



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
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"> ⊗ Oszacowanie danych epidemiologicznych; ⊗ Opracowanie wytycznych klinicznych; ⊗ Opis rekomendacji finansowych; ⊗ Wybór komparatorów; ⊗ Opis komparatorów; ⊗ Efekty zdrowotne i kierunki analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Opracowanie wytycznych klinicznych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko 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	6
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	13
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny – zespół miasteniczny Lamberta-Eatona	14
3.1. Definicja	14
3.1.1. CD-LEMS.....	15
3.1.2. NCD-LEMS	15
3.2. Etiologia i patogenez.....	15
3.2.1. Patomechanizm	16
3.3. Rozpoznawanie.....	17
3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	20
3.4.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	20
3.4.2. Rokowanie i powikłania	21
3.4.3. Monitorowanie postępów choroby	22
3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	23
3.6. Aktualne postępowanie medyczne	25
3.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	25
3.6.2. Rekomendacje AOTMiT	33
3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	38

3.7. Wybór populacji docelowej.....	40
4. Interwencja – amifamprydyna.....	41
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania amifamprydyny.....	44
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	44
5. Komparatory.....	46
5.1. Glikokortykosteroidy.....	48
5.2. Leki immunosupresyjne.....	50
5.3. Dożylna podawanie immunoglobuliny ludzkiej.....	52
5.4. Pirydostygmina.....	53
6. Efekty zdrowotne.....	54
7. Rodzaj i jakość dowodów.....	56
8. Kierunki analiz.....	57
8.1. Analiza kliniczna.....	57
8.1. Analiza ekonomiczna.....	58
8.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	59
9. Załączniki.....	60
9.1. Program lekowy: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych.....	60
9.2. Projekt Programu lekowego.....	65
9.3. Wyniki badania ankietowego – 	67
9.3.1. Uzupełniające badanie ankietowe.....	72

9.4. Skale wykorzystywane do monitorowania stanu zdrowia oraz jakości życia chorego	74
9.5. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	77
10. Spis tabel	78
11. Spis rysunków	79
12. Bibliografia.....	80

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAAAI	ang. <i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i> – Amerykańska Akademia Alergii, Astmy i Immunologii
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> – Amerykańska Akademia Neurologii
AANEM	ang. <i>American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Medycyny Nerwowo-Mięśniowej oraz Elektrodiagnostyki
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CD-LEMS	ang. <i>LEMS with Cancer Detected</i> – LEMS paranowotworowy/paraneoplastyczny
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
DAP	fosforan 3,4-diaminopirydyny / 3,4-diaminopirydyna
DH	ang. <i>Department of Health</i> – Departament Zdrowia w Wielkiej Brytanii
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EMG	elektromiografia
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
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
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
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina G
IVIg	immunoglobuliny podawane dożylnie
LEMS	ang. <i>Lambert-Eaton myasthenic syndrome</i> – zespół miasteniczny Lamberta-Eatona
MRC	ang. <i>Medical Research Council score</i> – skala pomiaru oceny siły mięśniowej

Skrót	Rozwinięcie
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCD-LEMS	ang. <i>LEMS with No Carcinoma Detected</i> – LEMS nieparanowotworowy
NDS	ang. <i>Neurologic-Disability Score</i> – skala oceny upośledzenia czynności nerwu
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
QMG	ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis score</i> – skala ilościowej oceny miastonii
RNS	ang. <i>repetitive nerve stimulation</i> – skala pomiaru powtarzalnej stymulacji nerwów
RTG	badanie rentgenowskie
SCLC	ang. <i>small-cell lung cancer</i> – drobnokomórkowy rak płuca
SF-36	ang. <i>The Short Form-36</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w skróconej formie
SFEMG	ang. <i>single fibre electromyography</i> – elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego
SIG	ang. <i>Subject Global Impression score</i> – skala subiektywnej oceny ogólnych objawów klinicznych choroby
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SS	ang. <i>subjective symptoms</i> – skala oceny objawów podmiotowych
T25FW	ang. <i>Timed 25-Foot Walk test</i> – test przejścia 25 stóp
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
WIM	Wojskowy Instytut Medyczny

Streszczenie

Celem APD dla leku Firdapse® (amifamprydyna [DAP, fosforan 3,4-diaminopirydyny]) stosowanego w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (LEMS) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono: opis problemu zdrowotnego, wskaźników epidemiologicznych oraz opis technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

WYNIKI

Problem zdrowotny

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1.) to bardzo rzadka choroba autoimmunologiczna wywołana przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko zależnym od napięcia kanałom wapniowym w błonie presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. U 90% chorych stwierdza się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko presynaptycznym zależnym od potencjału kanałom wapniowym (VGCC). Występuje 20 razy rzadziej niż miastenia i ma dwie formy:

- ⊗ LEMS paranowotworowy/paraneoplastyczny (CD-LEMS) – w 50-60% przypadków LEMS występuje w przebiegu nowotworu złośliwego (w 2/3 przypadków rozpoznaje się raka drobnokomórkowego płuca (SCLC), rzadziej gruczolakoraka, białaczkę, chłoniaka lub grasiczaka);
- ⊗ LEMS nieparanowotworowy (NCD-LEMS) – charakteryzuje się brakiem współwystępowania nowotworu.

W przypadku chorych z NCD-LEMS oczekiwana długość życia jest zbliżona do populacji osób zdrowych, natomiast u chorych CD-LEMS czas ten jest zdecydowanie krótszy i zależy przede wszystkim od rozwoju nowotworu.

LEMS jest chorobą o charakterze przewlekłym i nieuleczalnym, a ponieważ objawia się zaburzeniami przewodzenia a następnie osłabienia mięśniowego, prowadzi do upośledzenia sprawności chorego, a tym samym obniżenia jakości życia.

Aktualne postępowanie medyczne

Nie istnieje obecnie terapia prowadząca do całkowitego wyleczenia chorych z LEMS. Głównym celem terapii jest zapobieganie występowania objawów oraz poprawa jakości życia. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi jako standardową terapię pierwszego wyboru uznaje się stosowanie amifamprydyny (Firdapse® jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu chorych z LEMS).

W sytuacji gdy leczenie podstawowe jest nieskuteczne lub występuje jego nietolerancja, jako alternatywę dla amifamprydyny (Firdapse®) wskazuje się glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne czy też immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg). Dodatkowe korzyści terapeutyczne można uzyskać również poprzez dodanie do terapii pirydostygminy.

Biorąc pod uwagę sytuację refundacyjną w Polsce, wśród zalecanych opcji terapeutycznych finansowane są glikokortykosteroidy (np. prednizon, metyloprednizolon), leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat), a także podawanie IVIg (w ramach Programu lekowego: *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)*). Pirydostygmina nie jest zalecana do podawania w monoterapii, ani nie jest finansowana w populacji docelowej. [REDACTED]

U chorych z CD-LEMS rodzaj terapii zależy przede wszystkim od choroby podstawowej jaką jest nowotwór, a leczenie ukierunkowane jest przede wszystkim w celu jego wyeliminowania. [REDACTED]

Wybór populacji docelowej

Wskazanie do stosowania amifamprydyny rozpatrywane we wniosku refundacyjnym pokrywa się ze wskazaniem określonym na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Firdapse®* i obejmuje dorosłych chorych z rozpoznaniem LEMS.

We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach nowego programu lekowego (projekt Programu lekowego zaprezentowano w załączniku: 9.2).

Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie amifamprydyna (lek Firdapse®) stosowana w monoterapii. Substancją czynną leku Firdapse® jest 3,4-diaminopirydyna w formie ufosforylowanej. Mechanizm jej działania polega na wydłużaniu depolaryzacji błony presynaptycznej, przez co zwiększa się wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia. Poprawia to siłę mięśniową i amplitudę składową spoczynkowego potencjału czynnościowego mięśni (CMAP).

Komparatory

W ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, która stanowi tzw. istniejącą praktykę. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. W wyniku analizy problemu decyzyjnego ustalono, iż potencjalnymi komparatorami dla opiniowanej technologii medycznej jest **podawanie BSC**¹:

- ⊗ **glikokortykosteroidy (metyloprednizon, prednizon);**
- ⊗ **leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat);**
- ⊗ **immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg);**
- ⊗ **pirydostygmina.**

¹ w badaniach eksperymentalnych również jako placebo

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny jakości życia, stopnia zaawansowania objawów choroby oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na nasilenie objawów choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami *Cochrane*.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS. Strategia wyszukiwania zostanie 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. Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

Wnioski

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa amifamprydyny względem wybranego komparatora.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla amifamprydyny stosowanej w leczeniu dorosłych chorych z LEMS istnieją badania randomizowane z grupą kontrolną

umożliwiający porównanie z BSC: badanie *LMS-002* (publikacja *Oh 2016*) oraz *Sanders 2000*. Odnaleziono również badania typu *cross-over* oceniające 3,4-diaminopirydynę z BSC: badanie *Oh 2009*, *Wirtz 2009*, *Sanders 1993* oraz *McEvoy 1989*. Jedynie w badaniu *LMS-002* ocena dotyczyła 3,4-diaminopirydyny w formie ufosforylowanej. W pozostałych badaniach chorym podawano substancję czynną leku Firdapse® w formie nieufosforylowanej. Nie powinno to stanowić kryterium wykluczenia tych badań z analizy, ponieważ jak wskazano w stanowisku wydanym przez EMA w 2009 roku, biodostępność obu postaci 3,4-diaminopirydyny (na podstawie badań biorównoważności) uznano za podobną. Odnaleziono również badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (badanie *Mantegazza 2015*), umożliwiające porównanie skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego amifamprydyny względem BSC.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące ze źródeł tj. URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Agencja ds. Żywności i Leków).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Firdapse® (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z LEMS, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach nowego *Programu Lekowego*. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Firdapse® (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z LEMS, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach nowego *Programu Lekowego*. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Firdapse® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Firdapse® (amifamprydyny) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS, ang. *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊗ proponowana interwencja (I);
 - ⊗ proponowane komparatory (C);
-

- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

Poniższe rozdziały stanowią odzwierciedlenie elementów wymaganych w APD w *Wytycznych AOTMiT*.

3. Problem zdrowotny – zespół miasteniczny Lamberta-Eatona

Wskazanie do stosowania amifamprydyny określone na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Firdapse®* [8] obejmuje dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS).

3.1. Definicja

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (zespół miastenopodobny, z osłabieniem mięśniowym kończyn i oszczędzeniem mięśni gałkoruchowych i opuszkowych) to bardzo rzadka choroba autoimmunologiczna wywołana przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko zależnym od napięcia kanałom wapniowym w błonie presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego [8, 28]. LEMS według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) klasyfikuje się do grupy ICD-10: G73.1 [27].

Choroba ta występuje w dwóch formach:

- ⊗ LEMS paranowotworowy/paraneoplastyczny (CD-LEMS, ang. *LEMS with Cancer Detected*) – w 50-60% przypadków LEMS występuje w przebiegu nowotworu złośliwego (w 2/3 przypadków rozpoznaje się raka drobnokomórkowego płuca (SCLC, ang. *small-cell lung cancer*), rzadziej gruczolakoraka, białaczkę, chłoniaka lub grasiczaka);
- ⊗ LEMS nieparanowotworowy (NCD-LEMS, ang. *LEMS with No Carcinoma Detected*) – charakteryzuje się brakiem współwystępowania nowotworu [38, 40, 43].

3.1.1. CD-LEMS

Okolo 50-60% chorych na LEMS cierpi takze na wspolistniejaca chorobe nowotworowa. Najczesciej jest to SCLC, ktorego rozpoznanie odbywa sie zwykle w ciagu 2 lat od wystapienia objawow LEMS. W grupie tej stosunek zachorowalnosci męzczyzn do kobiet wynosi 2:1, co moze byc odzwierciedleniem czestszego nawyku palenia tytoniu w tej populacji. Większość chorych na CD-LEMS ma objawy neurologiczne trwające miesiącami lub latami zanim zostanie u nich rozpoznany nowotwór [38, 59].

Pierwotny rak płuca jest najczesciej wystepujacym w Polsce nowotworem zlosliwym [41]. Drobnokomorkowy rak płuca (SCLC) wykazuje wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza oraz bardzo duza sklonnosć do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego [59].

3.1.2. NCD-LEMS

U okolo 40% chorych na zespól miasteniczny Lamberta-Eatona nigdy nie rozwija sie nowotwór. Epidemiologicznie, charakterystyczny dla tego rodzaju LEMS jest wczesniejszy wiek wystapienia choroby. Obserwuje sie takze rownomierną zachorowalnosć na NCD-LEMS wśród kobiet i męzczyzn. U okolo 30-40% chorych na NCD-LEMS stwierdzono wystepowanie obecnie lub w przeszlosci innych chorob autoimmunologicznych, takich jak zapalenie tarczycy, celiakia, miastenia czy bielactwo. U tej grupy chorych wystepuje takze nadreprezentacja haplotypu HLADR3-B8-A1, który jest bezposrednio powiazany z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak miastenia [38].

3.2. Etiologia i patogeneza

Przeciwciała skierowane przeciwko presynaptycznym zaleznym od potencjalu kanałom wapniowym (VGCC, ang. *Voltage-gated Calcium Channels*) wystepuja u 90% chorych z LEMS. Zmniejszenie liczby kanałow lub ich dysfunkcja powoduje zahamowanie uwalniania czasteczek acetylocholino do synapsy nerwowo-mięśniowej, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń przewodzenia oraz do oslabienia mięśniowego [45]. W przeciwieństwie do miastenii, która w większości przypadków rozpoczyna sie u mlodych kobiet, LEMS wystepuje w późniejszym wieku i okolo 2 razy czesciej u męzczyzn niż u kobiet (w szczególności dotyczy to CD-LEMS [38]).

