzrostu amplitudy CMAP >100% w badaniu przesiewowym, n (%)	7 (50,0)	10 (55,6)

Badanie DAPPER (publikacja Sanders 2018) [31]			
CD-LEMS, n (%)		0 (0,0)	1 (5,6)
Konsekwencje nasilenia objawów choroby lub powikłania LEMS, n (%)	Hospitalizacja	6 (42,9)	7 (38,9)
	Intubacja	1 (7,1)	0 (0,0)
	Przejskórna gastrostomia endoskopowa w wywiadzie	0 (0,0)	1 (5,6)
	Stosowanie sprzętu wspomagającego poruszanie się	2 (14,3)	2 (11,1)
Czas trwania leczenia DAP w momencie włączenia do badania, średnia (SD) [lata]		6,2 (5,30)	5,5 (4,92)
Czas trwania leczenia DAP w obecnym schemacie dawkowania, średnia (SD) [lata]		2,8 (2,81)	3,2 (3,55)
Całkowita dawka dobową DAP w momencie włączenia do badania, średnia (SD) [mg]		76,4 (19,46)	74,7 (22,26)
Dzienna liczba dawek DAP, średnia (SD)		4,7 (1,2)	4,6 (1,0)
Stosowanie równych dawek w ciągu dnia, n (%)		10 (71,4)	11 (61,1)
Stosowanie PIR obecnie, n (%)		11 (78,6)	15 (83,3)
Całkowita dawka dobową PIR, średnia (SD) [mg]		219,5 (93,0)	236,0 (138,8)
Dzienna liczba dawek PIR, średnia (SD)		3,9 (1,3)	3,9 (1,8)
Ekspozycja na kortykosteroidy w wywiadzie, n (%)		7 (50,0)	9 (50,0)
Stosowanie kortykosteroidów obecnie, n (%)		0 (0,0)	0 (0,0)
Stosowanie IVIg obecnie, n (%)		3 (21,4)	1 (5,6)
Czas od ostatniego stosowania terapii IVIg, średnia (SD) [dni]		14,2 (9,0)	12,0 (n/o)
INTERWENCJA			
<u>Etap wstępny:</u>			
Wszystkim chorym podawano 3,4-diaminopirydynę w postaci doustnej tabletki, w indywidualnie dostosowanej dawce – minimum 10 mg 3 razy dziennie (maksymalna dzienna dawka =100 mg), przez 2,5 dnia.			
<u>Etap randomizowany:</u>			
Interwencja badana: 3,4-diaminopirydyna w indywidualnie dostosowanej dawce – minimum 10 mg 3 razy dziennie (maksymalna dzienna dawka =100 mg), w postaci tabletki podawanej doustnie. Kontynuacja wcześniej ustalonego leczenia.			
Interwencja kontrolna: PLC w postaci kapsułki podawanej doustnie.			
Zmniejszanie dawkowania DAP rozpoczęto z ostatnią dawką pełnego drugiego dnia hospitalizacji. W kolejnych dniach hospitalizacji każdą dawkę odpowiednio zmniejszono, tak aby uzyskać:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 90% początkowej dawki – na koniec drugiego dnia; ⊗ 50% początkowej dawki – na koniec trzeciego dnia; ⊗ 20% początkowej dawki – na koniec czwartego dnia; ⊗ 0% początkowej dawki – na koniec piątego dnia. 			
Przez kolejne 16 godzin chorzy z grupy kontrolnej nie otrzymywali terapii DAP. Następnie ponownie przywrócono początkowe dawkowanie DAP.			
<u>Leczenie wspomagające:</u>			
Chorych klasyfikowano do 4 kategorii w odniesieniu do leczenia wspomagającego. Leczenie wspomagające ustalone przed rozpoczęciem badania było kontynuowane przez cały czas trwania badania:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ DAP + pirydostygmina: 9 (64,3%) w grupie DAP, 11 (61,1%) chorych w grupie DAP/PLC; ⊗ DAP w monoterapii: 1 (7,1%) w grupie DAP; 			

Badanie DAPPER (publikacja Sanders 2018) [31]

- ⊗ DAP + pirydostygmina + leki immunomodulujące/immunosupresyjne: 2 (14,2%) w grupie DAP, 4 (22,2%) chorych w grupie DAP/PLC;
- ⊗ DAP + leki immunomodulujące/immunosupresyjne: 2 (14,2%) w grupie DAP, 3 (16,7%) chorych w grupie DAP/PLC.

Terapia ratunkowa:

Terapię ratunkową stanowiło przywrócenie początkowej dawki DAP.

