



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Firdapse (amifamprydyna)

we wskazaniu:

objawowe leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (ang. Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) u osób dorosłych

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.27.2018

Data ukończenia: 17 stycznia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem BioMarin Europe Ltd. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: BioMarin Europe Ltd.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAAI	<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i>
AADEM	<i>American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine</i>
Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza kliniczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
b/d	Brak danych
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CD	Cena detaliczna
CGI-I	Skala służąca do oceny zmiany stanu chorego przez badacza (ang. <i>Clinical Global Impression of Improvement</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMAP	Złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu (ang. <i>compound muscle action potential</i>)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DAP	diaminopirydyna (amifamprydyna), fosforan 3,4-diaminopirydyny / 3,4-diaminopirydyna
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DH	DH – Department of Health, NHS Scotland;
EFNS	European Federation of Neurological Societies;
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	europaeski kwestionariusz służący do oceny jakości życia (ang. <i>European Quality of Life 5-Domain Scale</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	Iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
ITT	Intencja leczenia (ang. <i>intention to treat</i>)
IVIg	immunoglobuliny dożylnie (ang. <i>intravenous immunoglobulins</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)

LEFS	Skala służąca ocenie funkcjonowania pacjentów ze schorzeniami układu kostno-mięśniowego kończyn dolnych (ang. <i>Lower Extremity Functional Scale</i>)
LEMS	zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (ang. <i>Lambert-Eaton myasthenic syndrome</i>)
MD	Różnica średnich
MRC	<i>Medical Research Council</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NDS	Skala służąca ocenie zaburzeń neurologicznych (ang. <i>neurologic disability score</i>)
n/o	Nie osiągnięto
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
PIR	Pirydostygmina
PKB	Produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i>)
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QMG	skala służąca do oceny nasilenia objawów miastenicznych (ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis score</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RNS	Elektrostymulacyjna próba nużliwości (ang. <i>repetitive nerve stimulation</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiedn ka refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SCLC	drobnokomórkowy rak płuc (ang. <i>small-cell lung cancer</i>)
SFEMG	elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego (ang. <i>single-fiber electromyography</i>)
SGI	skala służąca do oceny skuteczności leczenia przez chorego (ang. <i>Subject Global Impression score</i>)
SMC	Scottish Medicine Consortium
SMPT	System monitorowania programów terapeutycznych
SS	Skala służąca do oceny nasilenia objawów podmiotowych (ang. <i>subjective symptom score</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
T25FW	Test służący do oceny mobilności i sprawności nóg pacjenta (ang. <i>Timed 25-foot Walk test</i>)
3TUG	Test oceniający funkcję mięśni proksymalnych (ang. <i>triple timed up-and-go walking test</i>)

UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.)
VGCC	kanały wapniowe bramkowane napięciem (ang. <i>voltage-gated calcium channels</i>)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WIM	Wojskowy Instytut Medyczny
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
W-SAS	Skala do samooceny zmiany ogólnej siły mięśniowej (ang. <i>weakness self-assessment scale</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	46

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48
4.3.	Komentarz Agencji	49
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	59
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	61
5.4.	Komentarz Agencji	61
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	63
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	63
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	66
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	68
6.4.	Komentarz Agencji	68
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	70
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	71
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	72
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	73
11.	Kluczowe informacje i wnioski	74
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	77
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	80
14.	Aneks	81
15.	Źródła.....	84
16.	Załączniki.....	86

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.07.2018 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.37.2018.21.MB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Firdapse (amifampridine) tabletki, 10 mg, 100 tabl., kod EAN 5909991274054,
 - Wnioskowane wskazanie:
we wskazaniu: leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona, stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie amifamprydyną w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1)”.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Irlandia

Wnioskodawca:

BioMarin Europe Ltd.
10 Bloomsbury Way
London, WC1A 2SL
Wielka Brytania

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.06.2018 r., znak PLR.4600.37.2018.21.MB (data wpływu do AOTMiT 25.07.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Firdapse (amifamprydine) tabletki, 10 mg, 100 tabl., kod EAN 5909991274054.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.08.2018 r., znak OT.4331.27.2018.AKa_JW.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.37.2018.24.MS z dnia 17.09.2018 przekazano Agencji postanowienie o zawieszeniu postępowania w sprawie objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Firdapse.

Pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.37.2018.25.MS z dnia 02.01.2019 przekazano do Agencji postanowienie o podjęciu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Firdapse.

W dniu 19.12.2018 zostały przekazane Agencji uzupełnienia wnioskodawcy wraz z zaktualizowanymi analizami.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Firdapse (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona, wersja 1.1. ██████████. Warszawa, grudzień 2018
- Analiza kliniczna dla leku Firdapse (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona, wersja 1.1. ██████████. Warszawa, grudzień 2018
- Analiza ekonomiczna dla leku Firdapse (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona, wersja 1.1. ██████████. Warszawa, grudzień 2018
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Firdapse (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona, wersja 1.1. ██████████. Warszawa, grudzień 2018
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Firdapse (amifamprydyna) w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (LEMS), wersja 1.1. ██████████. Warszawa, grudzień 2018.
- Uzupełnienie analiz HTA Firdapse (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona, zgodnie z uwagami AOTMiT.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Firdapse

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Firdapse*, tabletki, 10 mg, 100 tabletek, EAN: 5909991274054.
Kod ATC	N07XX05 Inne leki wpływające na układ nerwowy
Substancja czynna	Amifamprydyna
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (LEMS) ICD-10: G73.1
Dawkowanie	Produkt leczniczy Firdapse stosuje się w dawkach podzielonych, trzy lub cztery razy na dobę. 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. Tabletki należy przyjmować podczas posiłku.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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.

* amifamprydyna [DAP, fosforan 3,4-diaminopirydyny]

Źródło: ChPL Firdapse

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Firdapse (DAP)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 grudnia 2009 r. (nr EU/1/09/601/001), Komisja Europejska Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 grudnia 2014 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 8.08.2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Objawowe leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (ang. Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) u osób dorosłych.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu*	Produkt leczniczy Firdapse znajduje się pod dodatkowym nadzorem (jest intensywniej monitorowany niż inne leki) – na stronie EMA lek oznaczony jest czarnym trójkątem. Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku.

* Firdapse został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Źródło: ChPL Firdapse, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/firdapse-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.12.2018 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Firdapse (amifamprydyna [DAP, fosforan 3,4-diaminopirydyny] nie podlegał wcześniejszej ocenie przez Agencję.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	10 mg, 100 tabl. – [REDACTED] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS), u których przeprowadzono komplet badań diagnostycznych świadczących o przeprowadzeniu diagnostyki różnicowej i dokumentujących rozpoznanie. Rozpoznanie LEMS potwierdza dodatni wynik przeciwciała przeciwko VGCC (kanały wapniowe bramkowane napięciem, ang. <i>voltage-gated calcium channels</i>) lub wykazanie cech LEMS w elektrostymulacyjnej próbie męczliwości pod postacią znamiennego torowania.
Określenie czasu leczenia w programie	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.
Kryteria wyłączenia z programu	1. ciąża i karmienie piersią; 2. nadwrażliwość na fosforan amifamprydyny lub inny składnik preparatu; 3. brak skuteczności leczenia definiowany jako brak złagodzenia objawów klinicznych przy podawaniu prawidłowej dawki amifamprydyny (ocena kliniczna); 4. padaczka; 5. niewyrównana astma oskrzelowa; 6. jednoczesne stosowanie sultoprydu; 7. jednoczesne stosowanie produktów terapeutycznych o wąskim indeksie terapeutycznym lub o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QT; 8. występowanie wrodzonego zespołu QT.
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa wynosi 15 mg na dobę podawana doustnie. Następnie dawkę można zwiększać o 5 mg co 4-5 dni do maksymalnej dawki: 60 mg na dobę. Dawka pojedyncza nie powinna być większa niż 20 mg. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby: a) umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby – zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg na dobę; b) łagodne zaburzenia czynności nerek lub wątroby – 10 mg na dobę (5 mg dwa razy na dobę) Tempo zwiększania dawki powinno być wolniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby – o 5 mg co 7 dni. W wyjątkowych okolicznościach dopuszcza się stosowanie maksymalnej dawki 80 mg na dobę. Zwiększanie dawki z 60 mg do 80 mg na dobę powinno następować o 5 mg co 7 dni.