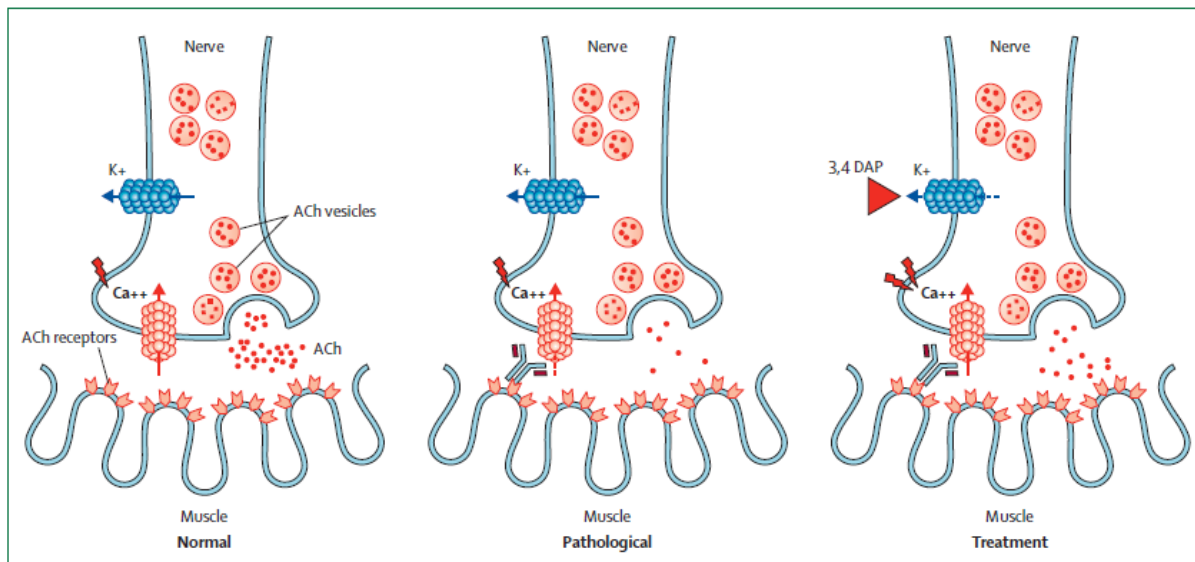
Wśród czynników ryzyka wymienia się:

- ⊗ drobnokomórkowego raka płuca;
- ⊗ mięsaka limfatycznego;
- ⊗ raka piersi, gruczołu krokowego, żołądka, jelita grubego, pęcherza, nerki oraz pęcherzyka żółciowego;
- ⊗ palenie papierosów [39].

3.2.1. Patomechanizm

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona jest spowodowany obecnością przeciwciał klasy IgG (ang. *Immunoglobuline G* – immunoglobuliny klasy G), stanowiących podstawową klasę immunoglobulin odpowiedzialnych za odporność organizmu, skierowanych przeciwko VGCC [58]. Patomechanizm dotyczy utrudnionego uwalniania cząsteczek acetylocholin z części presynaptycznej synapsy do szczeliny synaptycznej i jest to tzw. patomechanizm presynaptyczny. Mechanizm ten różni się znacząco od tego, który występuje w miastenii (w miastenii następuje redukcja liczby receptorów acetylocholin, poszerzenie szczeliny synaptycznej oraz wygładzenie i skrócenie błony postsynaptycznej [5, 40]). Pierwotną przyczyną zaburzeń jest zablokowanie kanałów wapniowych, znajdujących się w presynaptycznej części synapsy, przez tworzące się przeciwciała. Rozróżnia się 4 rodzaje kanałów wapniowych: T, L, N oraz P/Q, przy czym dla przewodzenia nerwowo-mięśniowego największe znaczenie ma kanał P/Q. Jego rolą jest uwalnianie cząsteczek acetylocholin, które stanowią neuroprzekaźniki. W zespole miastenicznym Lamberta-Eatona powstają przeciwciała skierowane przeciwko kanałom wapniowym, co powoduje zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego. Często znajdują się również przeciwciała onkoneuronalne, takie jak: anty-CV2, anty-PCA2, czasem także anty-Hu, nie stwierdza się natomiast obecności przeciwciał skierowanych przeciwko receptorom acetylocholin [14, 15]. Na poniższym rysunku przedstawiono schematycznie patomechanizm LEMS oraz efekt leczenia objawowego [44].

Rysunek 1.
Patomechanizm zespołu miastycznego Lamberta-Eatona oraz efekt leczenia objawowego



Źródło: Titulaer 2011 [44]

3.3. Rozpoznawanie

W rozpoznaniu LEMS ważne jest różnicowanie z miastenią, innymi zespołami miastycznymi oraz miopatiami zapalnymi. Wstępnie jest to możliwe już na podstawie obserwacji objawów występujących u chorych. Niemniej jednak, w celu pełnego rozpoznania różnicowego, konieczne jest wykonanie badań elektrofizjologicznych [14]. Jak zwrócono uwagę w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w 2011 roku, diagnozę LEMS potwierdza wystąpienie tzw. triady typowych objawów klinicznych: osłabienia mięśniowego z typową dystrybucją, arefleksji oraz dysfunkcji układu autonomicznego [19, 44].

Diagnostyka w LEMS obejmuje następujące badania:

- ⊗ badania immunologiczne, w tym badanie na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko receptorom acetylocholinyl;
- ⊗ badania elektrofizjologiczne, w tym: elektrostymulacyjna próba nużliwości oraz elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG, ang. *single fibre electromyography*) z oceną jitteru (jitter jest to krótkookresowe odchylenie od ustalonych, okresowych charakterystyk sygnału, które może dotyczyć częstotliwości, amplitudy lub fazy danego sygnału). Za pomocą tych badań wykonuje się pomiar amplitudy złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu (CMAP, ang. *compound muscle*

action potential). W większości przypadków, na podstawie badań elektrofizjologicznych możliwe jest stwierdzenie bądź wykluczenie zaburzeń przekazu nerwowo-mięśniowego poprzez odróżnienie patologii od normy. Badania te ułatwiają także różnicowanie LEMS od miastenii oraz innych zespołów miastenicznych. Wyniki pomiaru amplitudy CMAP, na podstawie których stwierdza się niską amplitudę odpowiedzi na pierwszy bodziec serii stymulacyjnej z jednoczesną obecnością dekrementu sugeruje rozpoznanie LEMS. Poniżej szczegółowo przedstawiono zaburzenia transmisji nerwowo-mięśniowej występujące w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona:

- ⊗ niska amplituda odpowiedzi mięśniowej na pojedynczy lub pierwszy bodziec w serii podczas stymulacji ponadmaksymalnej nerwu ruchowego – wartość amplitudy w LEMS: 1-3 mV lub poniżej 1 mV (prawidłowa amplituda przyjmuje wartości z zakresu 5-10 mV);
- ⊗ spadek amplitudy kolejnych odpowiedzi podczas stymulacji bodźcami o niskiej częstotliwości (3-5 Hz) – jest to tzw. dekrement miasteniczny, który występuje zarówno w LEMS, jak i w miastenii i nie różnicuje tych dwóch chorób. Zaburzenie to dotyczy w szczególności drobnych mięśni rąk;
- ⊗ powtarzalna stymulacja nerwu z torowaniem, po stymulacji o wysokiej częstotliwości lub maksymalnym wysiłku. Torowanie wyraża się wzrostem amplitudy kolejnych potencjałów i jest charakterystyczne dla LEMS, gdy wzrost amplitudy przekracza 100% w kilku mięśniach lub 400% w jednym mięśniu (najczęściej jest to mięsień odsiebny);
- ⊗ próby farmakologiczne (z edrofonium lub neostygmianą) – należą one do kanonu badań diagnostycznych i umożliwiają ocenę ewentualnego zmniejszenia objawów klinicznych i elektrofizjologicznych;
- ⊗ ocenę śródpiersia w badaniu metodą tomografii komputerowej i/lub rezonansu magnetycznego;
- ⊗ badania biochemiczne krwi, zwłaszcza określenie stężenia elektrolitów;
- ⊗ badania rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej w celu wykluczenia współistniejącej choroby nowotworowej. Jeżeli wyniki początkowych badań są ujemne, należy powtarzać RTG klatki piersiowej co roku przez ≥ 5 lat, szczególnie u palaczy. Można także rozważyć wykonanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. *positron emission tomography*) [15, 29, 43].

Obecnie nie istnieje skala/test będąca ściśle swoistym i zwalidowanym narzędziem do oceny chorych z LEMS. Najczęściej używanym w badaniach klinicznych testem do oceny objawów choroby jest skala ilościowej oceny miastonii (QMG, ang. *Quantitative Myasthenia Gravis score*), zaprojektowany dla chorych z miastenią, której charakterystykę przedstawiono poniżej.

Skala QMG

Skala QMG składa się z 13 parametrów ocenianych przez lekarza podczas badania chorego na miastenię bądź na LEMS. Każdemu z tych parametrów przypisuje się ocenę od 0 do 3, gdzie 0 świadczy o braku niepokojących objawów, 1 oznacza występowanie łagodnych objawów, 2 – umiarkowanych, natomiast 3 – nasilonych objawów. Następnie punkty są sumowane. Niższy wynik w skali QMG osiągną przez chorego, świadczy o większej wytrzymałości jego mięśni, oraz o łagodnym stopniu nasilenia choroby. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo parametry mierzone w skali QMG wraz ze sposobami oceny stopnia nasilenia objawów choroby [33].

Tabela 1.
Parametry analizowane podczas oceny w skali QMG w podziale na stopnie nasilenia LEMS

Parametr	Stopień nasilenia LEMS				
	Brak (stopień 0)	Łagodny (stopień I)	Umiarkowany (stopień II)	Ciężki (stopień III)	
Podwójne widzenie podczas kierowania wzroku w lewo lub w prawo (przy trzymaniu głowy nieruchomo na wprost) [sek]	60	11-59	1-10	Spontaniczne	
Opadanie powiek (skierowanie wzroku ku górze) [sek]	60	11-59	1-10	Spontaniczne	
Mięśnie twarzy (zaciśnięcie powiek przez chorego i próba ich otwarcia przez lekarza)	Prawidłowe zamykanie powiek	Pełne zamknięcie powiek, mięśnie osłabione, z niewielką opornością na próbę otwarcia powiek przez lekarza	Pełne zamknięcie powiek, mięśnie bez żadnej oporności, dające się łatwo otworzyć lekarzowi	Niepełne zamknięcie powiek	
Wypicie połowy szklanki wody	Prawidłowe	Minimalny kaszel lub zakrztuszenie	Ciężki kaszel lub zadławienie	Brak możliwości przełykania	
Liczenie głośno od 1 do 50 (badanie na dyzartrię)	0-50	30-49	10-29	9	
Wyprostowanie ramienia pod kątem 90° [sek]	Prawe ramię	240	90-239	10-89	0-9
	Lewe ramię	240	90-239	10-89	0-9
Pojemność życiowa [% oczekiwanej]	≥80	65-79	50-64	<50	

Parametr		Stopień nasilenia LEMS			
		Brak (stopień 0)	Łagodny (stopień I)	Umiarkowany (stopień II)	Ciężki (stopień III)
Ściśnięcie prawej dłoni [kg]	Mężczyźni	≥45	15-44	5-14	0-4
	Kobiety	≥30	10-29	5-9	0-4
Ściśnięcie lewej dłoni [kg]	Mężczyźni	≥35	15-34	5-14	0-4
	Kobiety	≥25	10-24	5-9	0-4
Podnoszenie głowy pod kątem 45° z pozycji leżącej [sek]		120	30-119	1-29	0
Zgięcie nogi pod kątem 45° [sek]	Prawa noga	100	31-99	1-30	0
	Lewa noga				

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Barohn 2000* [4]

3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.4.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

U 80% chorych choroba rozpoczyna się po 40. roku życia, a średni wiek zachorowania wynosi 55 lat [14]. W przebiegu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona obserwuje się występowanie następujących objawów:

- ⊗ osłabienie mięśni kończyn dolnych i górnych (czynniki wpływające na nasilenie objawów osłabienia mięśni kończyn: długotrwały wysiłek, ciepła kąpiel, wysokie temperatury otoczenia);
- ⊗ bóle i sztywność mięśni,
- ⊗ zaburzenia wegetatywne:
 - ⊗ suchość w ustach;
 - ⊗ zaburzenia funkcji seksualnych (problemy z erekcją i ejakulacją);
 - ⊗ zaparcia;
 - ⊗ niewyraźne widzenie;
 - ⊗ zaburzenia pocenia;
 - ⊗ hipotensja ortostatyczna;
 - ⊗ zaburzenia czynności zwieraczy;
- ⊗ czaszkowe objawy nerwowe:
 - ⊗ podwójne widzenie;
 - ⊗ opadające powieki (ptoza);

- ⊗ niewyraźna mowa;
- ⊗ problemy z połykaniem;
- ⊗ problemy z przeżuwaniami;
- ⊗ słabnięcie siły głosu;
- ⊗ zaburzenia sensoryczne:
 - ⊗ bóle krzyża;
 - ⊗ drętwienie/parestezje kończyn;
- ⊗ niewydolność oddechowa wymagająca sztucznej wentylacji;
- ⊗ zmniejszenie masy ciała;
- ⊗ męczliwość;
- ⊗ zniesienie odruchów kolanowych i skokowych, zmniejszenie lub brak głębokich odruchów ścięgniastych [30, 38, 40, 43].