Kryteria podania terapii ratunkowej obejmowały: wystąpienie nowych objawów dysfagii, 5-procentowe zmniejszenie saturacji tlenem w stosunku do wartości na początku badania, zmniejszenie saturacji tlenem do <90% wraz ze współwystępującym spłyceniem oddechu, niezdolność podniesienia się z łóżka lub niezdolność podniesienia się z krzesła z pomocą, w dwóch próbach w odstępie około 1 godziny.

Zastosowanie terapii ratunkowej było zdarzeniem spodziewanym, a chorych, którzy z niej skorzystali rozważano jako chorych, którzy ukończyli badanie. Terapię ratunkową zastosowano u 2 (14,3%) chorych w grupie DAP (z powodu nowej dysfagii) oraz u 7 (38,9%) chorych w grupie DAP/PLC (u 5 chorych z powodu nowej dysfagii, u 1 chorego z powodu 5-procentowego zmniejszenia saturacji tlenem oraz u 1 chorego z powodu niezdolności podniesienia się z krzesła). Ponadto jednemu choremu w grupie DAP przywrócono początkową terapię na żądanie, ze względu na niepokój i poczucie zbliżającego się załamania, poprzedzone przez występującą sporadycznie nocną hipoksemię.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ porównanie DAP vs DAP/PLC:
 - ⊗ ocena skuteczności (test 3TUG, skala W-SAS, amplituda CMAP, kwestionariusz LEFS);
 - ⊗ ocena bezpieczeństwa (zgony, zdarzenia niepożądane, objawy niepożądane związane z LEMS (ang. LEM-related signs and symptoms)).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe oceniane w analizie śródkresowej.

8.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 68.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Lindquist 2014</i> [34]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Lindquist 2011</i> [35]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Maddison 2012</i> [36]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Sanders 1998</i> [37]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Sedehizadeh 2012</i> [38]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Skeie 2010</i> [39]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Strupp 2017</i> [40]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.

Tabela 69.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Portaro 2017</i> [43]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne będące opisem serii 7 przypadków chorych z LEMS
<i>Sanders 2017</i> [44]	Niewłaściwa interwencja	Badanie mające na celu ocenę wartości diagnostycznej testu 3TUG
<i>Flet 2010</i> [41]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano jedynie 3 chorych z LEMS, dla których nie przedstawiono oddzielnych wyników.
<i>Oh 1998</i> [42]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu tylko 1 chory przyjmował DAP.

8.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 70.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 71.
Skala AMSTAR

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania

Pytanie		Publikacja
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

- ⊗ <5 punktów - przegląd o niskiej jakości;
- ⊗ ≥5 punktów - przegląd o umiarkowanej jakości;
- ⊗ ≥9 punktów - przegląd o wysokiej jakości.

Tabela 72.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 73.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 74.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji –	*	

	niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych		
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 75.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 76.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 77.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

8.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 78.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –								

Tabela 79.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

8.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 80.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, Rozdział 3.4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdziały 3.3.3 i 3.6 i 8.4
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 3.9 i 3.11
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdziały 3.4.3 i 3.7.1
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały 8.2 i 8.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 3.3.3, 3.4.3 i 8.6.10

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 8.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdziały 8.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 8.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 8.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 8.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 8.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 8.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 8.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 3.9, 3.10, 3.11 i 3.12
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 3.15

9. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	20
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	24
Tabela 3. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	36
Tabela 4. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy	44
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań.....	46
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>LMS-002</i> (publikacja <i>Oh 2016</i>), <i>Oh 2009</i> oraz <i>Wirtz 2009</i> wg zaleceń Cochrane	58
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Sanders 2000</i> , <i>Sanders 1993</i> , oraz <i>McEvoy 1989</i> wg zaleceń Cochrane	60
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	64
Tabela 9. Wynik na podstawie kwestionariusza EQ-5D (skala VAS)	67
Tabela 10. Stopień nasilenia objawów choroby	68
Tabela 11. Wynik w skali QMG.....	68
Tabela 12. Zmiana wyniku w skali QMG.....	70
Tabela 13. Zmiana nasilenia objawów w skali QMG	70
Tabela 14. Wynik w skali SGI.....	71
Tabela 15. Zmiana wyniku w skali SGI	71
Tabela 16. Satysfakcja z leczenia na podstawie wyniku w skali SGI	72
Tabela 17. Wynik w skali CGI-I.....	72
Tabela 18. Zmiana wyniku w skali CGI-I.....	72