Badania przy kwalifikacji	<p>Pacjenci z wywiadem objawów LEMS krótszym niż 2 lata (ryzyko charakteru paranowotworowego choroby):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. AIAT; 3. AspAT; 4. ocena obrazowa śródpiersia (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) 5. USG lub TK jamy brzusznej 6. oznaczenie przeciwciał anti-VGCC (lub dodatni wynik potwierdzający rozpoznanie w przeszłości); 7. badanie elektrofizjologiczne (próba męczliwości lub dodatni wynik potwierdzający rozpoznanie w przeszłości); 8. konsultacja ginekologiczna u kobiet; 9. badanie EKG; 10. oznaczenie stężenia kreatyniny. <p>Pacjenci z wywiadem objawów LEMS dłuższym niż 2 lata:</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. morfologia krwi z rozmazem; 12. AIAT; 13. AspAT; 14. oznaczenie przeciwciał anti-VGCC (lub dodatni wynik potwierdzający rozpoznanie w przeszłości) 15. badania elektrofizjologiczne (próba męczliwości lub dodatni wynik potwierdzający rozpoznanie w przeszłości); 16. badanie EKG; 17. oznaczenie stężenia kreatyniny.
Monitorowanie leczenia	<p>Po 3 miesiącach terapii, a następnie raz na 6 miesięcy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. oznaczenie stężenia kreatyniny; 3. AIAT; 4. AspAT; 5. badanie EKG; 6. inne indywidualnie ustalone przez lekarza.
Monitorowanie programu	<ul style="list-style-type: none"> • Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; • 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; • 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.

AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; SMPT – system monitorowania programów terapeutycznych

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie w pełni pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym i dotyczy podawania leku Firdapse (amifamprydyna, [fosforan 3,4-diaminopirydyny (3,4-DAP)]) w objawowym leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (LEMS). Wnioskowany program lekowy „Leczenie amifamprydyną w zespole miastenicznym Lamberta – Eatona (ICD-10: G73.1)” zakłada kwalifikację do programu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem LEMS potwierdzonym dodatnim wynikiem przeciwciała przeciwko VGCC lub wykazaniem cech LEMS w elektrostymulacyjnej próbie męczliwości pod postacią znamiennej torowania.

W ocenie wskazaniami ICD-10: G73.1 obecnie refundowana jest terapia immunoglobulinami w ramach programu lekowego (PL): 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). Do obecnie finansowanego PL kwalifikowani są chorzy z LEMS dopiero, gdy wykazano u nich brak skuteczności lub przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami. Z danych przekazanych przez NFZ pismem z dn. 20.09.2018 wynika, że w 2016 roku immunoglobuliny w tym programie otrzymało tylko 3 pacjentów z LEMS, w 2017 roku tylko 2 pacjentów z LEMS, a w I połowie 2018 roku tylko 1 pacjent z LEMS.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją preparatu Firdapse, będzie on dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskodawca wnioskuję o zakwalifikowanie leku Firdapse do nowej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do założeń wnioskodawcy odnośnie grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka



3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zespół Lamberta-Eatona (LEMS) jest schorzeniem autoimmunologicznym (ICD-10: G73.1). Krążące we krwi chorych przeciwciała, skierowane przeciwko zależnym od potencjału kanałom wapniowym znajdującym się w zakończeniach nerwów ruchowych i przywspółczulnych, są odpowiedzialne za niedostateczne uwalnianie acetylocholino do synapsy nerwowo-mięśniowej.

W 50-60% przypadków LEMS jest związane z występowaniem nowotworu (rak drobnokomórkowy płuca, rzadziej rak sutka, gruczolu krokowego, żołądka i jelita grubego).

Etiologia i patogenezę

Przyczyną LEMS są zaburzenia transmisji nerwowo-mięśniowej o charakterze bloku presynaptycznego. Przeciwciała IgG skierowane przeciw kanałom wapniowym (typu P/Q) zlokalizowanym w części presynaptycznej synapsy blokują je, utrudniając lub uniemożliwiając działanie Ca^{2+} zależnego mechanizmu uwalniania pęcherzyków acetylocholino (Ach) z części presynaptycznej synapsy. Przeciwciała te obecne są w około 85% przypadków LEMS.

Rozpoznanie choroby

Najczulszą metodą w diagnostyce zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej, pozwalającą na odbiór zewnątrzkomórkowych potencjałów pojedynczych włókien mięśniowych jest elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG - *single-fiber electromyography*).

Charakterystyczne cechy elektrofizjologiczne zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona:

- bardzo niska amplituda odpowiedzi na pojedynczy bodziec (zwykle $< 1,0$ mV), co różni ten zespół zarówno od mięśnia zdrowego, jak też miastenicznego,
- spadek amplitudy kolejnych odpowiedzi podczas stymulacji 2–3 Hz, nieróżniący tego zespołu od miastenii;
- wyraźny wzrost amplitudy, czyli torowanie podczas stymulacji wyższymi częstotliwościami 10, 20, 50 Hz oraz po aktywacji ruchem przeciw oporowi lub bodźcem tężcowym. Wzrost ten na ogół jest bardzo znaczny, niekiedy przekraczający o kilkaset procent amplitudę pierwszej odpowiedzi. Najbardziej charakterystycznym objawem jest torowanie potężcowe lub po wysiłku przeciw oporowi. Wykonuje się wówczas stymulację (3, 10 Hz), potem poleca się choremu wykonać maksymalny wysiłek przeciw oporowi i powtarza się stymulację. Występuje wtedy znaczny wzrost amplitudy pojedynczych odpowiedzi i całego zapisu. Na podstawie opisanych zmian można odróżnić LEMS od miastenii.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Obraz kliniczny chorych z LEMS różni się od miastenii tym, że pacjent gorzej się czuje rano niż wieczorem, występuje znaczna przewaga objawów ze strony kończyn dolnych i tułowia, rzadko występują objawy oczne i opuszkowe. Charakterystyczne jest uczucie suchości w jamie ustnej. Odruchy fizjologiczne w kończynach dolnych są zniesione.

Epidemiologia

Zespół Lamberta-Eatona występuje z częstością 1:1 000 000.

Zachorowalność na LEMS (w Holandii) wynosi ok. 0,75 przypadku na milion, a chorobowość ok. 3,5 przypadku na milion.

Aktualne postępowanie medyczne

Aktualnie dostępne terapie nie leczą przyczyny choroby, a jedynie łagodzą jej objawy.

Zalecane postępowanie obejmuje:

- w przypadku współistnienia choroby nowotworowej jej leczenie może złagodzić objawy zespołu miastenicznego,
- leki wspomagające przesyłanie sygnałów nerwowych docierających do mięśni - 3,4-diaminopirydyna i pirydostygmina,
- leki zmniejszające aktywność układu odpornościowego (leki immunosupresyjne) – glikokortykosteroidy (np. prednizolon), azatiopryna i metotreksat,
- terapia immunoglobulinami,
- plazmafereza – odfiltrowanie z krwi przeciwciał wywołujących reakcję autoimmunologiczną.

Główną terapią jest leczenie farmakologiczne, w przypadku chorych ze znacznym osłabieniem siły mięśniowej, nieodpowiadającym na leczenie standardowe, należy stosować wysokie dawki immunoglobulin dożylnych i plazmaferezę. (NHS 2016)

Źródło: Drań-Gzubicka 2015, Emeryk-Szajewska B. 2008; Strugalska-Cynowska H. 2008; Korsak 2014; NHS 2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedź otrzymano od jednego eksperta. Uzyskane dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 5. Liczba pacjentów wg opinii ekspertów

Ekspert	Prof. Jarosław Sławek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Trudna do oszacowania, brak danych epidemiologicznych, schorzenie ultrazadkie.</i>
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	<i>33% nie jest związane z występowaniem nowotworu (rak drobnokomórkowy płuca), którego leczenie jest podstawową metodą postępowania. Zatem, jeśli lek miałby zastosowanie, to u części chorych leczonych z powodu choroby podstawowej tylko czasowo, u 1/3 pewnie stale, ale po wykluczeniu tych, którzy pozytywnie odpowiedzą na inne metody (plazmafereza, IVIg, kortykosteroidy)</i>
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<i>Szacunki własne na podstawie doświadczenia i informacji z innych ośrodków, w podręcznikach neurologii trudno znaleźć bezwzględne dane epidemiologiczne vide ostatnie wydanie Neurologii Meritte'a</i>

IVIg- immunoglobuliny dożylnie (ang. intravenous immunoglobulins)

Źródło: opinia eksperta

Na podstawie otrzymanej opinii od eksperta nie jest możliwe do przeprowadzenia oszacowanie populacji docelowej. Z informacji przedstawionych w tabeli wynika jedynie, że w ok. 1/3 przypadków choroba nie jest związana z obecnością nowotworu i tylko ta grupa pacjentów będzie mogła stale stosować Firdapse, bez uwzględnienia chorych, którzy pozytywnie odpowiedzą na inne metody (plazmafereza, IVIg, kortykosteroidy). Pozostała część chorych, która wymaga przede wszystkim leczenia choroby podstawowej, będzie przyjmować amifamprydynę tylko czasowo.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dostarczone przez NFZ (pismo z dn. 10 września 2018 r., znak: DGL.4450.212.2018 2018.48534.PD) dotyczące liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie wg kodu ICD-10: G73.1 (Zespół Lamberta-Eatona) określone jako rozpoznanie główne lub współistniejące oraz dane dot. liczby chorych leczonych immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67: „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)” wyszczególnionych na podstawie zanonimizowanych ID i podzielonych wg lat, w których byli leczeni.