Bardzo ważna jest umiejętność rozróżnienia zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona od miastenii. Obraz kliniczny chorych z LEMS różni się od miastenii tym, że samopoczucie chorego jest gorsze rano niż wieczorem, występuje znaczna przewaga objawów ze strony kończyn dolnych i tułowia, natomiast znacznie rzadziej występują objawy oczne i opuszkowe. Charakterystyczne dla LEMS jest uczucie suchości w jamie ustnej oraz zniesienie odruchów fizjologicznych w kończynach dolnych [14, 42].

3.4.2. Rokowanie i powikłania

Rokowanie w przypadku chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona stosujących leczenie objawowe lub immunosupresyjne uznaje się za dobre. Jednakże choroba ta może zaburzać codzienną aktywność i wpływać na jakość życia chorych. Oczekiwana długość życia zależy przede wszystkim od obecności nowotworu, a w przypadkach braku nowotworu jest zbliżona do długości życia osoby zdrowej. Chorzy, u których objawy neurologiczne występują dłużej niż 5 lat, charakteryzują się niskim ryzykiem zachorowania na ten nowotwór. Rokowanie dla chorych z rakiem drobnokomórkowym płuca jest niepomyślne, ze względu na bardzo agresywny charakter samego nowotworu (50-60% przypadków rozpoznania LEMS). Średni czas przeżycia wynosi 17-24 miesiące, chociaż u 20% chorych stwierdza się wieloletnią remisję lub wyleczenie (w porównaniu z mniej niż 2% chorych z SCLC, bez stwierdzonego LEMS). Czas przeżycia chorych z CD-LEMS jest dłuższy niż chorych jedynie z drobnokomórkowym rakiem płuca, co może być spowodowane wcześniejszym wykrywaniem nowotworu dzięki uprzedniej diagnostyce dolegliwości neurologicznych [38, 45].

3.4.3. Monitorowanie postępów choroby

Z uwagi na fakt, iż nie istnieje obecnie terapia prowadząca do całkowitego wyleczenia, głównym celem leczenia chorych z LEMS jest zapobieganie występowania objawów choroby oraz poprawa jakości życia. Należy pamiętać, że leczenie jest jedynie leczeniem objawowym, ponadto jak każda farmakoterapia niesie ze sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dlatego też w czasie trwania leczenia należy monitorować klinicznie i laboratoryjnie chorego.

W celu oceny skuteczności terapii, za jedno z ważniejszych metod pomiarowych uważany jest test QMG oraz pomiar amplitudy CMAP. Ponadto, istotna jest ocena jakości życia chorych, w szczególności z uwagi na potencjalny wpływ objawów na sprawność chorego oraz objawy somatyczne, tj. osłabienie mięśni, zaburzenia wegetatywne.

Przewlekły charakter choroby, objawiający się zaburzeniami ze strony układu nerwowego może wpływać na codzienną aktywność i na jakość życia chorych. Nie odnaleziono skal do oceny jakości życia specyficznych do oceny chorych z LEMS, dlatego też najprawdopodobniej do oceny jakości życia można zastosować skale uniwersalne, takie jak np.: kwestionariusz oceny jakości życia w skróconej formie (SF-36 ang. *The Short Form-36*) czy Kwestionariusz Oceny Jakości Życia EuroQoL-5D (EQ-5D, ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire*). Dostępne dane kliniczne wskazują na wysoką korelację redukcji wyniku w skali QMG z poprawą jakości życia EQ-5D u chorych [23]. Szczegółowy opis powyższych kwestionariuszy przedstawiono w załączniku (rozdział 9.3.1).

Charakterystykę testu QMG oraz opis pomiaru amplitudy CMAP opisano szczegółowo w rozdziale 3.3. Do oceny nasilenia objawów LEMS stosuje się również inne skale i testy, tj.: skala subiektywnej oceny ogólnych objawów choroby (SGI, ang. *Subject Global Impression score*), skala ogólnej oceny poprawy objawów klinicznych (CGI-I, ang. *Clinical Global Impression of Improvement*), test przejścia 25 stóp (T25FW, ang. *Timed 25-Foot Walk test*), skala pomiaru oceny siły mięśniowej wg Medical Research Council (MRC, ang. *Medical Research Council score*), skala oceny upośledzenia czynności nerwu (NDS, ang. *Neurologic-Disability Score*), skala pomiaru powtarzalnej stymulacji nerwów (RNS, ang. *repetitive nerve stimulation*), skala oceny objawów podmiotowych (SS, ang. *subjective symptoms*). Powyższe skale zostały scharakteryzowane w załączniku (rozdział 9.3.1).

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

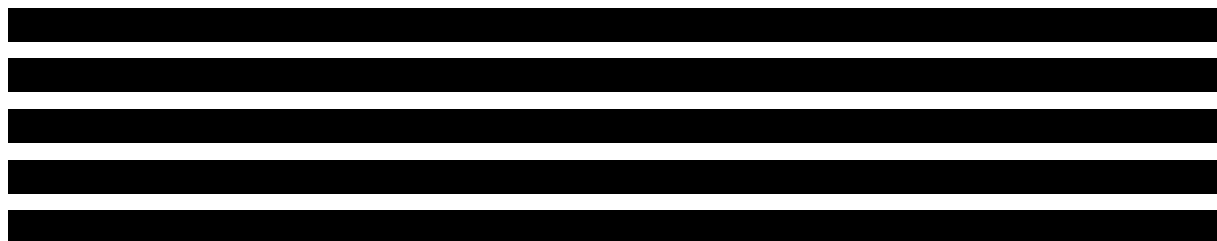
Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia chorych, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie będą:

- ⊗ jakość życia związana z chorobą (np. wynik uniwersalnego, zwalidowanego kwestionariusza do oceny jakości życia EQ-5D lub SF-36);
- ⊗ ocena stopnia zaawansowania objawów choroby (wynik testu/skali QMG, SGI, CGI-I, NDS, SS, LEMS, MRC oraz T25FW);
- ⊗ ocena amplitudy CMAP;
- ⊗ ocena funkcji autonomicznego układu nerwowego (np. ocena odruchów aksonowych, funkcji seksualnych);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania niepożądane).

3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona jest chorobą występującą bardzo rzadko. W literaturze podaje się zróżnicowane szacunkowe dane na temat częstości występowania LEMS w ogólnej populacji – od 1 przypadku do nawet 2,5-10 przypadków na milion osób w populacji. Ocenia się że w Europie jest około 1 250-5 000 chorych, natomiast w Stanach Zjednoczonych około 1 200-3 100 chorych [3, 39, 40].

Zachorowalność na LEMS jest około 1,4-krotnie mniejsza niż zachorowalność na miastenię. Niska chorobowość względem zachorowalności jest odzwierciedleniem małej przeżywalności chorych z LEMS o etiologii paranowotworowej [19].



Warto podkreślić, iż w przypadku choroby rzadkiej, szacowanie liczebności populacji na podstawie danych epidemiologicznych, może nie odzwierciedlać realnej liczby chorych. Dlatego też przyjęto, iż najbardziej wiarygodne dane epidemiologiczne dla Polski powinny opierać się na opinii eksperta klinicznego, zajmującego się leczeniem tej grupy populacyjnej.

[REDACTED]

Perspektywa społeczno-ekonomiczna

Najczęściej występujące objawy LEMS wpływają na sprawność chorego, na zdolność do pracy zawodowej, a także utrudniają wykonywanie codziennych czynności. W przypadku występowania objawów niepełnosprawności, np. problemów z połykaniem, zaburzenia czynności zwieraczy koniecznym wydaje się zaangażowanie osób trzecich w opiekę nad chorym [30, 38, 43]. Dlatego też do kosztów ponoszonych przez społeczeństwo należą oprócz bezpośrednich związanych z terapią LEMS, także koszty pośrednie związane ze zmniejszeniem możliwości pracy zawodowej oraz obciążeniem opiekunów/rehabilitacją. Według uzyskanych danych z badania ankietowego, jakość życia określana za pomocą kwestionariusza EQ-5D jest niższa u chorych z LEMS w porównaniu z osobami zdrowymi. Wdrożenie terapii amifamprydyną, poprzez redukcję nasilenia objawów choroby, wpływa na poprawę jakości życia.

Ponadto, biorąc pod uwagę, iż znaczny odsetek chorych z LEMS stanowią chorzy onkologiczni, należy zwrócić uwagę na dodatkowe i równocześnie wysokie koszty terapii antynowotworowej, a w przypadku złego rokowania, również opieki paliatywnej nad chorym.

3.6. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.6.1, 3.6.2, 3.6.3), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej z udziałem eksperta klinicznego oraz programu lekowego: *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)* – załącznik B.67.

3.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje, zawierające aktualne standardy postępowania w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona. Z uwagi na ograniczony zakres danych stanowiących kompleksowe wytyczne w populacji docelowej, postanowiono dodatkowo przedstawić zalecenia zawarte na stronie Brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia (NHS, ang. *National Health Service*), na których zamieszczono zalecenia dotyczące postępowania w LEMS, aktualne na rok 2016.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
NHS	2016 [61]	Postępowanie w LEMS
AAN	2012 [52]	Leczenie zaburzeń nerwowo-mięśniowych przy wykorzystaniu immunoglobuliny podawanej dożylnie (IVIg)
DH	2011 [55, 56]	Zapewnienie najlepszej praktyki w stosowaniu IVIg u chorych (aktualizacja wytycznych z 2008 roku)
EFNS	2010 [57]	Leczenie autoimmunologiczne zaburzeń nerwowo-mięśniowych
AANEM	2009 [53]	Leczenie zaburzeń nerwowo-mięśniowych przy wykorzystaniu IVIg
AAAAI	2006 [51]	Terapeutyczne zastosowanie IVIg

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
WIM ³	2014 [59]	Leczenie krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych
WIM	2011 [74]	Leczenie chorób układu nerwowego przy wykorzystaniu IVIg

Analiza wytycznych klinicznych wiodących organizacji zagranicznych, wykazała, iż w leczeniu chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona standardową terapią I wyboru jest zastosowanie amifamprydyny (NHS 2016, EFNS 2010). Wpływa ona korzystnie na poprawę oceny siły mięśniowej oraz potencjału czynnościowego mięśni – leczenie objawowe. Dodatkowy efekt terapeutyczny można uzyskać przy zastosowaniu DAP w skojarzeniu z pirydostygminą.

W przypadku, gdy leczenie podstawowe jest nieskuteczne lub występuje nietolerancja, alternatywą dla DAP może być terapia dożylnymi immunoglobulinami. Należy wówczas rozważyć krótkoterminową terapię, nieprzekraczającą trzech miesięcy. W przypadkach, gdy leczenie objawowe jest niewystarczające, oprócz IVIg zastosować można terapię glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi. W wytycznych wydanych przez EFNS

² AAN – ang. *American Academy of Neurology* – Amerykańska Akademia Neurologii; EFNS – ang. *European Federation of Neurological Societies* – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych; AANEM – ang. *American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine* – Amerykańskie Stowarzyszenie Medycyny Nerwowo-Mięśniowej oraz Elektrodiagnostyki; DH – ang. *Department of Health* – Departament Zdrowia w Wielkiej Brytanii; AAAAI – ang. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* – Amerykańska Akademia Alergii, Astmy i Immunologii

³ WIM – Wojskowy Instytut Medyczny

w 2010 roku wskazane jest stosowanie prednizonu w skojarzeniu z azatiopryną, natomiast na stronie NHS wskazywane są: prednizolon, azatiopryna lub metotreksat. W odnalezionych wytycznych wskazuje się, że w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona można stosować także leczniczą wymianę osocza (plazmaferezę), jednakże powinna być ograniczona wyłącznie do szczególnych przypadków (krótki okres terapeutyczny, nieskuteczność innych form terapii, osłabienie mięśni o ciężkim nasileniu).

W przypadku chorych na LEMS z równoczesnym SCLC, konieczne jest zastosowanie terapii przeciwnowotworowej. Wytyczne wydane przez EFNS wskazują, że leczeniem pierwszego rzutu jest wówczas chemioterapia, która wywołuje dodatkowy efekt immunosupresyjny. Najczęściej stosowane jest połączenie cisplatyny z etopozydem w różnych modyfikacjach (np. cisplatyna 80 mg/m² – dzień 1. lub 30 mg/m² – dzień 1., 2. i 3. oraz etopozyd 100 mg/m² – dzień 1., 2. i 3., co 21 dni). Mniej skuteczne i obecnie rzadko stosowane jest skojarzenie cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu [59]. Według wytycznych wydanych przez WIM w 2011 roku, w LEMS o etiologii paranowotworowej można stosować również immunoglobuliny dożyłne. Gdy istnieje taka potrzeba, można zastosować także kortykosteroidy. Stosowanie leków immunosupresyjnych u chorych na LEMS nie powinno być rozpoczęte przed wykluczeniem występowania nowotworu.