Tabela 19. Zmiana wyniku w skali NDS.....	73
Tabela 20. Wynik w skali SS	73
Tabela 21. Zmiana wyniku w skali SS	74
Tabela 22. Stopień zaawansowania objawów choroby wg klasyfikacji stopnia nasilenia objawów LEMS	74
Tabela 23. Zmiana stopnia zaawansowania objawów choroby wg klasyfikacji stopnia nasilenia objawów LEMS	74
Tabela 24. Wynik w skali MRC	75
Tabela 25. Zmiana wyniku w skali MRC	75
Tabela 26. Wynik testu T25FW	76
Tabela 27. Izometryczna siła mięśni.....	76
Tabela 28. Siła mięśni oceniana w 5-punktowej skali	77
Tabela 29. Amplituda CMAP	78
Tabela 30. Zmiana spoczynkowej amplitudy CMAP	78
Tabela 31. Zmniejszenie amplitudy CMAP po powtarzającej się stymulacji nerwu (dekrement miasteniczny).....	79
Tabela 32. Poprawa spoczynkowej amplitudy CMAP	80
Tabela 33. Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D	81
Tabela 34. Wynik w skali EQ-5D	82
Tabela 35. Ocena sprawności ruchowej	83
Tabela 36. Stopień nasilenia objawów choroby	84
Tabela 37. Częstość występowania objawów LEMS	85
Tabela 38. Objawy LEMS.....	85

Tabela 39. Zmiana nasilenia objawów w skali QMG	87
Tabela 40. Wynik w skali NDS.....	88
Tabela 41. Częstość występowania ataksji (niezborności ruchów)	89
Tabela 42. Ocena odruchów aksonowych	89
Tabela 43. Ocena funkcji układu krążenia	90
Tabela 44. Ocena funkcji układu krążenia	90
Tabela 45. Zdolność do erekcji.....	91
Tabela 46. Zmiana amplitudy CMAP	91
Tabela 47. Częstość występowania działań niepożądanych.....	94
Tabela 48. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	94
Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	95
Tabela 50. Wyniki badania EKG	97
Tabela 51. Częstość występowania zgonów	98
Tabela 52. Częstość występowania działań niepożądanych.....	99
Tabela 53. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	100
Tabela 54. Definicje, punktów końcowych na podstawie badania <i>DAPPER</i>	103
Tabela 55. Ocena wg testu 3TUG	105
Tabela 56. Ocena siły mięśniowej wg skali W-SAS	105
Tabela 57. Ocena zmiany amplitudy CMAP	106
Tabela 58. Ocena wyników wg skali LEFS	106
Tabela 59. Częstość występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia oraz objawów niepożądanych związanych z LEMS (ang. <i>LEM-related signs and symptoms</i>)	107

Tabela 60. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Firdapse®	112
Tabela 61. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych amifamprydyną.....	113
Tabela 62. Wyniki badania EKG – porównanie fosforanu 3,4-diaminopirydyny względem 3,4-diaminopirydyny	115
Tabela 63. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dotyczące stosowania amifamprydyny u dorosłych chorych z LEMS	127
Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	129
Tabela 65. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	130
Tabela 66. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania amifamprydyny u chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona.....	132
Tabela 67. Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR	134
Tabela 68. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	160
Tabela 69. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	160
Tabela 70. Kryteria Cook.....	161
Tabela 71. Skala AMSTAR.....	161
Tabela 72. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	163
Tabela 73. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	163
Tabela 74. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	164
Tabela 75. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	165
Tabela 76. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	166

Tabela 77. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	167
Tabela 78. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	169
Tabela 79. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	169
Tabela 80. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	170

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I	22
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II	29

11. Bibliografia

1. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
2. European Federation of Neurological Societies (EFNS), Brainin M., Barnes M., Baron J. i in., *Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004*, *Eur J Neurol* 2004; 11: 577–581
3. European Medicines Agency, *Assessment report for Zenas[®] – Procedure No.: EMEA/H/C/001032*, EMEA/703638/2009, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001032/WC500069918.pdf (data dostępu: 04.12.2017 r.)
4. European Medicines Agency, *Firdapse[®] – streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001032/WC500069916.pdf (data dostępu: 04.12.2017 r.)
5. Food and Drug Administration, *FDA approves first treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome, a rare autoimmune disorder*, 28.11.2018 r. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm627093.htm> (data dostępu: 08.12.2018 r.)
6. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
7. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 04.12.2017 r.)
8. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
9. Jarrett J., Mantegazza R., Sieb J., Datt J., *Establishing a relationship between EQ-5D and QMG in patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, *Neuromuscular Disorders* 2017, 27: S96-S249
10. Kowalczyk M., Leconte D., Olszyńska A., *Firdapse[®] (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona. Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA, 2017 r.