Z danych otrzymanych od NFZ wynika, że liczba pacjentów, u których postawiono rozpoznanie G73.1 wynosi od 25 do 27 osób, z czego tylko 11% chorych w 2016 roku i 8% w 2017% otrzymało leczenie immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67 (dane za rok 2018 są niepełne).

Należy zauważyć, że liczba pacjentów z rozpoznaniem G73.1 podana przez NFZ jest dwukrotnie niższa od oszacowań wnioskodawcy przeprowadzonych w ramach analizy wpływu na budżet. Wielkość populacji oszacowana przez wnioskodawcę określono na podstawie opinii eksperta oraz danych epidemiologicznych w ramach analizy wpływu na budżet wyniosła 49 osób.

W związku z ograniczoną liczbą danych na temat występowania zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona w Polsce oraz z uwagi na brak możliwości porównania danych wnioskodawcy z opinią eksperta Agencji, nie jest możliwa weryfikacja oszacowań wnioskodawcy.

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem G73.1 (dane NFZ)

Rok realizacji	2015	2016	2017	2018 (styczeń - czerwiec)
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem G73.1	25	27	25	18
Liczba pacjentów z rozpoznaniem G73.1, leczonych w ramach PL B.67*	-	3	2	1

*„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)”

PL – program lekowy, Nd – nie dotyczy, G73.1 – Zespół Lamberta-Eatona

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.01.2019 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji, jednak jedynie dwa dokumenty opracowane przez European Federation of Neurological Societies opisują postępowanie w LEMS. Celem pozostałych wytycznych było określenie zasadności stosowania immunoglobulin w różnych jednostkach chorobowych.

Analicy Agencji uznali za niezasadne przedstawianie jako zaleceń postępowania w LEMS informacji ze strony NHS, określonej w APD wnioskodawcy jako NHS 2016, gdyż mają one charakter poglądowy. Nie uwzględniono również rekomendacji AAN 2012 z uwagi na fakt, że na stronie American Academy of Neurology dokument ten jest uznany za przedawniony¹. W przypadku rekomendacji American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAI 2006) analicy Agencji zidentyfikowali ich aktualizację z 2017 r. Dodatkowo względem rekomendacji opisanych przez wnioskodawcę, odnaleziono rekomendacje EFNS 2011 dot. postępowania w przypadku neurologicznych zespołów paranowotworowych, w tym LEMS.

¹ <https://www.aan.com/Guidelines/Home/GuidelineDetail/527> [data dostępu: 11.01.2019 r.]

Informacje zawarte w wytycznych EFNS wskazują DAP jako podstawową terapię LEMS. Szkołkie wytyczne DH 2012 dotyczące stosowania immunoglobulin podają, że immunoglobuliny można zastosować w przypadku nieskuteczności m.in. DAP. Na stosowanie immunoglobulin w kolejnej linii leczenia wskazują również polskie wytyczne opracowane przez Wojskowy Instytut Medycyny z 2014 r. oraz amerykańskie wytyczne AAAI 2017.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>WIM 2014 (Polska) Konflikt interesów: b.d.</p>	<p><u>Wytyczne dot. leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi</u> Immunoglobuliny powinny być stosowane w LEMS, jeżeli leczenie podstawowe (glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz lecznicza wymiana osocza) jest nieskuteczne lub nie można go zastosować (poziom dowodów i siła zaleceń – 2A). W przypadku chorych ze znacznym osłabieniem siły mięśniowej, nie odpowiadającym na leczenie standardowe, należy stosować wysokie dawki immunoglobulin dożylnych. <i>Poziom dowodów:</i> <i>A – wysoka jakość – dowody oparte na wynikach wystarczająco dużych prospektywnych randomizowanych badań klinicznych</i> <i>Siła zaleceń:</i> <i>2 – zalecenia słabe, korzyści prawdopodobnie przeważają nad efektami niekorzystnymi, ale nie jest to pewne. Korzyści i wady prawie się równoważą</i> <i>Źródło finansowania: Ministerstwo Zdrowia</i></p>
<p>Stanowisko ekspertów 2011 (Polska) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Stanowisko dot. stosowania IVIg w chorobach neurologicznych, w tym LEMS</u> Za stosowaniem immunoglobulin w LEMS przemawiają dowody klasy I. <i>Poziom dowodów:</i> <i>I – Zaprojektowane z odpowiednią mocą statystyczną prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zaślepioną oceną punktów końcowych, przeprowadzone w obrębie reprezentatywnej próby lub zaprojektowany z uwzględnieniem odpowiedniej mocy statystycznej przegląd systematyczny takich badań. Wymagane jest:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>ukrycie kodu randomizacji,</i> • <i>jasna definicja pierwszorzędowych punktów końcowych,</i> • <i>jasno określone kryteria włączenia i wykluczenia,</i> • <i>odpowiednie uwzględnienie przypadków utraty z badania i zamiany schematów leczenia, występujące w liczbie niegenerującej błędu systematycznego,</i> • <i>wyczerpująca prezentacja charakterystyki wyjściowej pacjentów, równomierne rozmieszczenie pacjentów w grupach pod względem ich charakterystyki lub zastosowanie odpowiednich metod statystycznych w celu zneutralizowania różnic.</i> <i>Siła zaleceń: b.d.</i> <i>Źródło finansowania: b.d.</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>AAAI 2017 (Stany Zjednoczone) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dot. stosowania immunoglobulin w różnych chorobach, m.in. w LEMS</u> Stosowanie immunoglobulin w LEMS przynosi prawdopodobnie korzystne efekty (siła zaleceń B, poziom dowodów Ib). IVIg mogą być stosowane w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają lub nie tolerują innego leczenia LEMS. <i>Poziom dowodów:</i> <i>Ib – dowody pochodzące z ≥ 1 RCT</i> <i>Siła zaleceń:</i> <i>B – na podstawie dowodów klasy II (≥ 1 badanie kontrolowane bez randomizacji lub ≥ 1 badanie quasi eksperymentalne innego typu) lub ekstrapolacji dowodów klasy I</i> <i>Źródło finansowania: granty od CSL Behring, Grifols, Shire</i></p>
<p>DH 2012 (Szkocja) Konflikt interesów: b.d.</p>	<p><u>Wytyczne dot. stosowania immunoglobulin, m.in. w LEMS</u> Wytyczne uwzględniają krótkotrwałe (2-5 dni) stosowanie immunoglobulin w LEMS w dawce 2 g/kg masy ciała. Leczenie immunoglobulinami dotyczy chorych z ciężkim osłabieniem mięśni nieodpowiadających na inhibitory cholinoesterazy i 3,4-diaminopirydynę. <i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile zaleceń.</i> <i>Źródło finansowania: b.d.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EFNS 2011* (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dot. postępowania w przypadku neurologicznych zespołów paranowotworowych, w tym LEMS</u></p> <p>Jeśli terapia objawowa (3,4-diaminopirydyna) nie przynosi rezultatów, pacjenci z LEMS powinni być leczeni immunoterapią (steroidy, azatiopryna, plazmafereza, IVIg).</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile zaleceń.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Komisja Europejska</i></p>
<p>EFNS 2010 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: b.d.</p>	<p><u>Wytyczne dot. postępowania w autoimmunologicznych zaburzeniach transmisji nerwowo-mięśniowej, w tym w LEMS</u></p> <p>3,4-diaminopirydyna jest zalecana jako leczenie objawowe, IVIg odznaczają się krótkotrwałą skutecznością w LEMS (zalecenia wynikające z dobrej praktyki).</p> <p>Wyniki małych RCT pokazują, że zarówno 3,4-diaminopirydyna, jak i IVIg wpływają na poprawę wyników związanych z siłą mięśni oraz amplitudę CMAP (poziom dowodów: I).</p> <p>Pierwszą linię leczenia stanowi 3,4-diaminopirydyna. Dodatkowy efekt terapeutyczny można uzyskać poprzez leczenie skojarzone z pirydostygminą. Jeżeli leczenie objawowe jest niewystarczające, powinno się rozpocząć terapię immunosupresyjną, zwykle w postaci skojarzenia prednizonu i azatiopryny. Można stosować również inne leki, tj. cyklosporynę, mykofenolan, jednak dowody odnośnie ich korzystnego wpływu na chorych z LEMS są ograniczone do serii przypadków (poziom dowodów IV) (siła rekomendacji C).</p> <p>W przypadku pacjentów z paranowotworowym LEMS elementem kluczowym jest terapia przeciwnowotworowa. U chorych z SCLC chemioterapia jest leczeniem z wyboru i wywiera dodatkowy efekt immunosupresyjny. W przypadku podejrzenia SCLC, gdy zachodzi konieczność leczenia LEMS, można zastosować kortykosteroidy, należy natomiast wstrzymać się z terapią immunosupresyjną do czasu wykluczenia nowotworu (nie dotyczy chorych z grasiczakiem, ze względu na jego powolny wzrost).</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>I Zaprojektowane z odpowiednią mocą prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zaślepioną oceną punktów końcowych, przeprowadzone w obrębie reprezentatywnej próby lub zaprojektowany z uwzględnieniem odpowiedniej mocy statystycznej przegląd systematyczny takich badań. Wymagane jest:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>ukrycie kodu randomizacji,</i> • <i>jasna definicja pierwszorzędowych punktów końcowych,</i> • <i>jasno określone kryteria włączenia i wykluczenia,</i> • <i>odpowiednie uwzględnienie przypadków utraty z badania i zamiany schematów leczenia, występujące w liczbie niegenerującej błędu systematycznego,</i> • <i>wyczerpująca prezentacja charakterystyki wyjściowej pacjentów, równomierne rozmieszczenie pacjentów w grupach pod względem ich charakterystyki lub zastosowanie odpowiednich metod statystycznych w celu zneutralizowania różnic.</i> <p><i>II Kohortowe badanie prospektywne z dobraną grupą kontrolną przeprowadzone w obrębie reprezentacyjnej próby, z zaślepioną oceną punktów końcowych i spełniające kryteria wyszczególnione powyżej lub RCT przeprowadzone w ramach reprezentacyjnej próby niespełniające jednego z powyżej wyszczególnionych kryteriów.</i></p> <p><i>III Wszystkie pozostałe badania z grupą kontrolną przeprowadzone w obrębie reprezentacyjnej próby, w których ocena punktów końcowych jest niezależna od interwencji.</i></p> <p><i>IV Dowody pochodzące z badań niekontrolowanych, serii lub opisów przypadków, opinii eksperckich.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>C – interwencja prawdopodobnie skuteczna/nieskuteczna/szkodliwa (przynajmniej dwa przekonujące źródła dowodów klasy III).</i></p> <p><i>Zlecenia wynikające z dobrej praktyki – zalecenia oparte o doświadczenia autorów wytycznych, dowody jedynie poziomu IV.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: b.d.</i></p>
<p>AANEM 2009 (Stany Zjednoczone)</p> <p>Konflikt interesów: b.d.</p>	<p><u>Konsensus nt. stosowania IVIg w leczeniu zaburzeń nerwowo-mięśniowych</u></p> <p>Istnieją dowody poziomu I potwierdzające zasadność stosowania IVIg w LEMS.</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p><i>I – dowody na podstawie RCT z zaślepioną oceną punktów końcowych, przeprowadzonych w obrębie reprezentatywnej próby. Konieczna jest obecność następujących elementów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>jasno zdefiniowane pierwszorzędowe punkty końcowe,</i> • <i>jasno zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,</i> • <i>odpowiednie uwzględnienie przypadków utraty z badania i zamiany schematów leczenia,</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>występujące w liczbie niegenerującej błędów systematycznego,</p> <ul style="list-style-type: none"> wyczerpująca prezentacja charakterystyki wyjściowej pacjentów, równomierne rozmieszczenie pacjentów w grupach pod względem ich charakterystyki lub zastosowanie odpowiednich metod statystycznych w celu zneutralizowania różnic. <p>Siła rekomendacji jest równa poziomowi dowodów. Źródło finansowania: Crescent Healthcare</p>