Podsumowując, wytyczne kliniczne wiodących organizacji wskazują, że terapią podstawową w leczeniu LEMS jest zastosowanie 3,4-diaminopirydyny, natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie należy zastosować immunoglobuliny dożyłne, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne bądź leczniczą wymianę osocza. W przypadku chorych na LEMS o etiologii paranowotworowej konieczne jest zastosowanie w pierwszej kolejności chemioterapii, a leki immunosupresyjne można wówczas stosować dopiero po wykluczeniu obecności nowotworu.

Wszystkie powyżej wymieniane terapie zostały przeanalizowane pod kątem finansowania ze środków publicznych w Polsce. Analiza ta wykazała, iż dożyłne immunoglobuliny są finansowane w ramach Programu Lekowego: *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych*. W ramach leczenia szpitalnego finansowana jest lecznicza wymiana osocza. Wskazywane w wytycznych glikokortykosteroidy: prednizon (lek Encorton®) oraz metyloprednizolon (lek Metypred®) są finansowane we wskazaniu LEMS. Natomiast azatiopryna oraz metotreksat są finansowane we wskazaniu: choroby immunizacyjne inne niż określone w ChPL. W leczeniu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (chorzy z CD-LEMS) finansowana jest chemioterapia cisplatyną oraz etopozydem, a także podawanie prednizonu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis polskich oraz zagranicznych wytycznych klinicznych wraz z analizą sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

Tabela 2.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
NHS 2016	3,4-diaminopirydyna	3,4-diaminopirydyna jest zalecana w leczeniu objawów choroby ze strony układu nerwowego.	Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu.
EFNS 2010		3,4-diaminopirydyna wpływa korzystnie na poprawę oceny siły mięśniowej oraz potencjału czynnościowego mięśni u chorych na LEMS. (siła dowodów: I)	
		Leczeniem I rzutu jest terapia 3,4-diaminopirydyną. (siła dowodów: IV, poziom rekomendacji: C)	
NHS 2016	3,4-diaminopirydyna + pirydostygmina	3,4-diaminopirydyna w skojarzeniu z pirydostygminą jest zalecana w leczeniu objawów choroby ze strony układu nerwowego.	Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu.
EFNS 2010		Dodatkowy efekt terapeutyczny można uzyskać przy zastosowaniu dodatkowo pirydostygminy. (siła dowodów: IV, poziom rekomendacji: C)	
NHS 2016	IVIg	U chorych z LEMS stosowanie terapii immunoglobulinami z osocza wpływa na czasowe wyhamowanie nadreaktywności immunologicznej organizmu. Może być stosowane jedynie w szczególnych przypadkach (krótki okres terapeutyczny, nieskuteczność innych form terapii, osłabienie mięśni o ciężkim nasileniu).	Program Lekowy: Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, B73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)
WIM 2014		W LEMS immunoglobuliny powinny być stosowane, jeżeli leczenie podstawowe jest nieskuteczne lub nie można go zastosować. (siła dowodów: 2A). Zalecane dawkowanie immunoglobulin: 0,4 g/kg/dobę przez kolejne 5 dni. W przypadku chorych ze znacznym osłabieniem siły mięśniowej, nie odpowiadającym na leczenie standardowe, należy stosować wysokie dawki immunoglobulin dożylnych. (siła dowodów: 2A).	
AAN 2012		IVIg mogą być rozważaną opcją terapeutyczną w leczeniu LEMS. (poziom rekomendacji: C)	
WIM 2011		W leczeniu LEMS (również o etiologii paranowotworowej) można zastosować IVIg – stanowisko wydane w oparciu o wytyczne EFNS 2006 oraz AANEM 2009. (siła dowodów: I)	
EFNS 2010		IVIg wpływa korzystnie na poprawę oceny siły mięśniowej oraz potencjału czynnościowego mięśni u chorych na LEMS. (siła dowodów: I)	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
AANEM 2009		Stosowanie IVIg prowadzi do poprawy siły kończyn, funkcji oddechowych oraz wytrzymałości mięśni, unerwionych poprzez nerwy wychodzące z rdzenia przedłużonego u wszystkich chorych. Równocześnie powoduje spadek poziomu przeciwciał w kanałach wapniowych bramkowanym napięciem, skierowanych przeciwko presynaptycznym połączeniom nerwowo-mięśniowym. (siła dowodów: III)	
DH 2011		Należy rozważyć krótkoterminową terapię (≤3 mies.) za pomocą IVIg u chorych na LEMS, w przypadku niepowodzenia innych terapii lub gdy były one niewłaściwe (antycholinesteraza, 3,4-DAP). (siła dowodów: Ib, poziom rekomendacji: A)	
AAAAI 2006		Dożylne immunoglobuliny mogą być stosowane jako terapia alternatywna u chorych z LEMS, u których występuje nietolerancja lub brak odpowiedzi na leczenie standardowe. (siła dowodów: Ib, poziom rekomendacji: A)	
NHS 2016	Glikokortykosteroidy Leki immunosupresyjne	W celu wyciszenia aktywności układu immunologicznego często stosuje się doustne leki steroidowe (<u>prednizolon</u>), <u>azatioprynę</u> lub <u>metotreksat</u> .	Prednizon (lek Encorton®) oraz metyloprednizolon (lek Metypred®) finansowany we wskazaniu: zespół miasteniczny. Poziom odpłatności: ryczałt. Azatiopryna oraz metotreksat finansowana we wskazaniu: choroby immunizacyjne inne niż określone w ChPL. Poziom odpłatności: ryczałt. Azatiopryna finansowana we wskazaniu: nowotwory złośliwe. Poziom odpłatności: bezpłatny. Brak finansowania we wskazaniu: prednizolon, mykofenolan.
WIM 2014		Oprócz dożylnych immunoglobulin w leczeniu LEMS można stosować glikokortykosteroidy lub leki immunosupresyjne.	
EFNS 2010		Gdy leczenie objawowe jest niewystarczające, powinna zostać włączona terapia immunosupresyjna, najczęściej w formie połączenia <u>prednizonu</u> oraz <u>azatiopryny</u> . (siła dowodów: IV, poziom rekomendacji: C)	
		Inne leki tj. <u>cyklosporyna</u> lub <u>mykofenolan</u> mogą być stosowane, jednakże dowody dotyczące ich stosowania są ograniczone. (siła dowodów: IV, poziom rekomendacji: C)	
NHS 2016	Lecznicza wymiana osocza (plazmafereza)	W leczeniu LEMS można stosować plazmaferezę, jedynie w szczególnych przypadkach (krótki okres terapeutyczny, nieskuteczność innych form terapii, osłabienie mięśni o ciężkim nasileniu).	Finansowana w ramach leczenia szpitalnego: katalog świadczeń do sumowania (Załącznik nr 1c do Zarządzenia nr 89/2013 DSOZ [49])
WIM 2014		Oprócz dożylnych immunoglobulin w leczeniu LEMS można stosować leczniczą wymianę osocza.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
NHS 2016	Leczenie przeciwnowotworowe (chemioterapia + kortykosteroidy)	W przypadku chorych z paranowotworowym LEMS leczenie przeciwnowotworowe może znacząco wpływać na poprawę w ocenie objawów LEMS.	Chemioterapia (cisplatyna, etopozyd) [59] – finansowana we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) Poziom odpłatności: bezpłatny.
EFNS 2010		W przypadku chorych z paranowotworowym LEMS konieczna jest terapia przeciwnowotworowa. Chemioterapia jest leczeniem I rzutu u chorych na LEMS oraz na SCLC i wywołuje ona dodatkowy efekt immunosupresyjny. Gdy jest to wymagane, można stosować u chorych także kortykosteroidy. Należy unikać zastosowania leków immunosupresyjnych przed wykluczeniem występowania nowotworu.	

Zródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych oraz *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 r. (zwane dalej Obwieszczeniem MZ z dnia 26 października 2018 r.)* [31]

Wyjaśnienie siły dowodów i poziomów rekomendacji:

Wytyczne AAN 2012:

Poziom rekomendacji:

C – przypuszczalnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danej jednostki chorobowej w danej populacji (co najmniej jedno badanie klasy II lub dwa spójne badania klasy III)

Badanie klasy II – randomizowane badanie z grupą kontrolną, przeprowadzone w reprezentatywnej populacji z maskowaniem lub obiektywną oceną punktów końcowych, lub prospektywne badanie kohortowe z maskowaniem lub z obiektywną oceną punktów końcowych w reprezentatywnej populacji. Porównywalność badanych grup pod względem istotnych danych wyjściowych, w przypadku różnic wykonanie korekty statystycznej

Badanie klasy III – wszystkie inne badania z próbą kontrolną (włączając prawidłowo opisany naturalny przebieg choroby) w reprezentatywnej populacji, z niezależną oceną punktów końcowych

Wytyczne WIM 2014:

Siła dowodu:

2A – średniosilne zalecenie, wskazany może być różny sposób postępowania w zależności od indywidualnego przypadku

Wytyczne WIM 2011:

Klasa wiarygodności danych naukowych:

Klasa I – prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną, mające wystarczającą moc statystyczną i przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, lub przeglądy ww. badań, w których punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy. Wymagane są następujące parametry: ukrycie sposobu randomizacji, jednoznaczne określenie pierwszorzędných punktów końcowych, jednoznaczne określenie kryteriów włączenia i wyłączenia, uwzględnianie liczby chorych utraconych w badaniu, porównywalność badanych grup pod względem istotnych danych wyjściowych, a w przypadku różnic wykonanie korekty statystycznej

Wytyczne EFNS 2010 [56]:

Klasa wiarygodności danych naukowych:

Klasa I – prospektywne, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, z maskowaną oceną wyników terapii, przeprowadzone w reprezentatywnej populacji lub przegląd systematyczny uwzględniający badania tego rodzaju. Wymagane są następujące parametry: ukrycie sposobu randomizacji, jednoznaczne zdefiniowanie pierwszorzędowych punktów końcowych, kryteriów włączenia i wyłączenia, uwzględnianie liczby chorych utraconych w badaniu, porównywalność badanych grup pod względem istotnych danych wyjściowych, a w przypadku różnic wykonanie korekty statystycznej

Klasa IV – dowody pochodzące z badań bez grupy kontrolnej, serii przypadków, opisów przypadków lub stanowiska ekspertów

Poziom rekomendacji:

C – przypuszczalnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danej jednostki chorobowej w danej populacji (co najmniej dwa spójne badania klasy III)

Wytyczne AANEM 2009:

Klasa wiarygodności danych naukowych:

Klasa III – wszystkie inne badania z grupą kontrolną (włączając dobrze opisany naturalny przebieg choroby) w reprezentatywnej populacji, z niezależną oceną punktów końcowych, tzn. pozostające bez wpływu na opinię chorego, lekarza lub badacza (np. testy krwi, dane administracyjne)

Wytyczne DH 2011 [56]:

Siła dowodu:

Ib – dowody na podstawie co najmniej jednego randomizowanego badania z próbą kontrolną

Poziom rekomendacji:

A – wymagane jest co najmniej jedno randomizowane badanie z próbą kontrolną spośród spójnych badań wysokiej jakości, na podstawie których można wydać odpowiednie rekomendacje

Wytyczne AAAAI 2006:

Siła dowodu:

Ib – dowody pochodzące z co najmniej jednego randomizowanego badania z próbą kontrolną

Poziom rekomendacji:

A – na podstawie dowodów naukowych kategorii I

3.6.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁴ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu w analizowanym wskazaniu (wymienionych w powyższym podrozdziale). Łącznie odnaleziono 11 dokumentów.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
IVIg	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [66]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014a [67]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014b [68]
	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	2014a [70]
	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	2014b [71]
	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	2014c [72]
	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	2014d [73]
Prednizon	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2014a [64]
Prednizon Takrolimus	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2014b [62]
Mykofenolan mofetylu	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2013 [65]
Mykofenolan mofetylu Prednizon Takrolimus	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2012 [63]

Łącznie na stronie AOTMiT odnaleziono 11 dokumentów opiniujących finansowanie 4 leków w populacji docelowej.

W 2013 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, co prowadzi do poszerzenia opcji terapeutycznych dla chorych w pogarszającym się stanie zdrowia z nasilonymi objawami choroby, w tym niesprawnością ruchową czy zaburzeniami oddychania. W związku z tą rekomendacją, w 2014 roku Prezes AOTMiT wydał 2 pozytywne rekomendacje, a Rada Przejrzystości 4 pozytywne stanowiska w odniesieniu do finansowania poszczególnych leków zawierających ludzką immunoglobulinę we wskazaniu obejmującym

⁴ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

leczenie chorych z LEMS: lek Sandoglobulin P®, Octagam®, Kiovig®, Gammagard S/D®, Privagen® oraz IgVena®.

Ponadto, Rada Przejrzystości wydała 4 opinie dla prednizonu, takrolimusu oraz mykofenolanu mofetylu w leczeniu chorych z LEMS jako wskazanie odmienne niż określone w ChPL. Opinia wydana w 2012 roku była pozytywna dla wszystkich trzech wymienionych leków. Jednakże w kolejnych latach, Rada zmieniła swoją opinię na negatywną dla mykofenolanu mofetylu (rok 2013) oraz dla takrolimusu (rok 2014). Pozytywna opinia dla prednizonu została utrzymana w oparciu o dostępne dane kliniczne, standardy postępowania klinicznego oraz opinie ekspertów klinicznych (opinia Rady Przejrzystości z 2014 roku).