11. National Health Service (NHS), *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, <https://www.nhs.uk/conditions/lambert-eaton-myasthenic-syndrome/> (data dostępu: 04.12.2017 r.)
12. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
13. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu: 04.12.2017 r.)
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
15. Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*, J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013--1020.
16. Strona internetowa Periodic Paralysis International, *Compound Action Potential (CMAP) Test*, Last update: June 27th, 2011, <http://hkpp.org/physicians/CMAP> (data dostępu: 04.12.2017 r.)
17. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 04.12.2017 r.)
18. Zienciuk A., Lubiński A., *Zespół wydłużonego QT – diagnostyka i leczenie*, Choroby Serca i Naczyń 2006, 3 (1): 41-46

Badania włączone do analizy:

I etap

19. Keogh M., Sedehizadeh S., Maddison P., *Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, 2, nr CD003279
20. Quartel A.; Turbeville S., Lounsbury D., *Current therapy for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Development of 3,4-diaminopyridine phosphate salt as first-line symptomatic treatment.*, Current Medical Research and Opinion 2010, 26 (6): 1363-1375

II etap

21. Abenroth D.C., Smith A.G., Greenlee J.E. i in., *Lambert–Eaton myasthenic syndrome: epidemiology and therapeutic response in the national veterans affairs population*, Muscle Nerve 2016, 1-6
22. 
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Firdapse®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001032/WC500069915.pdf (data dostępu: 30.11.2017 r.)
24. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> (data dostępu: 30.11.2017 r.)
25. Harms L., Sieb J.P., Williams A.E. i in., *Long-term disease history, clinical symptoms, health status, and healthcare utilization in patients suffering from Lambert Eaton myasthenic syndrome: Results of a patient interview survey in Germany*, Journal of Medical Economics 2012, 15 (3): 521–530
26. Mantegazza R., Meisel A., Sieb J.P. i in., *The European LEMS Registry: Baseline Demographics and Treatment Approaches*, Neurol Ther 2015, 4: 105-124
27. McEvoy K.M., Windebank A.J., Daube J.R., Low P.A., *3,4-diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, New England Journal of Medicine 1989, 321, 23: 1567-1571
28. Oh S.J., Claussen G.G., Hatanaka Y. i Morgan M.B., *3,4-diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized double-blind, cross-over drug study in LEMS*, Muscle and Nerve 2009, 40: 795-800
29. Oh S.J., Shcherbakova N., Kostera-Pruszczyk A., *Amifampridine phosphate (Firdapse®) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS*, Muscle and Nerve 2016, 53: 717-725
30. Sanders D.B., Howard J.F. i Massey J.M., *3,4-Diaminopyridine in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome and Myasthenia Gravis*, Annals New York Academy of Science 1993, 681: 588-590
31. Sanders D., Juel V., Harati Y. i in., *3,4-diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia*, Muscle Nerve 2018, 57: 561-568

32. Sanders D., Massey J.M., Sanders L.L., Edwards L.J., *A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, Neurology 2000, 54: 603-607
33. Wirtz P.W., Verschuuren J.J., van Dijk J.G. i in., *Efficacy of 3,4-Diaminopyridine and Pyridostigmine in the Treatment of Lambert–Eaton Myasthenic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study*, Clinical Pharmacology and Therapeutics 2009, 86 (1): 44-48

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

I etap

34. Lindquist S., Stangel M., *3,4-Diaminopyridine (amifampridine) for the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, Expert Opinion on Orphan Drugs 2014, 2 (3): 293-300
35. Lindquist S., Stangel M., *Update on treatment options for Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: focus on use of amifampridine*, Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7: 341-349
36. Maddison P., *Treatment in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome*, Ann N Y Acad Sci. 2012, 1275: 78-84
37. Sanders D., *3,4-diaminopyridine (DAP) in the treatment of Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS)*, Ann N Y Acad Sci. 1998, 841: 811-816
38. Sedehizadeh S.; Keogh M.; Maddison P., *The use of aminopyridines in neurological disorders*, Clinical Neuropharmacology 2012, 35 (4): 191-200
39. Skeie G., Apostolski S., Evoli A. i in., *Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders*, Eur J Neurol. 2010, 17 (7): 893-902
40. Strupp M., Teufel J., Zwergal A. i in., *Aminopyridines for the treatment of neurologic disorders*, Neurology: Clinical Practice 2017, 7 (1): 65-76

II etap

41. Flet L., Polard E., Guillard O. i in., *3,4-diaminopyridine safety in clinical practice: an observational, retrospective cohort study*, Journal of neurology 2010, 257 (6): 937-946
42. Oh S., Kim D., Kwon K. i in., *Wide spectrum of symptomatic treatment in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome*, Ann N Y Acad Sci. 1998, 841: 827-831
43. Portaro S., Brizzi T., Sinicropi S. i in., *Five years experience on 3,4-diaminopyridine phosphate in Lambert-Eaton syndrome: Case reports*. Medicine (Baltimore) 2017, 96 (38): 1-5

-
44. Sanders D.B., Guptill J.T., Aleš K.L. i in., *Reliability of the triple-timed up-and-go test.* Muscle Nerve 2017, 1-16
-