AAAI – American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; DH – Department of Health, NHS Scotland; AANEM – American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; EFNS – European Federation of Neurological Societies; SCLC – ang. *small-cell lung cancer*, rak drobnokomórkowy płuc; WIM – Wojskowy Instytut Medyczny; CMAP – ang. *compound muscle action potential* (złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu); LEMS – ang. Lambert–Eaton myasthenic syndrome (zespół miasteniczny Lamberta-Eatona)

*fragment podręcznika: Gilhus N.E., Barnes M.P., Brainin M. European Handbook of Neurological Management, Volume 1, Wiley-Blackwell 2011, wskazany na stronie European Academy of Neurology jako wytyczne EFNS: <https://www.ean.org/Reference-Center.2699.0.html> [data dostępu: 11.01.2019 r.]

Dodatkowo analitycy Agencji odnaleźli artykuł Prescrire 2011, w którym wskazano, że dowody na skuteczność amifamprydyny w LEMS są ograniczone, a skuteczność inhibitorów cholinoesterazy, jak pirydostygmina jest znikoma. Należy jednak zauważyć, że po dacie publikacji tego artykułu zostało opublikowanych wiele badań dot. stosowania DAP w LEMS.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad analizą otrzymano 1 odpowiedź od eksperta klinicznego.

W opinii eksperta, aktualną praktykę kliniczną w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona stanowią leki immunosupresyjne oraz immunoglobuliny dożyłne (IVIg), natomiast w przypadku LEMS w przebiegu nowotworu – terapia przeciwnowotworowa.

Prof. Sławek wskazał także, że nie ma przeciwwskazań do jednoczesnego stosowania leku Firdapse oraz immunoglobulin, chociaż obie terapie stanowią leczenie objawowe, ale z innym mechanizmem działania. W ciężkiej postaci choroby leczenie powinno obejmować IVIg i/lub plazmaferezę.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. Jarosław Sławek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne (% stosujących je pacjentów)	<p>Leczenie operacyjne i inne raka drobnokomórkowego płuca (zalecane poszukiwanie i leczenie nowotworu u wszystkich chorych).</p> <p>W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w opinii eksperta odsetek ten się nie zmieni.</p>
	<p>Podawanie immunoglobulin we wlewach dożylnych (leczenie objawowe).</p> <p>W opinii eksperta aktualne leczenie może zostać zastąpione przez technologię wnioskowaną w przypadku jej refundacji.</p>
	<p>Kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne jak np. azatiopryna czy rituximab – leczenie bardzo zindywidualizowane (nie podano odsetka osób stosujących wymienione leki).</p> <p>W opinii eksperta odsetek osób leczonych ww. lekami a technologią wnioskowaną powinien być podobny, ale leczenie ocenianym lekiem ma charakter objawowy, poprawia transmisję nerwowo-mięśniową i tym samym samopoczucie chorych.</p>
Technologia najtańsza	Brak wskazania technologii najtańszej z uwagi na brak znajomości cen leków.
Technologia najskuteczniejsza	Brak badań porównawczych.
Stosowane technologie medyczne w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz występowania lub nie współistniejącej choroby nowotworowej	<p>Jw.</p> <p>Dzielenie na 8 postaci [w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz współwystępowania lub nie choroby nowotworowej – przypis analityka] kilku przypadków rocznie w populacji nie ma moim zdaniem sensu, tym bardziej, że każdy przebiega inaczej z łagodnego za chwilę może zrobić się ciężki, podobnie jak to jest w miastenii.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnego na dzień 1 stycznia 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2018, poz. 23) obecnie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu finansowane są:

- a) substancje dostępne w aptece na receptę:
 - azatiopryna,
 - metyloprednizolon,
 - prednizon i prednizolon
 - metotreksat
- b) substancje dostępne w ramach programu lekowego B.67 - leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych:
 - Immunoglobuliny

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Szczegółowe informacje dotyczące kosztów leczenia immunoglobulinami w ramach programów lekowych dostępne są w Aneksie (str. 81)

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja	DDD [mg] (zgodne z WHO)	UCZ [PLN] dla DDD (zakres)	CHB [PLN] dla DDD (zakres)	CD [PLN] dla DDD (zakres)	WLF [PLN] dla DDD (zakres)	PO	WDŚ [PLN] dla DDD (zakres)
Refundacja apteczna							
metyloprednizolon (doustny)	20	0,30-0,41	0,32-0,43	0,40-0,58	0,40-0,50	ryczałt	0,11-0,28
metyloprednizolon (pozajelitowy)	7,5	1,05-5,27	1,10-5,53	1,30-7,39	1,30-7,39	50%/ryczałt	0,06-3,70
prednizon	10	0,45-3,78	0,47-3,97	0,59-4,16	0,59	ryczałt/bezplatny	0,00-4,16
prednizolon	10	0,68-0,97	1,02-42,00	0,88-1,28	0,88	ryczałt	0,11-0,73
azatiopryna	0,15	1,29-1,36	1,36-1,43	1,63-1,85	1,63	ryczałt/bezplatny	0,00-0,54
metotreksat (doustny)	2,5	0,16	0,17	0,19-0,23	0,19	ryczałt/bezplatny	0,01-0,14
metotreksat (pozajelitowy)	2,5	0,52-6,67	0,54-7,01	0,68-8,01	0,62-7,42	ryczałt	0,06-1,39

DDD- zdefiniowana dawka dobową; UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD- cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania, PO – odpłatność pacjenta, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla preparatu Firdapse wskazał BSC. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>BSC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glikokortykosteroidy (metyloprednizolon, prednizon); • leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat); • immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg); • pirydostygmina. 	<p>„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 sierociego i jest uznawana za jedyny lek nakierowany na leczenie chorych z LEMS. Wszelkie pozostałe terapie zalicza się powszechnie jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. <i>best supportive care</i>). 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 wnioskowanym 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”.</p>	<p>Komentarz pod tabelą.</p>

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*)

Komentarz Agencji

Obecnie nie jest refundowana żadna terapia ukierunkowana na leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona, a jedynie terapie łagodzące objawy tej choroby, takie jak leki immunosupresyjne (glikokortykosteroidy, azatiopryna), czy leczenie przetoczeniami immunoglobulin w ramach programu lekowego. Dodatkowo, u chorych tych może być stosowana pirydostygmina (odwracalny inhibitor acetylocholinoesterazy), która nie jest finansowana ze środków publicznych.