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
IVIg				
IVIg	Rekomendacja Prezesa 2013	Pozytywna	Chorzy z LEMS z narastającymi zaburzeniami oddechowymi wymagającymi mechanicznej wentylacji lub z narastającym zespołem opuszkowym	Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”, jako świadczenia gwarantowanego. Zakwalifikowanie leczenia przetoczeniami immunoglobulin (IVIg) we wnioskowanych wskazaniach pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla chorych w pogarszającym się stanie zdrowia z nasilonymi objawami choroby, w tym niesprawnością ruchową czy zaburzeniami oddychania.
Sandoglobulin P®	Rekomendacja Prezesa 2014a	Pozytywna	Chorzy z LEMS (wskazanie zgodnie z Programem lekowym: Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)	Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wyniki badań wysokiej lub średniej, rzadziej niskiej jakości (zależnie od typu wskazania), uzasadniają stosowanie przetoczeń immunoglobulin w I lub II linii leczenia we wskazaniach objętych uzgodnionym programem lekowym. Mimo braku możliwości wzajemnych porównań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych preparatów można przyjąć, że profile efektywności klinicznej są zbliżone dla wszystkich leków będących ludzkimi immunoglobulinami przeznaczonymi do stosowania dożylnego, przy możliwych minimalnych różnicach wynikających z technologii ich pozyskiwania, co potwierdza również raport EMA ⁵ . Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych pozytywnie odnoszą się do stosowania immunoglobulin we wskazaniach objętych programem lekowym. Ponadto praktyka kliniczna potwierdza, że przetoczenia dożylnie ludzkich immunoglobulin stanowią istotną
Octogam®	Rekomendacja Prezesa 2014b	Pozytywna		
Kiovig®	Stanowisko Rady Przejrzystości 2014a	Pozytywna		
Gammagard S/D®	Stanowisko Rady Przejrzystości 2014b	Pozytywna		
Privagen®	Stanowisko Rady Przejrzystości 2014c	Pozytywna		

⁵ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
IgVena®	Stanowisko Rady Przejrzystości 2014d	Pozytywna		alternatywę dla plazmaferezy lub są traktowane w części rozpoznanych jako technologia równoważna z plazmaferezą u poszczególnych chorych. Leczenie ludzkimi immunoglobulinami ma szczególne znaczenie w terapiach krótkoterminowych. Zwraca się również uwagę, że w przypadkach ze wskazaniem do stosowania kortykosteroidów, powodujących dość liczne działania niepożądane, istnieje możliwość zmniejszenia ich dawek dzięki wykorzystaniu przetoczeń immunoglobulin w ramach terapii złożonych.
Pozostałe terapie				
Prednizon	Opinia Rady Przejrzystości 2014a	Pozytywna	Chorzy z LEMS	Prednizon należy do grupy leków pierwszego rzutu stosowanych w leczeniu zespołów miastenicznych. Chociaż nie są dostępne badania najwyższej jakości potwierdzające jego skuteczność we wskazaniu, to jednak doniesienia kliniczne słabszej jakości standardy postępowania klinicznego a także opinie ekspertów klinicznych jednoznacznie wskazują na jego użyteczność w leczeniu LEMS.
Prednizon Takrolimus	Opinia Rady Przejrzystości 2014b	Pozytywna (prednizon) Negatywna (takrolimus)	Chorzy z LEMS	Prednizon należy do grupy leków pierwszego rzutu stosowanych w leczeniu zespołów miastenicznych. Chociaż nie są dostępne badania najwyższej jakości potwierdzające jego skuteczność we wskazaniu, to jednak doniesienia kliniczne słabszej jakości standardy postępowania klinicznego a także opinie ekspertów klinicznych jednoznacznie wskazują na jego użyteczność w leczeniu LEMS.
				Takrolimus jest lekiem pierwotnie używanym w zapobieganiu odrzucania przeszczepionych narządów. Nie ma natomiast danych dokumentujących skuteczność takrolimusu w leczeniu zespołów miastenicznych. Także rekomendacje kliniczne nie wskazują na takrolimus jako opcję terapeutyczną w tym wskazaniu.
Mykofenolan mofetylu	Opinia Rady Przejrzystości 2013	Negatywna	Chorzy z LEMS	Dostępne dowody naukowe wskazują na słabe korzyści ze stosowania leku w miastenii i zespołach miastenicznych. W żadnym z ocenianych badań nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między mykofenolanem mofetylu a placebo/prednizonem w każdym z analizowanych pierwszo- i drugorzędowych punktach końcowych.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Mykofenolan mofetylu Prednizon Takrolimus	Opinia Rady Przejrzystości 2012	Pozytywna	Chorzy z LEMS	Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki stosowane w chorobach neurologicznych, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-10/MM/12 (w tym mykofenolan mofetylu, prednizon oraz takrolimus), uzasadnia objęcie ich refundacją.

3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

3.6.3.1. Program lekowy

Obecnie w Polsce leczenie chorych z LEMS odbywa się m.in. w ramach Programu lekowego: *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2) – załącznik B.67.*

Do programu tego kwalifikują się chorzy, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń poza wymienionymi w programie.

W przypadku chorych z paranowotworową postacią LEMS konieczne jest wykonanie co najmniej 2 z 3 niżej wymienionych badań dodatkowych:

- ⊗ badanie przeciwciał przeciwnowotworowych;
- ⊗ badanie neurofizjologiczne;
- ⊗ rezonans magnetyczny.

Należy zwrócić uwagę, iż do *Programu lekowego* kwalifikowani są chorzy z LEMS dopiero, gdy wykazano u nich brak skuteczności lub przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami.

Dawka pierwszego podania IVIg w ramach *Programu lekowego* wynosi 0,4 g/kg, dożylnie. Ogółem dawka leku powinna wynosić 1-2 g/kg w ciągu 2-5 dni. Leczenie kontynuuje się w zależności od stanu neurologicznego chorego, w postaci wlewów dożylnych w dawce 0,4-2,0 g/kg na cykl, podawane w ciągu 2-5 dni.

Szczegóły dotyczące programu lekowego znajdują się w załączniku (9.1).

3.6.3.2. Badanie ankietowe

[Redacted text]

[Redacted text] 6 [Redacted text].

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

⊗ [Redacted text]

⊗ [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

⊗ [Redacted text]

⊗ [Redacted text]

[Redacted text]

⊗ [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text] 7 [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

⁶ P [Redacted text]

⁷ P [Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7. Wybór populacji docelowej

Wskazanie do stosowania amifamprydyny rozpatrywane we wniosku refundacyjnym (populacja docelowa) pokrywa się ze wskazaniem określonym na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Firdapse®* [8] i obejmuje dorosłych chorych z rozpoznaniem LEMS.

We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach nowego programu lekowego (projekt Programu lekowego zaprezentowano w załączniku: 9.2).



4. Interwencja – amifamprydyna

Produkt leczniczy Firdapse® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 23 grudnia 2009 roku (początkowo lek występował pod nazwą Zenas®, nazwę leku zmieniono na Firdapse® w dniu 23 grudnia 2010 roku). Ponieważ LEMS uznaje się za chorobę rzadką, 18 grudnia 2002 roku lek ten otrzymał status leku sierociego [17]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma BioMarin Europe Limited. Firdapse® dostępny jest w postaci tabletek zawierających 10 mg fosforanu amifamprydyny.

28 listopada 2018 roku FDA wydało pozytywną decyzję dla leku Firdapse® odnośnie możliwości stosowania w I linii chorych z LEMS na terenie Stanów Zjednoczonych [18].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego Firdapse®

Kod ATC⁸	N 07 XX 05, inne leki wpływające na układ nerwowy
Działanie leku	Amifamprydyna blokuje zależne od woltażu kanały potasowe, wydłużając w ten sposób depolaryzację błony presynaptycznej. Wydłużenie potencjału czynnościowego zwiększa transport wapnia do zakończeń nerwowych. W wyniku tego dochodzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, co ułatwia egzocytozę pęcherzyków zawierających acetylocholinę i w ten sposób prowadzi do poprawy przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Poprawia to siłę mięśniową i amplitudę składową spoczynkowego potencjału czynnościowego mięśni (CMAP) z całkowitą wyważoną średnią różnicą 1,69 mV (95% CI: 0,60-2,77).
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Firdapse® jest zarejestrowany w objawowym leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona u osób dorosłych.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Produkt leczniczy Firdapse® stosuje się w dawkach podzielonych, trzy lub cztery razy na dobę.</p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 15 mg amifamprydyny na dobę, a następnie można ją zwiększać o 5 mg co 4-5 dni do dawki maksymalnej 60 mg na dobę. Dawka pojedyncza nie powinna być większa niż 20 mg.</p> <p>W wyjątkowych okolicznościach korzystne może być stosowanie większych dawek, maksymalnie do 80 mg na dobę, pod warunkiem odpowiedniej kontroli bezpieczeństwa. Zaleca się, aby zwiększanie dawki z 60 mg na dobę do 80 mg na dobę polegało na dodawaniu 5 mg co 7 dni.</p> <p>Tabletki należy przyjmować doustnie, podczas posiłku. W razie przerwania leczenia u chorych mogą pojawić się niektóre z objawów LEMS.</p> <p><u>Chorzy z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby:</u></p> <p>Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Firdapse® u chorych z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. U chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zalecana dawka początkowa amifamprydyny wynosi 5 mg na dobę. U chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zalecana dawka początkowa amifamprydyny wynosi 10 mg na dobę. U tych chorych tempo zwiększania dawki powinno być wolniejsze niż u chorych z prawidłową czynnością nerek i wątroby, a mianowicie o 5 mg co 7 dni. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego należy zaprzestać zwiększania dawki.</p>
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	<p>Lek Firdapse® ma być dostępny w ramach nowego Programu lekowego.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne (szczegółowy opis w rozdziale 3.6.1) nie ograniczają czasu stosowania amifamprydyny.</p> <p>Według wytycznych wydanych w 2010 roku przez EFNS, dodatkowy efekt terapeutyczny można uzyskać przy zastosowaniu DAP w skojarzeniu z pirydostygminą.</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu LEMS.
Niezbędne informacje, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi	<p>Chory powinien wiedzieć, że musi poinformować każdego lekarza, do którego zgłasza się po poradę, że przyjmuje ten produkt leczniczy, z uwagi na konieczność ścisłego monitorowania w niektórych przypadkach choroby współistniejącej, zwłaszcza astmy oskrzelowej.</p> <p>Produktu Firdapse® nie należy stosować w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Firdapse®.</p>

⁸ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego Firdapse® do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p><u>W trakcie terapii produktem leczniczym Firdapse® należy monitorować chorych pod względem ryzyka wystąpienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zaburzeń czynności nerek i wątroby – z uwagi na ryzyko znacznie zwiększonej ekspozycji na produkt leczniczy, należy prowadzić ścisłą obserwację chorych z zaburzeniami nerek i wątroby; ⊗ napadów drgawkowych – stosowanie amifamprydyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania napadów drgawkowych, co jest zależne od dawki; ⊗ zaburzeń rytmu serca – na początku leczenia, a następnie raz w roku wskazane jest wykonanie oceny klinicznej i elektrokardiogramu (EKG); ⊗ interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami – zaleca się monitorowanie chorego, w przypadku jednoczesnego stosowania leczenia z zastosowaniem produktów leczniczych wydalanych w wyniku przemian metabolicznych lub przez czynne wydzielanie, a także leków będących silnymi inhibitorami enzymów lub transporterów nerkowych. <p>Ponadto, należy ściśle monitorować chorych w przypadku niektórych chorób współistniejących, zwłaszcza astmy oskrzelowej.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia amifamprydyną zalicza się: zawroty głowy (ICD-10 R42), hipestezje (ICD-10 R20.1) – w tym hipestezje jamy ustnej, parestezje (ICD-10 R20.2) – w tym parestezje jamy ustnej, parestezje obwodowe i okołopoliczkowe, nudności (ICD-10 R11), nadmierną potliwość (ICD-10 R61) oraz zimny pot (ICD-10 L74.8).</p>
	<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Firdapse® [8] oraz Obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 r. [31]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania amifamprydyny

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁹ wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 2 rekomendacje.

Lek	Organizacja ¹⁰	Rok wydania
Amifamprydyna	SMC	2012 [69]
	HAS	2010 [58]

Zagraniczne organizacje wydały 2 dokumenty, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania DAP w leczeniu dorosłych chorych z LEMS. Jedna z nich była pozytywna (HAS 2010), natomiast jedna negatywna (SMC 2012).

Zarówno HAS jak i SMC wskazywały na udowodnioną skuteczność amifamprydyny w redukcji objawów neurologicznych u chorych z LEMS. Natomiast, SMC wydało negatywną rekomendację dla DAP, z uwagi na niewykazanie opłacalności, w tym przedstawienie niewystarczającej analizy ekonomicznej dla leku w odniesieniu do dostępnych dowodów naukowych.

W poniższej tabeli przedstawiono zagraniczne rekomendacje finansowe dla DAP.

⁹ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹⁰ SMC – ang. *Scottish Medicine Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków; HAS – fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Amifamprydyna	SMC 2012	Negatywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	<p>Nie wykazano odpowiedniej opłacalności DAP w odniesieniu do wskazanych korzyści zdrowotnych, ponadto nie przedstawiono wystarczającej analizy ekonomicznej.</p> <p>Brak badań klinicznych oceniających skuteczność fosforanu amifamprydyny (lek Firdapse®). Wyniki ekstrapolowano z badań oceniających 3,4-diaminopirydynę (substancja czynna leku Firdapse®), które w opinii EMA uznano za biorównoważne. Na podstawie wyników badań randomizowanych, stosowanie 3,4-diaminopirydyny wiąże się z większą poprawą siły mięśniowej oraz przewodnictwa nerwowomięśniowego u chorych z LEMS w porównaniu z placebo.</p>
	HAS 2010	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	<p>Rekomendowane jest włączenie na listę leków refundowanych leku Firdapse® jako lek pierwszego wyboru.</p> <p>Biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, aktualne korzyści kliniczne ze stosowania leku uznano za umiarkowane.</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [35] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [47] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych z LEMS, amifamprydynę zaleca się jako terapię z wyboru. Z uwagi na jej krótkotrwałe działanie, stosowanie jej powinno być stałe i regularne. 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, ang. *best supportive care*).

Wśród alternatywnych form terapii uznawanych za leczenie wspomagające, wymieniane są glikokortykosteroidy,IVIg oraz leki immunosupresyjne, a także wykonywanie plazmaferezy. Pirydostygmina zalecana jest jedynie jako terapia dodana do amifamprydyny i nie jest obecnie finansowana we wskazaniu. Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.), we wnioskowanym wskazaniu finansowane są glikokortykosteroidy (np. prednizon, metyloprednizolon), leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat), a także podawanie IVIg (w ramach Programu lekowego: *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)*). Plazmaferezę finansuje się w ramach leczenia szpitalnego (katalog świadczeń do sumowania – Załącznik nr 1c do Zarządzenia nr 89/2013 DSOZ [49]).

Należy jednakże zwrócić uwagę na fakt, iż wszystkie z wymienionych alternatywnych form terapii obecnie finansowanych w Polsce uznaje się za metody zmierzające do redukcji liczby przeciwciał u chorego poprzez ich usuwanie lub hamowanie układu odpornościowego do ich wytwarzania. Działanie amifamprydyny różni się od tego i polega na zwiększeniu ilości wydzielanej acetylocholino, poprzez zwiększenie liczby impulsów nerwowych, przez co ma działanie zapobiegawcze na występowanie objawów. Zarówno plazmafereza jak i terapia IVIg, stanowią terapie stosowane w szczególności w przypadku chorych w gorszym stanie zdrowia, ze znacznym nasileniem objawów (np. w przypadku niepowodzenia terapii glikokortykosteroidami).

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, jako komparator w niniejszej analizie, stanowiący aktualną praktykę kliniczną w Polsce, należy uznać **podawanie BSC¹²**, tj.:

- ⊗ **glikokortykosteroidy (metyloprednizon, prednizon);**
- ⊗ **leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat);**

¹¹ P [Redacted text]

¹² W badaniach eksperymentalnych również jako placebo

- ⊗ immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg);
- ⊗ pirydostygmina.

5.1. Glikokortykosteroidy

Obecnie w Polsce we wskazaniu obejmującym chorych z LEMS finansowany jest prednizon oraz metyloprednizolon.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę glikokortykosteroidów finansowanych w analizowanym wskazaniu.

Tabela 6
Charakterystyka komparatorów – glikokortykosteroidy

Komparator	Prednizon	Metyloprednizolon
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy Kod ATC: H02 AB 07 [7]	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy Kod ATC: H02 AB 04 [11]
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 28.08.1990 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	Data rejestracji: 03.12.1999 r. Podmiot odpowiedzialny: Orion Corporation
Działanie leku	<p>Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizolonu.</p> <p>Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.</p>	<p>Metyloprednizolon wiąże się z receptorami cytoplazmatycznymi. Zespół steroid-receptor jest transportowany do jądra, gdzie wiąże się z DNA i zmienia transkrypcję genów szeregu różnych białek.</p> <p>Glikokortykosteroidy hamują syntezę wielu białek, takich jak różne enzymy uczestniczące w uszkodzeniu stawów obserwowanym w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz cytokiny, które odgrywają ważną rolę w procesach immunologicznych i zapalnych.</p>

Komparator	Prednizon	Metylprednizolon
Zarejestrowane wskazanie	Lek Encorton® wskazany jest w leczeniu: m.in. chorób układu endokrynnego, chorób alergicznych o ciężkim przebiegu, kolagenoz, chorób skóry i błon śluzowych, chorób przewodu pokarmowego, chorób układu krwiotwórczego, chorób nowotworowych, chorób neurologicznych, chorób układu oddechowego, chorób reumatycznych czy stanów zapalnych.	Schorzenia wymagające ogólnoustrojowego lub miejscowego leczenia glikokortykosteroidami, takie jak choroby autoimmunologiczne, a także zapalne i układowe choroby reumatyczne, stany alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, ciężka postać astmy, odrzucenie przeszczepu.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia: o 2 do 5 mg co 2-7 dni.	Dawka początkowa zależy od stopnia ciężkości leczonej choroby i wynosi zazwyczaj od 16 do 96 mg na dobę. Dawka podtrzymująca wynosi zwykle od 4 do 12 mg na dobę i jest podawana jednorazowo w godzinach porannych. W leczeniu długotrwałym może być właściwe stosowanie jednej dawki co drugi dzień.
Działania niepożądane	Krótkotrwałe stosowanie prednizonu tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko dotyczy przede wszystkim pacjentów otrzymujących prednizon długotrwałe. Spośród działań niepożądanych wymienia się m.i.n.: Miopatie (ICD-10 G72.0), wrzód trawienny (ICD-10 K25) i jego następstwa, rozstęp skóry (ICD-10 L90.6), trądzik (ICD-10 L70), wtórna niedoczynność kory nadnerczy (ICD-10 E27.3) i przysadki (ICD-10 E23.1), objawy schizofrenii (ICD-10 F23.2), majaczenie (ICD-10 F05.8), reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość (ICD-10 T88.6).	Ryzyko szkodliwości pojedynczej dawki oraz krótkiego kursu terapii do 1 tygodnia jest niskie. Podczas leczenia przewlekłego, reakcje niepożądane występują często. Spośród działań niepożądanych wymienia się m.i.n.: Supresja i zanik nadnerczy (ICD-10 E27.4), łagodne zaburzenia psychiczne (ICD-10 F09), nadciśnienie tętnicze (ICD-10 I15), reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość (ICD-10 T88.6), trądzik (ICD-10 L70), hirsutyzm (ICD-10 L68.0), rozstęp skóry (ICD-10 L90.6), miopatie (ICD-10 G72.0), osteoporoza (ICD-10 M81.4).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt: Wskazanie: zespół miasteniczny (wskazanie pozarejestacyjne) <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatnie: Wskazanie: nowotwory złośliwe	<u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Encorton®, ChPL Metylpred® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 r. [7, 11, 31]

5.2. Leki immunosupresyjne

Spośród finansowanych leków immunosupresyjnych zalecanych w ramach terapii chorych z LEMS wymienia się azatioprynę oraz metotreksat.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę leków immunosupresyjnych finansowanych w analizowanym wskazaniu.

Tabela 7
Charakterystyka komparatorów – leki immunosupresyjne

Komparator	Azatiopryna	Metotreksat
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne – inne Kod ATC: L 04 AX 01 [6]	Grupa farmakoterapeutyczna: analogi kwasu foliowego Kod ATC: L 01 BA 01 [10]
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 08.11.1974 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Spółka z o.o.	Data rejestracji: 15.06.2010 r. Podmiot odpowiedzialny: Medac, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Działanie leku	Azatiopryna jest prolekiem, o działaniu immunosupresyjnym. Wpływa na uwalnianie 6-merkaptopuryny, blokowanie grup –SH przez alkilację, hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych, a w efekcie zapobiegania proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej. Powoduje również uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn. Efekty terapeutyczne AZA mogą wystąpić z opóźnieniem po tygodniach lub miesiącach leczenia.	Metotreksat zaliczany do antagonistów kwasu foliowego (leki cytotoksyczne). Działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianowej i prowadzi do hamowania syntezy DNA.
Zarejestrowane wskazanie	Lek Azathioprine VIS® wskazany jest w leczeniu: chorób o podłożu autoimmunologicznym, m.in. toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe lub po przeszczepieniu narządów. Azatioprynę w chorobach autoimmunologicznych stosuje się w przypadku kortykosteroidooporności, przeciwwskazań do ich stosowania lub wystąpienia konieczności leczenia kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane.	Lek Metex® wskazany jest w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycy, choroby Leśniowskiego-Crohna.

Komparator	Azatiopryna	Metotreksat
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Azatioprynę należy przyjmować doustnie po posiłku, popijając wodą.</p> <p>We wskazaniach innych niż po przeszczepieniu lek stosuje się w dawce dobowej 1-3 mg/kg m.c./dobę. Po uzyskaniu widocznego efektu klinicznego należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do najmniejszej skutecznej. Dawka może wynosić od poniżej 1 do 3 mg/kg m.c. Jeśli po 3 mies. leczenia stan chorego się nie poprawia, należy rozważyć odstawienie leku.</p>	<p>Metotreksat powinni przepisywać wyłącznie lekarze świadomi różnorodnych właściwości i mechanizmu działania tego produktu leczniczego.</p> <p>Lek podaje się raz w tygodniu.</p> <p>W większości zarejestrowanych wskazań zalecana dawka mieści się w granicach 10-15 mg/m² powierzchni ciała.</p>
Działania niepożądane	<p>Spośród działań niepożądanych raportowane bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymienia się:</p> <p>Leukopenię (ICD-10 R72), małopłytkowość (ICD-10 D69.5), gorączka (ICD-10 R50), ból mięśni (ICD-10 M79.1), ból stawów (ICD-10 M25.5), spadki ciśnienia krwi (ICD-10 I95.2), zaburzenia rytmu serca (ICD-10 R00.8), nudności (ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11), jądłowstręt (ICD-10 R63.0), zastój żółci (ICD-10 K71.0), zaburzenia czynności wątroby (ICD-10 R94.5).</p>	<p>Przed oraz w trakcie leczenia zaleca się dodatkowe monitorowanie stanu zdrowia: morfologia krwi, próby wątrobowe, badanie jamy ustnej i gardła w zakresie zmian błon śluzowych, monitorowanie czynności nerek, ocena układu oddechowego.</p> <p>Spośród działań niepożądanych raportowane bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymienia się:</p> <p>Leukopenię (ICD-10 R72), niedokrwistość (ICD-10 D59), małopłytkowość (ICD-10 D69.5), ból głowy (ICD-10 R51), zmęczenie (ICD-10 R53), senność (ICD-10 R40.0), zapalenie płuc (ICD-10 J18.9), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ICD-10 K12.3), niestrawność (ICD-10 K30), nudności (ICD-10 R11), zmniejszenie łaknienia (ICD-10 R63.0), zwiększenie aktywności aminotransferaz (ICD-10 R74), osutka (ICD-10 R21), rumień (ICD-10 L53.9), świąd (ICD-10 L29).</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt:</p> <p>Wskazanie: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestryjne)</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny:</p> <p>Wskazanie: nowotwory złośliwe</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt:</p> <p>Wskazanie: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestryjne)</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Azathioprine VIS®, ChPL Metex® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 r. [6, 10, 31]

5.3. Dożylne podawanie immunoglobuliny ludzkiej

Dożylne przetaczanie immunoglobulin finansowane jest obecnie w ramach *Programu lekowego*, który został opisany w rozdziale 3.6.3.1. Tak jak wspomniano, populację docelową dla tej terapii stanowią chorzy z LEMS, u których wykazano brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub stwierdzono przeciwwskazania do ich stosowania.

Ponieważ obecnie w Polsce na liście leków refundowanych zawierających immunoglobulinę ludzką do podawania dożylnego znajduje się szereg preparatów, a *Program lekowy* odnosi się do IVIg ogółem, bez precyzowania konkretnych preparatów, w poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę jedynie przykładowego leku Sandoglobulin P®.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Sandoglobulin P®

Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, normalne ludzkie, przeznaczone do podawania donaczyniowego. Kod ATC: J06 BA 02
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 31.01.1995 r. Podmiot odpowiedzialny: Imed Poland Sp. z o.o.
Działanie leku	Preparat Sandoglobulin P® zawiera przeciwciała klasy IgG występujące powszechnie w populacji. Jest on zazwyczaj przygotowywany z puli surowic uzyskanej od co najmniej 1000 dawców. Podanie normalnej ludzkiej immunoglobuliny powoduje uzupełnienie niedoboru przeciwciał IgG zmniejszając w ten sposób ryzyko zakażenia. Ma także działanie o charakterze immunomodulacyjnym (nie w pełni wyjaśnione) powodujące korzystne efekty w leczeniu chorób o podłożu immunologicznym.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Sandoglobulin P® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leczenie chorób o podłożu immunologicznym (miastenia, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, autoimmunologiczna neutropenia, małopłytkowości pochodzenia immunologicznego taka jak potransfuzyjna plamica małopłytkowa i małopłytkowość immunologiczna noworodków, przewlekła zapalna demielinizująca polinueropatia); ⊗ terapia substytucyjna (pierwotne niedobory odporności, szpiczak mnogi lub przewlekła białaczka limfatyczna z ciężką hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami, dzieci z wrodzonym AIDS i nawracającymi zakażeniami); ⊗ modulacja odpowiedzi immunologicznej (samoistna plamica małopłytkowa z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia ilości płytek krwi, zespół Guillain Barre, choroba Kawasaki); ⊗ allogeniczne przeszczepianie szpiku; ⊗ profilaktyka i leczenie zakażeń u chorych z wtórnymi zespołami odporności; ⊗ leczenie ciężkich zakażeń bakteryjnych i wirusowych; ⊗ profilaktyka – zapobieganie zakażeniom u wcześniaków i noworodków z niską masą urodzeniową; ⊗ wywołanie stanu tolerancji immunologicznej u chorych na hemofilię A; ⊗ zapobieganie nawracającemu poronieniu samoistnemu.