Ze względu na fakt, że DAP ma charakter addytywny (z wyjątkiem chorych na LEMS w stanie łagodnym), prawdopodobnie amifamprydyna nie zastąpi terapii aktualnie stosowanej (BSC).

Ekspert Agencji podkreślił, że leczenie pacjentów z LEMS jest bardzo zindywidualizowane, a z uwagi na charakter choroby (choroba ultrazadka) nie ma badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w tej jednostce chorobowej. Niemniej jednak terapia BSC wskazana przez wnioskodawcę pokrywa się z leczeniem wskazanym przez eksperta oraz z wytycznymi klinicznymi.

Immunoglobuliny podawane dożylnie są aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.67: „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)”. Zgodnie z danymi od NFZ, tylko ok. 2-3 pacjentów z LEMS w latach 2016-2017 otrzymywało leczenie w ramach istniejącego PL. Program B.67 zakłada pewne ograniczenia, tj. może być on finansowany jedynie w przypadku LEMS przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania.

Glikokortykosteroidy (np. prednizon, metyloprednizolon) i inne leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat) będące leczeniem wspomagającym w LEMS są aktualnie w Polsce finansowane. Wnioskodawca w ramach BSC uwzględnił także pirydostygminę pomimo że terapia ta nie jest finansowana we wnioskowanym wskazaniu: „Jak wskazują wyniki ankiety eksperckiej jest ona obecnie stosowana u chorych z LEMS wraz z leczeniem immunosupresyjnym i w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zostanie ona zastąpiona przez amifamprydynę. Dlatego uznano, że pirydostygmina stanowi istotny nierefundowany komparator dla amifamprydyny i pomimo braku finansowania w leczeniu chorych z LEMS należy uwzględnić ją w ramach niniejszej analizy”.

Ekspert Agencji wskazał, że wśród pacjentów z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona aktualnie stosuje się immunoglobuliny podawane we wlewach dożylnych, kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne.

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne, w tym dwie polskie, wśród metod leczenia LEMS wymieniają immunoglobuliny. Leczenie IVIg powinno być zaimplementowane w przypadku gdy inne leczenie nie jest skuteczne lub zastosowanie alternatywnej metody leczenia nie jest możliwe. W rekomendacji DH 2012 stosowanie IVIg jest ograniczone jedynie do osób z ciężkim osłabieniem mięśni, nieodpowiadających na inhibitory cholinoesterazy i 3,4-diaminopirydynę. Europejskie wytyczne wskazują natomiast, że w pierwszej linii

leczenia powinno zastosować się terapię objawową 3,4-diaminopirydyną, jeśli terapia ta nie przynosi oczekiwanych rezultatów pacjenci z LEMS w drugiej kolejności powinni otrzymać immunoterapię. W przypadku pacjentów z paranowotworowym LEMS elementem kluczowym jest terapia przeciwnowotworowa.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii fosforanem amifamprydyny w porównaniu z BSC (ang. *best supportive care*), w ramach którego pod uwagę wzięto glikokortykosteroidy (GKS), leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat), immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg) oraz pirydostygminę w populacji dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych zastosowanych w przeglądzie badań pierwotnych wykonanym przez wnioskodawcę. Kryteria zastosowane w przeglądzie opracowań wtórnych są analogiczne pod względem populacji i interwencji, nie odnoszą się natomiast do komparatorów i punktów końcowych – przedstawiono je w rozdziale 3.3.2 AKL wnioskodawcy. Natomiast kryteria zastosowane w pozostałych bazach (m.in. EMA, FDA, rejestry badań klinicznych) zostały opisane w rozdziale 3.4.2.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chore dzieci.	-
Interwencja	Amifamprydyna podawana doustnie w dawce od 15 mg/dobę do maksymalnie 60-80 mg/dobę (dozwolone zwiększanie o 5 mg co 4-5 dni). Uwzględniano następujące aspekty: <ul style="list-style-type: none"> Amifamprydynę należy przyjmować w dawkach podzielonych: 3 lub 4 razy na dobę. Dawka pojedyncza nie powinna być większa niż 20 mg. Do analizy włączano również badania, w których podawano chorym 3,4-diaminopirydynę w formie nieufosforylowanej (substancja czynna leku Firdapse).* Chorzy w badaniach oprócz DAP mogli otrzymywać równolegle inne leki zaliczane do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. <i>best supportive care</i>). 	Inna niż opisana w kryteriach włączenia.	Wyniki badania biorównoważności zasady i fosforanu amifamprydyny omówione w EPAR 2009 wskazują na podobny stopień ekspozycji na aktywną formę leku w przypadku obu form DAP. Jednak wskazano różnice w maksymalnym stężeniu leku (C_{max}) oraz długości czasu, po jakim jest osiągnięte (T_{max}) – fosforan DAP charakteryzuje się wyższym C_{max} i krótszym T_{max} niż zasada. Uznano, że nie wpływa to na różnice w skuteczności, może mieć jednak wpływ na profil bezpieczeństwa poszczególnych form DAP, co znalazło odzwierciedlenie w obniżeniu proponowanej maksymalnej dawki dobowej z 80 mg do 60 mg.
Komparatory	BSC, w ramach którego mogą być stosowane: <ul style="list-style-type: none"> GKS – glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon); leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat); IVIg – immunoglobuliny podawane dożylnie; pirydostygmina (PIR). Dawkowanie zgodnie z zalecanym w	Niezgodny z kryteriami włączenia.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Charakterystyce Produktów Leczniczych. W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory założono możliwość włączania badań z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie. Przewidziano możliwość braku komparatora w przypadku badań jednoramiennych.		
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia (np. kwestionariusz EQ-5D); • ocena zaawansowania objawów choroby (np. skala ilościowej oceny miastonii QMG, skala subiektywnej oceny ogólnych objawów klinicznych choroby SGI); • pomiar amplitudy CMAP (amplituda złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu); • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną; • Badania eksperymentalne typu <i>cross-over</i>**; • Badania jednoramienne dla DAP, w których uczestniczyło ≥ 10 chorych. 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe.	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje pełnotekstowe; • Publikacje w językach polskim i angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście; • Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. 	-

BSC – ang. *best supportive care*, najlepsze leczenie podtrzymujące; CMAP – ang. *compound muscle action potential*; DAP – amifamprydyna; EQ-5D – ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions*, Kwestionariusz Oceny Jakości Życia EuroQoL-5D; GKS – glikokortykosteroidy; IgG – immunoglobuliny podawane dożylnie; PIR – pirydostrymina; QMG – ang. *Quantitative Myasthenia Gravis score*; SGI – ang. *Subject Global Impression score*

*Wg EMA 2009 biodostępność 3,4-diaminopirydyny oraz fosforanu 3,4-diaminopirydyny można uznać za podobną.

**Wnioskodawca uznał, że badania typu *cross-over* z udziałem jednej grupy chorych nie stanowią ograniczenia w ocenie skuteczności amifamprydyny, ze względu na krótki okres półtrwania: – ok. 20 do 120 min. wg EMA 2009 i ok. 2,5 godz. wg ChPL Firdapse. Zgodnie z weryfikacją analityków Agencji wg ChPL Firdapse czas ten jest krótszy przy przyjmowaniu leku zgodnie z zaleceniami, tzn. podczas posiłku i wynosi średnio 2,28 godz. i został wyznaczony dla maksymalnej zalecanej dawki pojedynczej tj. 20 mg. Ponadto farmakokinetyka leku zależy od fenotypu acetylacji (aktywności acetylacynowej enzymów biorących udział w metabolizmie amifamprydyny) i dla dawki 20 mg waha się od średnio 1,23 do 2,93 godz.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline via Pubmed, EMBASE via Ovid i Cochrane Library. Przeszukano również odniesienia bibliograficzne publikacji włączonych po selekcji abstraktów. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 1 grudnia 2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych powyżej.

Dodatkowo przeszukano bazy Centre for Reviews and Dissemination (CRD), European database of suspected adverse drug reaction reports (ADRR), rejestry badań klinicznych National Institutes of Health i EU Clinical Trials Register oraz publikacje EMA, FDA, URPL. Wyszukiwanie przeprowadzono 31 listopada 2017 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline via Pubmed, EMBASE via Ovid oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 04.01.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli jedno badanie obserwacyjne Tim 2000, które było dostępne na czas złożenia wniosku mogło zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu opracowań wtórnych odnaleziono dwa przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do AKL – Keogh 2011 oraz Quartel 2010, których wyniki zostały omówione przez wnioskodawcę. Celem przeglądu Keogh 2011 była ocena skuteczności różnych metod leczenia zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (LEMS), natomiast publikacja Quartel 2010 nakierowana była na ocenę skuteczności terapii LEMS amifamprydyną.

Ponadto, do analizy włączono 6 badań eksperymentalnych porównujących DAP z placebo (BSC wg opisu wnioskodawcy):

- 2 badania RCT: LMS-002 (Oh 2016), w którym DAP podawano w postaci fosforanu oraz Sanders 2000, gdzie DAP miał postać zasady;
- 4 badania *cross-over*: Oh 2009, Wirtz 2009, Sanders 1993 i McEvoy 1989.

Do oceny skuteczności praktycznej włączono 3 badania obserwacyjne:

- 1 badanie z grupą kontrolną – Mantegazza 2015;
- 2 badania jednoramienne: Abenroth 2016 i Harms 2012.

Analitycy Agencji zdecydowali o nieprzedstawianiu wyników badania Wirtz 2009 ze względu odmienną niż wnioskowana drogę podania DAP.

W ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono również ChPL Firdapse, dane z bazy ADRReports oraz okresowy raport dot. oceny stosunku korzyści do ryzyka (PBRER – ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*).

Na prośbę analityków Agencji zawartą w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca włączył również badanie Sanders 2018 (DAPPER), opublikowane po dacie złożenia wniosku, oceniające wpływ kilkudniowego przerwania terapii DAP względem ciągłego przyjmowania leku.

Podczas przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, wnioskodawca odnalazł informacje o dwóch trwających badaniach dotyczących terapii DAP w populacji dorosłych chorych z LEMS. W jednym z nich wyodrębniono grupę kontynuujących terapię DAP i grupę otrzymującą placebo w celu oceny efektów po zaprzestaniu stosowania DAP. Wg analityków Agencji może być to badanie DAPPER lub badanie NCT02970162 w rejestrze clinicaltrials.gov, którego wyniki zostały tam opublikowane 24 grudnia 2018 r. Drugie badanie zostało zaprojektowane, aby udostępnić terapię DAP pacjentom w Stanach Zjednoczonych do czasu dopuszczenia DAP do obrotu. Analitycy Agencji zidentyfikowali w rejestrze clinicaltrials.gov 8 badań odpowiadających tej charakterystyce, do których wciąż mogą zgłaszać się pacjenci: NCT02189720, NCT03062631, NCT01765140, NCT00994916, NCT01825395, NCT02012933, NCT00704925, NCT02090725. Ponadto odnaleźli dwa zamknięte badanie tego typu: NCT01373333, NCT01378546. Dla żadnego z nich nie przedstawiono w rejestrze wyników. Dodatkowo analitycy Agencji odnaleźli wciąż rekrutujące jednoramienne badanie NCT00872950 oraz zakończone badanie RCT NCT00004832 przeprowadzone względem placebo (możliwe równoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych), którego wyników jednak nie opublikowano w rejestrze.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania eksperymentalne