Dawkowanie i sposób przyjmowania	Dawkowanie i sposób podawania uzależnione jest od wskazania. Dawkowanie produktu w leczeniu substytucyjnym powinno być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej oraz klinicznej. Dawkowanie w ramach <i>Programu lekowego</i> zostało przedstawione w załączniku 9.1.
Działania niepożądane	Spośród działań niepożądanych raportowane często (>1/100 do <1/10) wymienia się: ból głowy (ICD-10 R51), nudności (ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11), biegunkę (ICD-10 K52.9), uczucie zmęczenia (ICD-10 R53), zawroty głowy (ICD-10 R42), dreszcze (ICD-10 R68.8), poty (ICD-10 R61), gorączkę (ICD-10 R50), zaczerwienie skóry (ICD-10 R23.2), objawy alergiczne (ICD-10 T78.4), bóle mięśniowe (ICD-10 M79.1), bóle stawów (ICD-10 M25.5), obniżenie ciśnienia tętniczego (ICD-10 I95.2), łagodny ból w okolicy lędźwiowej (ICD-10 M54.5).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Finansowany w analizowanym wskazaniu w ramach Programu lekowego: <i>Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)</i> . Ponadto, finansowany w ramach Programu lekowego: <i>Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9)</i>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *ChPL Sandoglobulin P®* oraz *Obwieszczeniem MZ z dnia 26 października 2018 r.* [12, 31]

5.4. Pirydostygmina

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę pirydostygminy.

Tabela 9.
Charakterystyka produktu leczniczego Mestion®

Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, parasympatykomimetyki, inhibitory acetylocholinoesterazy. Kod ATC: N07 AA 02
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 30.12.2003 r. Podmiot odpowiedzialny: MEDA Pharma GmbH&Co.KG
Działanie leku	Pirydostygmina jest inhibitorem esterazy cholinowej, enzymu rozkładającego acetylocholinę. Ułatwia przewodzenie impulsów w obrębie płytki nerwowo-mięśniowej. Ponadto, wywiera bezpośrednie działanie cholino mimetyczne na mięśnie szkieletowe. Powoduje zwiększenie siły mięśniowej oraz nasilenie reakcji na powtarzającą się stymulację nerwów.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Mestion® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ miastenia; ⊗ porażenna niedrożność jelit; ⊗ pooperacyjne zatrzymanie moczu.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Dawkowanie i sposób podawania uzależnione jest od wskazania. Poniżej zaprezentowano przykładowe dawkowanie w miastenii u osób dorosłych: <u>Miastenia i chorych powyżej 12 lat:</u> Podawanie doustne, 30 mg do 120 mg kilka razy na dobę, w okresach, kiedy potrzebne jest uzyskanie możliwie największej siły fizycznej. Produkt zwykle działa przez 3-4 godziny od zażycia (w przypadku, gdy przyjęty zostanie przed uduieniem się na spoczynek nocny, działa około 6 godzin). Dawka dobowa wynosi zwykle od 300 mg (5 tabletek) do 1 200 mg (20 tabletek), choć u niektórych chorych może być konieczne stosowanie większych dawek.

Działania niepożądane	<p>Spośród działań niepożądanych wymienia się: nudności (ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11), biegunkę (ICD-10 K52.9), wzmożone wydzielanie śliny (ICD-10 K11.7) oraz kurczowe bóle brzucha (ICD-10 R10.84).</p> <p>Częstość wymienionych działań niepożądanych jest nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p><u>Brak finansowania w analizowanym wskazaniu.</u></p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> 30%: Wskazanie: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji.</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt: Wskazanie: miastenia.</p>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *ChPL Mestinor®* oraz *Obwieszczeniem MZ z dnia 26 października 2018 r.* [9, 31]

6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie klinicznie punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla amifamprydyny w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych: będą:

- ⊗ jakość życia związana z chorobą (np. wynik uniwersalnego, zwalidowanego kwestionariusza do oceny jakości życia EQ-5D lub SF-36);
- ⊗ ocena stopnia zaawansowania objawów choroby (wynik testu/skali QMG, SGI, CGI-I, NDS, SS, LEMS, MRC oraz T25FW);
- ⊗ ocena amplitudy CMAP;
- ⊗ ocena funkcji autonomicznego układu nerwowego (np. ocena odruchów aksonowych, funkcji seksualnych);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na zaawansowanie objawów choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona zostanie w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT [1] walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT [1] nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników.

W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], *Rozporządzeniem 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* [35] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [22].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie 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.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo amifamprydyny z BSC w leczeniu dorosłych chorych z LEMS.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla amifamprydyny stosowanej w leczeniu dorosłych chorych z LEMS istnieją badania randomizowane z grupą kontrolną umożliwiające porównanie z BSC: badanie *LMS-002* (publikacja *Oh 2016* [33]) oraz *Sanders 2000* [37]. Odnaleziono również badania typu *cross-over* oceniające 3,4-diaminopirydynę z BSC: badanie *Oh 2009* [32], *Wirtz 2009* [48], *Sanders 1993* [36] oraz *McEvoy 1989* [25]. Jedynie w badaniu *LMS-002* ocena dotyczyła 3,4-diaminopirydyny w formie ufosforylowanej. W pozostałych badaniach chorym podawano substancję czynną leku Firdapse® w formie nieufosforylowanej. Nie powinno to stanowić kryterium wykluczenia tych badań z analizy, ponieważ jak wskazano w stanowisku wydanym przez EMA w 2009 roku [17], biodostępność obu postaci 3,4-diaminopirydyny (na podstawie badań biorównoważności) uznano za podobną.

Część z powyższych badań były badaniami typu *cross-over*. Przy czym warto podkreślić, iż amifamprydyna charakteryzuje się działaniem krótkotrwałym i posiada bardzo krótki okres półtrwania według raportu wydanego przez EMA w 2009 roku – około 20 do 120 minut, a jak podano w *ChPL Firdapse®* – około 2,5 godziny [8, 16].

Odnaleziono również badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (badanie *Mantegazza 2015* [24]), umożliwiające porównanie skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego amifamprydyny względem BSC.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną 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

leków¹³ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.1. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Firdapse® (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z LEMS, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach nowego *Programu Lekowego*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Firdapse® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [47] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [35].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

¹³ 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

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Firdapse® (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z LEMS, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach nowego *Programu Lekowego*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Firdapse® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych amifamprydyny w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Program lekowy: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych

Tabela 10.

Program lekowy leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg. ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń poza wymienionymi poniżej.</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z następującymi rozpoznaniem:</p> <p>1.1. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP):</p> <p>1) potwierdzona:</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1.1. Pierwsze podanie immunoglobulin w dawce całkowitej 1-2 g/kg m.c. we wlewie i.v. w ciągu 2-5 dni.</p> <p>1.2. Kontynuacja leczenia w zależności od stanu neurologicznego wlewami w dawce 0,4 g/kg m.c.-2,0 g/kg m.c. na cykl, podanej w ciągu 1-5 dni.</p> <p>W przypadku terapii podtrzymującej MMN, CIDP i miopatii zapalnych dawkowanie ustala się indywidualnie.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) AIAT¹⁵; 3) AspAT¹⁶; 4) oznaczenie stężenia immunoglobulin w klasach IgG, IgM i IgA; 5) proteinogram; 6) EMG; 7) rezonans magnetyczny; 8) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego; 9) oznaczenie przeciwciał przeciwnowotworowych; 10) oznaczenie przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4); 11) wzrokowe potencjały wywołane; 12) oznaczenie przeciwciał anty-NMDA; 13) konsultacja ginekologiczna u kobiet;

¹⁵ ang. *alanine aminotransferase* – aminotransferaza alaninowa

¹⁶ ang. *aspartate aminotransferase* – aminotransferaza asparaginowa

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) badaniem EMG¹⁴ (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów,</p> <p>b) badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego;</p> <p>2) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania</p> <p>1.2. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN):</p> <p>1) potwierdzona badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 6 nerwów;</p> <p>2) w przypadku postępującej niesprawności ruchowej.</p> <p>1.3. Miastenia (MG) przy jednoczesnym wystąpieniu jednego z poniższych punktów:</p> <p>1) pojemność życiowa niższa lub równa 20ml/kg m.c;</p> <p>2) retencja CO₂ (ciśnienie parcjalne powyżej 45 mmHg)</p> <p>3) spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO₂ poniżej 93%;</p> <p>4) narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy;</p> <p>5) brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwwskazania do ich stosowania;</p> <p>6) terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym;</p> <p>7) nasilenie objawów miastonii w okresie ciąży.</p>		<p>14) inne badania w kierunku procesów nowotworowych.</p> <p>O zestawie badań decyduje lekarz specjalista podczas kwalifikacji do programu w zależności od zespołu klinicznego.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Badania przeprowadzane przed pierwszym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia mocznika i kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 5) proteinogram; 6) oznaczenie stężenia immunoglobulin w klasach IgG, IgMi IgA; 7) koagulogram z oznaczeniem D-dimerów. <p>Lekarz na podstawie otrzymanych wyników ustala, czy nie ma przeciwwskazań do podania immunoglobulin. Stwierdzenie niedoboru IgA nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania, wymaga natomiast większego nadzoru.</p> <p>2.2. Badania przeprowadzane przed kolejnym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej oraz 5) inne indywidualnie ustalone przez lekarza. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

¹⁴ elektromiografia

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.4. Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa udokumentowane co najmniej dwoma z trzech niżej wymienionych badań dodatkowych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie przeciwciał przeciwnowotworowych; 2) badanie neurofizjologiczne; 3) rezonans magnetyczny; 4) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania. <p>1.5. Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe w przypadku nieskutecznego leczenia kortykosteroidami.</p> <p>1.6. Zespół Guillain-Barre w przypadku wystąpienia jednego z poniższych objawów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) narastająca niesprawność ruchowa uniemożliwiająca samodzielne chodzenie obserwowana w okresie 2 tygodni od momentu zachorowania; 2) narastający niedowład mięśni twarzy; 3) dyzartia; 4) dysfagia; 5) zaburzenia oddechowe. <p>1.7. Choroba Devica(NMO):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzona wykonaniem: <ol style="list-style-type: none"> a) rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego, 		<ol style="list-style-type: none"> 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) badania potencjałów wzrokowych,</p> <p>c) badania przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4),</p> <p>d) badania płynu mózgowo-rdzeniowego - zgodnie z przyjętymi kryteriami wg. Wingerchuk DM i wsp. (Neurology 2015;85;177-189);</p> <p>2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania.</p> <p>1.8. Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym:</p> <p>1) potwierdzone wykonaniem:</p> <p>a) rezonansu magnetycznego mózgu,</p> <p>b) badania płynu mózgowo-rdzeniowego,</p> <p>c) badania poziomu przeciwciał przeciw antygenom neuronalnym - zgodnie z przyjętymi kryteriami wg. Bien i Elger (Epilepsy&Behavior 10 (2007) 528-538);</p> <p>2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia:</p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1) nadwrażliwość na immunoglobuliny lub inny składnik preparatu lub</p> <p>2) nieskuteczność leczenia definiowana jako progresja choroby potwierdzona badaniami klinicznymi lubneurofizjologicznymi pomimo zastosowania trzech cykli leczenia</p> <p>W przypadkach wyjątkowych, w których pomimo stwierdzenia obecności przeciwciał przeciwko IgA zachodzi bezwzględna konieczność leczenia immunoglobulinami terapia powinna być prowadzona w Oddziale Intensywnej Terapii.</p>		

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.3. Wyniki badania ankietowego –

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	!	■	■
[Redacted]	!	■	■

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	!	■	■	■
[Redacted]	!	■	■	■

9.3.1. Uzupełniające badanie ankietowe

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.4. Skale wykorzystywane do monitorowania stanu zdrowia oraz jakości życia chorego

OCENA STANU ZDROWIA

Skala SGI

Test SGI jest to test oceniający ogólne objawy subiektywne chorego powstałe wskutek terapii. Test składa się z 7-punktowej skali oceniającej wrażenia chorego na temat skuteczności leczenia (1 pkt. = fatalne, 7 pkt. = zachwyty). Wyższy wynik wskaźnika SGI odzwierciedla większy poziom satysfakcji chorego [33].

Skala CGI-I

Test CGI-I jest to 7-punktowy test oceniający ogólne wrażenie badacza dotyczące pogorszenia lub poprawy stanu zdrowia chorego. W ocenie uwzględnia się zmianę nasilenia objawów, zachowanie chorego oraz zdolności do prawidłowego funkcjonowania. Im niższy jest wynik w teście SGI, tym większa jest poprawa stanu zdrowia chorego, obserwowana przez badacza (wynik równy 1 oznacza największą poprawę, natomiast wynik równy 7 – największe pogorszenie) [33].

Test T25FW

Test T25FW służy do oceny sprawności kończyn dolnych chorego. Polega on na pomiarze czasu, w jakim chory przejdzie dystans 25 stóp (7,6 m). Warunkiem jest pokonanie trasy samodzielnie przez chorego w możliwie najkrótszym czasie. Dopuszczalne jest korzystanie z pomocy laski lub kuli, ale wykluczona jest pomoc osób trzecich. Podczas testu wykonuje się dwie próby, a wynik końcowi stanowi średnia z obu czasów przejścia [13].