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>DAPPER (Sanders 2018, NCT01511978) <u>Źródło finansowania:</u> Jacobus Pharmaceutical Co. Inc.</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie fazy II, typ <i>withdrawal study</i>*</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja badana:</u> DAP (zasada) podawany doustnie w dawce ustalonej przed włączeniem pacjenta do badania (zakres od 30 do 100 mg/dobę).</p> <p>Grupa 1: dawkę stopniowo zmniejszano aż do zaprzestania podawania DAP Grupa 2: stałe dawkowanie DAP <u>Komparator:</u> Placebo (PLC) <u>Leczenie wspomagające:</u> Pacjenci przyjmowali dodatkowo zgodnie ze schematem sprzed włączenia do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pirydostyginę (20/32, 62,5%); • pirydostyginę + leki immunomodulujące/immunosupresyjne (6/32, 18,75%); • leki immunomodulujące/immunosupresyjne (5/32, 15,63%). <p>1 pacjent (3,13%) nie przyjmował leczenia wspomagającego. <u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • etap wstępny (DAP w dawce sprzed badania): 2 dni; • etap randomizowany badania: maks. 3,5 dnia; • etap przywrócenia dawki początkowej: 0,5 dnia (maks. 2 dni); • etap dalszej obserwacji chorych: 1 mies. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat; • ambulatoryjne podawanie DAP, z możliwością przeprowadzenia samodzielnie lub z pomocą testu 3TUG; • potwierdzone przez niezależnego neurologa rozpoznanie LEMS na podstawie dokumentacji medycznej, tj. przeciwciał VGCC oraz testów elektromiograficznych; • stosowanie DAP (Jacobus Pharmaceutical) przez \geq 3 mies.; • stosowanie DAP w postaci minimum 3 dawek/dobę, przy pojedynczej dawce \geq 10 mg, dawkowanie łącznie \leq 100 mg/dobę; • gotowość oczekiwania 15-30 minut na jednoznaczne doświadczenie poprawy po podaniu pierwszej porannej dawki DAP (w przypadku chorych leżących, to kryterium nie wyklucza udziału w badaniu); • stałe dawki innych leków przyjmowanych z uwagi na objawy LEMS przez \geq 3 mies.; • stałe dawki innych leków (na receptę lub bez recepty) przez \geq 1 mies.; • gotowość na przerwanie terapii DAP poprzez zmniejszanie dawek przez 3 dni oraz dodatkowe 16 godz. całkowicie bez terapii DAP; • biegła znajomość języka angielskiego; • zgoda na stosowanie antykoncepcji w kontaktach heteroseksualnych do co najmniej 2 tygodni od zakończenia badania; • podpisanie zgody na udział w badaniu. <p>Początkowo do randomizowanego etapu badania włączano pacjentów, którzy uzyskali \geq 30% poprawę wyniku testu 3TUG po pierwszej dawce DAP przez dwa kolejne poranki. Kryterium to obniżono do \geq 27% poprawy ze względu na ograniczoną liczbę uczestników oraz w celu uniknięcia wykluczania pacjentów reagujących na leczenie. Następnie zmodyfikowano kryterium tak, aby uwzględnić potencjalny kumulacyjny efekt DAP w ciągu dnia.</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • procentowa zmiana wyniku testu 3TUG wykonanego po ostatniej dawce interwencji badanej względem średniej dwóch pomiarów wykonanych o tej samej porze w początkowej fazie badania; <p>Drugorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik w skali W-SAS oceniającej ogólną siłę pacjenta (ostatni pomiar w fazie zaślepienia); <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana amplitudy CMAP mierzonej na końcu zaślepienia fazy badania względem fazy początkowej (pomiar dokonywano w obrębie mięśni, które w początkowej fazie wykazały najlepszą odpowiedź); • zmiana wyniku w skali LEFS (koniec zaślepienia fazy vs. początek badania); • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia przeciwciałami monoklonalnymi (tj. rytuksymab) w czasie ostatnich 6 miesięcy; • stany istotne klinicznie lub niedostatecznie kontrolowane, które w opinii personelu badania mogą stanowić nieakceptowalne ryzyko dla chorych w badaniu; • niewydolność oddechowa wymagająca intubacji podczas stosowania DAP; • stosowanie innych niż DAP leków badanych w czasie ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania; • ciąża lub laktacja; • obecne stosowanie innych aminopirydyn lub guanidyny; • brak wystarczającej odpowiedzi na DAP we wstępnym etapie badania (w celu wykrycia skutków odstawienia terapii DAP). <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa 1: 18 Grupa 2: 14</p>	
<p>LMS-002 (Oh 2016, NCT01377922) <u>Źródło finansowania:</u> Biomarin Pharmaceuticals Inc oraz Catalyst Pharmaceuticals Inc</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe podwójnie zaślepienie badanie fazy III, typ <i>withdrawal study*</i> Hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja badana:</u> DAP (fosforan) podawany doustnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faza I – open label (≥ 91 dni**): 15-80 mg/doba w 3-4 dawkach podzielonych (maks. dawka jednorazowa – 20 mg); • Faza II – podwójnie zaślepienie (7 dni): grupa 1: dawkowanie jak w fazie I (≥ 30 mg/doba) grupa 2: redukcja dawkowania do zaprzestania podawania leku (placebo) • Faza III – podwójnie zaślepienie (7 dni): grupa 1: dawkowania jak w fazie I i II grupa 2: placebo <p><u>Komparator:</u> Placebo (PLC) podawany grupie 2 w fazie II i III w ilości odpowiadającej dawkowaniu DAP w fazie I (w przypadku redukcji dawkowania DAP, podawano odpowiednią liczbę tabletek PLC, aby zachować zaślepienie). <u>Leczenie wspomagające:</u> W przypadku wszystkich pacjentów możliwe było otrzymywanie leczenia wspomagającego w stabilnej dawce (dopuszczano inhibitory cholinesterazy i niektóre doustne leki immunosupresyjne).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • potwierdzona diagnoza LEMS; • udokumentowane nabyte (charakterystyczne) osłabienie mięśni proksymalnych; • spełnienie co najmniej 1 kryterium: potencjał czynnościowy mięśni zwiększony ≥ 2-krotnie po maksymalnym skurczu badanego mięśnia, lub pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał VGCC typu anti-P/Q; • wynik w skali QMG wynoszący ≥ 5 (uprzednio nieleczeni chorzy); • wartość wskaźnika FVC ≥ 80% wartości referencyjnej (chorzy otrzymujący DAP podczas badania przesiewowego) lub ≥ 60% (chorzy nieotrzymujący DAP podczas badania przesiewowego); • prawidłowe funkcjonowanie układu oddechowego; • prawidłowy odruch polykania, definiowany jako zdolność do przełknięcia 4 uncji (około 120 ml) wody bez kaszlu lub zachłyśnięcia; • ukończona terapia przeciwnowotworowa w czasie ≥ 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • w przypadku otrzymywania przez chorego aktywnych 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku w skali QMG – dzień 14. (koniec III fazy) względem początku II fazy badania; • zmiana wyniku w skali SGI – dzień 14. względem początku II fazy badania; <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku w skali CGI-I – dzień 14. względem początku II fazy badania; • zmiana wyniku testu T25FW – dzień 14. względem początku II fazy badania; <p>Trzeciorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wartości amplitudy CMAP – pomiar w mięśniach odwodźciciela małego palca dłoni po pojedynczej stymulacji nerwu łokciowego. <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane; • ocena parametrów biochemicznych; • ocena parametrów życiowych; • elektrokardiogram.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p data-bbox="320 248 687 450" style="background-color: yellow; color: black;">[REDACTED]</p> <p data-bbox="320 461 687 584">Badanie obejmuje również trwającą do 2 lat IV fazę open label, stanowiącą długoterminową ocenę bezpieczeństwa, której wyniki nie zostały dotychczas opublikowane.</p> <p data-bbox="320 595 555 629"><u>Okres obserwacji:</u> 14 dni</p>	<p data-bbox="767 248 1062 371">inhibitorów cholinesterazy wymagana jest stabilna dawka przez ≥ 7 dni przed rozpoczęciem badań przesiewowych;</p> <ul data-bbox="719 383 1078 875" style="list-style-type: none"> • w przypadku otrzymywania przez chorego dozwolonych doustnych leków immunosupresyjnych wymagana jest stabilna dawka przez ≥ 90 dni przed rozpoczęciem badań przesiewowych; • negatywny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym; • wyrażenie zgody na stosowanie dwóch niezależnych metod antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym; • otrzymywanie DAP w dawce co najmniej 30 mg/dobę w I fazie badania (kryterium włączenia do II fazy) <p data-bbox="719 887 919 909"><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul data-bbox="719 920 1078 2020" style="list-style-type: none"> • występowanie w przeszłości padaczki lub jej napadu; • stwierdzone przerzuty nowotworowe do mózgu; • stosowanie famprydyny (4-aminopirydyny) i jakiegokolwiek formy DAP innej niż zalecana, podczas badania; • stosowanie leków obniżających próg padaczkowy w czasie 7 dni lub długości 5 okresów półtrwania tych leków; • stosowanie leków, które hamują funkcje połączeń nerwowo-mięśniowych w czasie 7 dni lub długości 5 okresów półtrwania tych leków; • stosowanie IVIg, plazmaferezy (lecnicza wymiana osocza) lub immunoadsorbpcji w czasie 90 dni przed rozpoczęciem badania; • stosowanie chlorowodoru guanidyny w czasie 7 dni przed rozpoczęciem badania; • stosowanie rytuksymabu w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania; • alergia na substancje zawierające pirydyny lub pochodne DAP; • stosowanie jakiegokolwiek innego badanego produktu w czasie 30 dni przed rozpoczęciem badania; • stosowanie terapii, która wydłuża odstęp QT/QTc w czasie 7 dni lub długości 5 okresów półtrwania tych leków przed rozpoczęciem badania; • terapia sultoprydem w czasie 7 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>dni przed rozpoczęciem badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowości w obrazie EKG; • arytmia serca w wywiadzie; • dodatkowe czynniki ryzyka torsade de pointes w wywiadzie; • karmienie piersią lub ciąża lub planowane zajście w ciążę, w dowolnym momencie badania; • spodziewana terapia przeciwnowotworowa w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia badania; • objawy ciężkiej niewydolności nerek lub niewydolność nerek w wywiadzie; • stan zdrowia chorego, który może uniemożliwić prawidłowe stosowanie badanego leku lub dalszy udział w badaniu chorego; • niekontrolowana astma. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Faza I: N = 54 (53 pacjentów przyjęło ≥ 1 dawkę leku)</p> <p>Faza II i III: Grupa I – N = 16 Grupa II – N = 22</p>	
<p>Sanders 2000 <u>Źródło finansowania:</u> granty United States Public Health Service i National Institutes of Health, DAP zapewniony przez Jacobus Pharmaceutical Co. Inc.</p>	<p>Randomizowane, zaślepienie, jednoosrodkowe badanie z grupą kontrolną</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja badana:</u> DAP^s w dawce 20 mg, 3x dziennie, podawany doustnie</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo (PLC) w postaci laktozy podawane 3x dziennie</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> Brak informacji o możliwości stosowania dodatkowego leczenia w trakcie fazy zaślepienia badania.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 dni</p> <p>Po zakończeniu zaślepienia fazy badania, większość pacjentów została włączona do fazy open label. Przed jej rozpoczęciem podawanie DAP zostało przerwane na 24 godz., a następnie zastosowano schemat 10 mg lub 20 mg 3x dziennie, który później dostosowywano do uzyskania optymalnych rezultatów. W tej fazie możliwe było leczenie skojarzone z pirydostyginą.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek > 18 lat; • rozpoznanie LEMS potwierdzone badaniami elektrofizjologicznymi (występowanie osłabienia proksymalnych mięśni kończyn) oraz danymi elektromiograficznymi charakterystycznymi dla LEMS: mała amplituda CMAP, która ulega zmniejszeniu wskutek stymulacji nerwu przy użyciu niskiej częstotliwości i wzrasta ≥ 2x po maksymalnym skurczu badanego mięśnia; • zakończona diagnostyka w kierunku nowotworu oraz w przypadku potwierdzenia rozpoznania, zakończona terapia przeciwnowotworowa; • zdolność do uczestnictwa w badaniu oraz przeprowadzenia wszystkich testów w trakcie badania; • osłabienie mięśni w trakcie badań przesiewowych; • wynik w skali QMG ≥ 5; • wyrażenie zgody na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym w czasie otrzymywania DAP. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku w skali QMG względem początku badania; <p>Drugorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wartości amplitudy CMAP, wywołanej stymulacją nerwu – pomiar dla mięśni: odwodziela małego palca dłoni i odwodziela krótkiego kciuka jednej dłoni oraz mięśnia prostownika krótkiego palców jednej stopy, <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa – ocena wyników badań krwi, czynności endokrynnej, EEG, EKG, kwestionariusz objawów.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • arytmia serca w wywiadzie bądź potwierdzona badaniem EKG; • napady epilepsji potwierdzone badaniem elektroencefalograficznym (EEG); • choroby wątroby, nerek lub choroby hematologiczne lub nieprawidłowości w badaniach przesiewowych krwi świadczące o tych chorobach. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa 1 (DAP): 12 Grupa 2 (PLC): 14</p>	
<p>Oh 2009 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.; DAP zapewniony przez Jacobus Pharmaceutical Co. Inc.</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, jednoosrodkowe badanie typu cross-over Hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja badana:</u> DAP^s podawany doustnie – dawkę zwiększano od 30 mg/dobę do maks. 75 mg/dobę w przypadku 3-dniowego okresu leczenia i od 15 mg/dobę do maks. 80 mg/dobę w przypadku 8-dniowego okresu leczenia. <u>Komparator:</u> Placebo (PLC) w postaci laktozy podawane w ilości odpowiadającej dawce DAP. <u>Okres leczenia:</u> 8 dni + 8 dni (3 chorych) 3 dni + 3 dni (4 chorych) <u>Leczenie wspomagające:</u> 2 (25,0%) chorych otrzymywało prednizon, 4 (50,0%) chorych pirydostygmine, 2 (25,0%) chlorowodorek guanidyny przed rozpoczęciem badania. 2 pacjentów (25,0%) nie stosowało BSC. W przypadku stosowania doustnych leków immunomodulujących, terapia była kontynuowana w czasie trwania badania. Terapia pirydostygmine i chlorowodorkiem guanidyny była przerywana na czas pomiarów początkowych, nie podano informacji o możliwości kontynuacji terapii w okresie późniejszym. 4 pacjentów kontynuowało terapię DAP w długoterminowym badaniu open-label.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność LEMS potwierdzona występowaniem osłabienia mięśni, zmniejszeniem bądź całkowitym brakiem odruchów, wzrostem o ponad 60% amplitudy CMAP po krótkim wysiłku bądź po stymulacji nerwu o częstotliwości 50 Hz przez 1 sek. w ramach elektrostymulacyjnej próby nużliwości (RNS). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d. <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa 1 (DAP – PLC): 4 Grupa 2 (PLC – DAP): 3 Dodatkowo w badaniu wzięły udział 1 pacjent znajdujący się w stanie pełnej stabilnej remisji, który został potraktowany jako kontrola.</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku w skali subiektywnej oceny objawów SS względem początku badania/fazy placebo; • zmiana wyniku w skali QMG względem początku badania/fazy placebo; • zmiana stopnia klasyfikacji LEMS (na podstawie oceny MRC dla mięśni obręczy biodrowej) względem początku badania/fazy placebo; • zmiana wyniku MRC dla 22 mięśni względem początku badania/fazy placebo; • zmiana amplitudy CMAP mierzona w mięśniu odwodziciela małego palca dłoni w spoczynku i po 30 s skurczu (po stymulacji o częstotliwości 3 Hz)
<p>Sanders 1993 <u>Źródło finansowania:</u> granty General Clinical Research Center, National Center for Research Resources, United States Public Health Service,</p>	<p>Podwójnie zaślepienie^s badanie typu cross-over. Brak danych na temat randomizacji pacjentów. Hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja badana:</u> DAP^s podawany doustnie – dawkowanie: 15-50 mg/dobę (dane z długookresowej fazy badania dla pacjentów z LEMS i miastenią). Przed fazą podwójnie zaślepienia wszyscy pacjenci otrzymywali DAP we wzrastającej dawce w celu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie LEMS lub miastenii; • pacjentów z LEMS i nowotworem poddawano leczeniu przeciwnowotworowemu przed włączeniem do badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciąża; • Pacjenci, u których występują drgawki, choroby serca, nerek 	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena za pomocą kwestionariusza QMG; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
National Institutes of Health	<p>ustanowienia dawki optymalnej.</p> <p>Część pacjentów przyjmowała nikotynamid w celu wywołania działań niepożądanych podobnych do DAP, co miało utrzymać zaślepienie.</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo (PLC)</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 1 tydzień + 1 tydzień</p> <p>Po zakończeniu badania pacjenci mogli kontynuować terapię DAP, jeśli uzyskali poprawę > 3 punktów w skali QMG lub w wyjątkowych okolicznościach w przypadku jedynie objawowej poprawy. Jeśli wcześniej nie przyjmowali pirydostygminy, była ona dołączana w tej fazie. Dawka DAP była ponownie optymalizowana.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> Brak dokładnych danych, z opisu wynika, że część pacjentów stosowało pirydostygminę.</p>	<p>lub wątroby.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> LEMS: 10 Miastenia: 8</p>	
<p>McEvoy 1989</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Muscular Dystrophy Association, National Institutes of Health</p>	<p>Randomizowane, zaślepienie^s, jednoosódkowe badanie typu cross-over</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja badana:</u> DAP^s podawany doustnie – dawkowanie: Faza open-label (8 dni): stopniowe zwiększanie dawki maksymalnie do 100 mg/dobę (4 x 25 mg/dobę) Faza podwójnie zaślepienia: do 100 mg/dobę (4 x 25 mg/dobę) – zgodnie z publikacją McEvoy 1989 dawkowanie wyniosło 100 mg/dobę u 10 pacjentów, 60 mg/dobę u jednego chorego i 40 mg/dobę u jednego chorego.</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo (PLC)</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 3 dni + 3 dni</p> <p>Po zakończeniu badania kontynuowano obserwację pacjentów w celu dokonania długoterminowej oceny stosowania DAP.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> Przed włączeniem do badania 2/12 pacjentów przyjmowało azatioprynę, 4/12 prednizon, 4/12 – guanidynę, 3/12 leczono plazmaferezą, nie ma informacji o ewentualnej kontynuacji tych terapii w trakcie trwania badania. Stosowanie inhibitorów acetylocholinoesterazy (10/12 pacjentów) zostało przerwane ≥ 4 dni przed rozpoczęciem badania. W długoterminowej fazie otwartej badania 4 (25,0%) chorych zaczęło otrzymywać pirydostygminę.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obecność LEMS potwierdzona w badaniach elektrofizjologicznych: dekrement amplitudy CMAP > 10% podczas powtarzalnej stymulacji o częstotliwości 2 Hz i wzrost amplitudy CMAP > 200% w wyniku 10 s wysiłku w dwóch różnych zespołach nerwowo-mięśniowych, bez potwierdzonych innych chorób neurologicznych lub związanych z układem mięśniowym; stabilne lub postępujące osłabienie mięśni (ocena siły mięśni co najmniej 20 pkt w skali zaburzeń neurologicznych[#] NDS). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 12</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena objawów w skali zaburzeń neurologicznych (NDS); amplituda CMAP (pomiar wykonywano dla mięśni, które wykazywały największy wzrost amplitudy CMAP mierzonej po skurczu w badaniu początkowym) – po powtarzalnej stymulacji o częstotliwości 2 Hz oraz po wysiłku; pomiar izometryczny siły mięśni: obustronnych mięśni zginających staw łokciowy, mięśni zginających staw nadgarstkowy[^], mięśni prostujących staw kolanowy, mięśni zginających grzbietowo stopę w stawach skokowych, ocena funkcjonowania układu autonomicznego