Skala MRC

Pomiar MRC jest to ocena siły mięśniowej według 6-stopniowej skali zaproponowanej przez *Medical Research Council*. Poniżej przedstawiono skalę wraz z przypisanymi do niej objawami obserwowanymi u chorego:

- ⊗ 0 – brak napięcia mięśniowego;
- ⊗ 1 – wyczuwalny ślad napięcia mięśniowego podczas próby wykonania ruchu;

- ⊗ 2 – czynny ruch w warunkach obciążenia;
- ⊗ 3 – czynny ruch przeciwko sile ciężkości;
- ⊗ 4 – czynny ruch przeciwko sile ciężkości z dodatkowym obciążeniem;
- ⊗ 5 – prawidłowa siła mięśniowa [26, 33].

Skala RNS

Pomiar RNS jest wariantem badania elektroneurograficznego, w którym poddaje się stymulacji elektrycznej neurony motoryczne (ruchowe). Neurony te są pobudzane z częstotliwością kilku Hz (kilka razy na sekundę). Następnie obserwując zmiany w odpowiedzi mięśni na stymulacje impulsami elektrycznymi, można stwierdzić występowanie chorób połączeń nerwowo-mięśniowych i rozróżnić je ze względu na pochodzenie: presynaptyczne od postsynaptycznych. Test został po raz pierwszy opisany przez niemieckiego neurologa Friedricha Jolly'ego w 1895 roku i jest również znany pod nazwą testu Jolly [**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**, 21, 50].

Skala SS

Do oceny objawów podmiotowych używa się ogólnych terminów opisowych (3 punkty przyznaje się za objawy ciężkie, 2 za umiarkowane, 1 za łagodne i 0 za brak objawów) w następujących trzech obszarach: ogólnej męczliwości, trudnościach w chodzeniu oraz w suchości jamy ustnej [32].

OCENA JAKOŚCI ŻYCIA

Kwestionariusz EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D składa się z części oceniających jakość życia w 5 kategoriach: zdolność poruszania, samoopieka, codzienne czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie, ocenianych na 3 poziomach (brak problemów, umiarkowane nasilenie oraz duże nasilenie, odpowiednio 1, 2 lub 3 punkty). Drugą część kwestionariusza to wizualna skala analogowa (EQ-VAS, ang. *Visual Analogue Scale*), na której chory ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy stan zdrowia) do 100 (pełne zdrowie). O lepszej ocenie jakości życia świadczy niższy wynik na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz wyższy wynik w skali EQ-VAS [46].

Kwestionariusz SF-36



Kwestionariusz SF-36 stanowi zwalidowane narzędzie służące do ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia. Kwestionariusz składa się z 36 pytań, które podzielone są na 8 kategorii: funkcjonowanie fizyczne, wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne, ból, ogólne postrzeganie zdrowia, wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne, witalność. Kategorie zgrupowane są w 2 skale: fizyczną i psychiczną. Po przeliczeniu punktów, według określonych zasad, ze wszystkich 8 kategorii uzyskuje się wynik w skali od 0 do 100. Standardowa forma SF-36 bada jakość życia na podstawie 4 ostatnich tygodni. Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego [46].

9.5. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 12.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, rozdział 3.5
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

10. Spis tabel

Tabela 1. Parametry analizowane podczas oceny w skali QMG w podziale na stopnie nasilenia LEMS.....	19
Tabela 2. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.....	29
Tabela 3. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	35
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Firdapse®	42
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	45
Tabela 6 Charakterystyka komparatorów – glikokortykosteroidy	48
Tabela 7 Charakterystyka komparatorów – leki immunosupresyjne.....	50
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Sandoglobulin P®	52
Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Mestinon®	53
Tabela 10. Program lekowy leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)	60
 	65
Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	77

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Patomechanizm zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona oraz efekt leczenia objawowego.....17

12. Bibliografia

1. American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM), *Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome*. Muscle Nerve. 2001 S24(9):1239-47
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych, Aneks do analizy weryfikacyjnej*, Warszawa, listopad 2014
4. Barohn R., McIntire D., Herbelin L. i in., *Reliability Testing of the Quantitative Myasthenia Gravis Score*, Ann N Y Acad Sci.1998, 841: 769-772
5. Bilińska M., *Immunopatogeneza miastonii*, Alergia Astma Immunologia 2002, 7 (4): 175-181
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Azathioprine_VIS_tab.pdf (data dostępu: 28.11.2017 r.)
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®, http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf (data dostępu: 28.11.2017 r.)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Firdapse®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001032/WC500069915.pdf (data dostępu 28.11.2017 r.)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mestinon®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Mestinon_tabldraz_60mg.pdf (data dostępu: 28.11.2017 r.)
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex®, http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Metex_50mgml.pdf (data dostępu: 28.11.2017 r.)
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metypred®, <http://leki.urpl.gov.pl/files/Metypred16tabl.pdf> (data dostępu: 28.11.2017 r.)
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandoglobulin P®, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5996> (data dostępu: 28.11.2017 r.)
13. Cutter G., Baier M., Rudick R. i in., *Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure*, Brain 1999, 122: 871-882

14. Emeryk-Szajewska B., *Elektrofizjologiczna diagnostyka obwodowego układu nerwowego w zespołach paranowotworowych*, Polski Przegląd Neurologiczny 2008, 4 (4): 190-198
15. Emeryk-Szajewska B., *Miastenia i zespół Lamberta-Eatona; immunopatologia, algorytmy diagnostyczne oraz skuteczność leczenia*, Polski Przegląd Neurologiczny 2009, 5 (4): 184-193
16. 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: 29.11.2017 r.)
17. European Medicines Agency, *Firdapse® – streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa* 2014, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001032/WC500069916.pdf, (data dostępu: 29.11.2017 r.)
18. 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.)
19. Gilhus N., *Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome; Pathogenesis, Diagnosis and Therapy*, Autoimmune Diseases vol. 2011, ID 973808
20. Główny Urząd Statystyczny, *Ludność i ruch naturalny w 2016 r.*, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-i-ruch-naturalny-w-2016-r,30,1.html> (data dostępu: 28.11.2017 r.)
21. Herrmann C., Lindstrom J., Keeseey J., Mulder D., *Myasthenia gravis – current concepts*, West J Med. 1985, 142: 797-809
22. 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: 28.11.2017 r.)
23. Jarrett J., Mantegazza R., i in., *Establishing a relationship between EQ-5D and QMG in patients with Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome*, World Neurology Congress. Kyoto, Japan 2017, <http://cmoffice.kenes.com/WCN17/CM.NET.WebUI/CM.NET.WEBUI.scpr/SCPRfunctiondetail.aspx?confID=05000000-0000-0000-0000->

000000000217&sesID=05000000-0000-0000-0000-0000000049243&absID=07000000-0000-0000-0000-000000588238 (data dostępu: 20.11.2017 r.)

24. Mantegazza R., Meisel A., Sieb J.P. i in., *The European LEMS Registry: Baseline Demographics and Treatment Approaches*, *Neurol Ther* 2015, 4: 105-124
25. 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
26. Medical Research Council, *Aids to the examination of the peripheral nervous system*, Memorandum No. 45, 1976
27. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/G73.1> (data dostępu: 28.11.2017 r.)
28. MSD Manual, *Podręcznik diagnostyki i terapii*, pierwsze wydanie polskie, Urban & Partner, Wrocław 1995, 1736
29. Niewiadomska M., *Współczesne osiągnięcia i kierunku rozwoju badań elektromiograficzno-neurograficznych*, *Polski Przegląd Neurologiczny* 2010, 6 (1): 46-49
30. O'Neill J., Murray N., Newsom-Davis J., *The Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, *Brain* 1988, 111, 577-596
31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 r.
32. 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
33. 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
34. Paternostro-Sluga T., Grim-Stieger M., Posch M. i in., *Reliability and validity of the medical research council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy*, *J. Rehabil. Med.* 2008, 40: 665-671
35. 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

36. Sanders D.B., Howard J.F. i Massey J.M., *3,4-Diarninopyridine in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome and Myasthenia Gravis*, Annals New York Academy of Science 1993, 681: 588-590
37. 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
38. Shoenfeld Y., Cervera R., Gershwin M., *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*, Humana Press 2008, 413-416
39. Strona internetowa Medscape: *Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS)*, <http://emedicine.medscape.com/article/1170810-overview#showall> (data dostępu: 29.11.2017 r.)
40. Strona internetowa poświęcona zespołowi miastenicznemu Lamberta-Eatona, <http://www.lems.com/pl> (data dostępu: 30.11.2017 r.)
41. Strona internetowa Krajowego Rejestru Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-ogolem-2/> (data dostępu: 26.11.2017 r.)
42. Strugalska-Cynowska M., *Obraz kliniczny i diagnostyka immunologiczna miastonii i zespołu Lamberta-Eatona (przydatność przeciwciał: przeciw AChR, titinie, MuSK i białkom kanału wapniowego uwalniania ACh)*, Polski Przegląd Neurologiczny 2008, 4 (suppl A): 75-76
43. Szczeklik A., *Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych*, Medycyna Praktyczna 2012, str. 2090
44. Titulaer M., Lang B., Verschuuren J., *Lambert–Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies*, Lancet Neurol 2011, 10: 1098-1107
45. Titulaer M., *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, Orphanet 2013, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10583&disease=Lambert-Eaton-myasthenic-syndrome&search=Disease_Search_Simple (data dostępu: 29.11.2017 r.)
46. Turska W., Skowron A., *Metodyka oceny jakości życia*, Farm Pol 2009, 65 (8): 572-580
47. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
48. 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

-
49. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
50. Živković S.A., Shipe C., *Use of Repetitive Nerve Stimulation in the Evaluation of Neuromuscular Junction Disorders*. Am. J. END Technol. 2005, 45:248-261

Wytuczne i rekomendacje

51. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), Orange J., Hossny E., Weiler C. i in., *Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*, J Allergy Clin Immunol 2006, 117: 525-553
52. American Academy of Neurology (AAN), Patwa H., Chaudhry V., Katzberg H. i in., *Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders*, Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and Appendix e-2: Therapeutic classification of evidence, Neurology 2012, 78: 1009-1015
53. American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM), Donofrio P., Berger A., Brannagan T. i in., *Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee*, Muscle & Nerve 2009, 40: 890-900
54. 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
55. Department of Health (DH), Provan D., Nokes T., Agrawal S. i in., *Clinical guidelines for immunoglobulin use, second edition*, 2008
56. Department of Health (DH), Wimperis J., Lunn M., Jones A. i in., *Clinical guidelines for immunoglobulin use, second edition update*, 2011
57. European Federation of Neurological Societies (EFNS), Skeie G., Apostolski S., Evoli A. i in., *Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders*, European Journal of Neurology 2010, 17: 893-902
58. HAS, *Transparency committee opinion Firdapse 10 mg, tablets*, 2 June 2010, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/firdapse_ct_8001.pdf (data dostępu: 28.11.2017 r.)
-

-
59. Korsak J., Baranowski W., Jung A. i in., Wojskowy Instytut Medyczny (WIM): *Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych*, wydanie II, 2014
60. Krzakowski M., Jassem J., Dziadziuszko R i in., *Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia*, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013 (PTOK 2013)
61. National Health Service (NHS), *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, <http://www.nhs.uk/conditions/lambert-eaton-myasthenic-syndrome/Pages/Introduction.aspx> (data dostępu: 28.11.2017 r.)
62. Opinia Rady Przejrzystości nr 29/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: takrolimus i prednizon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
63. Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2012 z dnia 30 lipca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach neurologicznych określonych w załączniku do pisma o sygnaturze MZ-PLA-460-13943-10/MM/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
64. Opinia Rady Przejrzystości nr 198/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne amitriptylinum, carbamazepinum, diclofenacum, dinatrii clodronas, donepezilum, haloperidolum, olanzapinum, prednisonum, quetiapinum, rivastigminum, tacrolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
65. Opinia Rady Przejrzystości nr 330/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: mycophenolas mofetil w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
66. Rekomendacja nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIG) jako świadczenia gwarantowanego
67. Rekomendacja nr 224/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Sandoglobulin P, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, proszek
-

do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g, 1 but. a 6 g, kod EAN: 5909990354412; w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”

68. Rekomendacja nr 241/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 2,5g/50 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762514; Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 5g/100 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762513; Octagam, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 10g/200 ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990762512; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 20 ml, kod EAN: 5909990763863; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 50 ml, kod EAN: 5909990763870; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 100 ml, kod EAN: 5909990763887; Octagam 10%, Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum, roztwór do infuzji, 100mg/ml, 1 but. a 200 ml, kod EAN: 5909990763894; w ramach programu lekowego: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”
69. SMC, *Amifampridine 10mg tablet, as phosphate (Firdapse®)* SMC No.(660/10) BioMarin UK Ltd, 6 July 2012, https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/amifampridine_phosphate_Firdapse_FINAL_July_2012_for_website.pdf (data dostępu: 29.11.2017 r.)
70. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 282/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Kiovig (EAN: 5909990425181) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)
71. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 284/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Gammagard S/D (EAN: 5909990756216) we wskazaniu: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)
72. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 289/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Privigen (Immunoglobulinum humanum) (EAN: 5909991078676) we wskazaniu

„Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”

73. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 336/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku IgVena (immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum) (EAN: 5909990049882) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)”
74. Stępień A., Korsak J., Kozubski W. i in., *Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego*, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2011, 45, 6: 525-535
-