3TUG – ang. *triple timed up-and-go walking test*, test oceniający funkcję mięśni proksymalnych; CGI-I – ang. *Clinical Global Impression of Improvement*, skala służąca do oceny zmiany stanu chorego przez badacza; CMAP – ang. *compound muscle action potential*, złożony mięśniowy potencjał czynnościowy; FVC – ang. *forced vital capacity*, natężona pojemność życiowa; IVIg – dożylnie immunoglobuliny; LEMS – ang. *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona; LEFS – ang. *Lower Extremity Functional Scale*, skala służąca ocenie funkcjonowania pacjentów ze schorzeniami układu kostno-mięśniowego kończyn dolnych; MRC – ang. *Medical Research*

Council; NDS – ang. *neurologic disability score*, skala służąca ocenie zaburzeń neurologicznych; QMG – ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*, skala służąca do oceny nasilenia objawów miastenicznych; RNS – ang. *repetitive nerve stimulation*, elektrostymulacyjna próba nożliwości; SGI – ang. *subject global impression*, skala służąca do oceny skuteczności leczenia przez chorego; SS – ang. *subjective symptom score*, skala służąca do oceny nasilenia objawów podmiotowych; T25FW – ang. *Timed 25-foot Walk test*, test służący do oceny mobilności i sprawności nóg pacjenta; VGCC – ang. *Voltage-gated Calcium Channels*, kanały wapniowe zależne od potencjału; W-SAS – ang. *weakness self-assessment scale*, skala do samooceny zmiany ogólnej siły mięśniowej

*badanie oceniające wpływ odstawienia leku

**w przypadku pacjentów przyjmujących DAP w formie zasady lub fosforanu przed włączeniem do badania, wymagano by okres spędzony w fazie open-label badania wynosił ≥ 7 dni

[§]prawdopodobnie w formie zasady. W przypadku badań, w których DAP zapewniała firma Jacobus Pharmaceutical Co. Inc. można uznać to za pewne, gdyż firma ta w wielu źródłach wymieniana jest jako odpowiedzialna za program *compassionate use* (darmowy dostęp do leku niezarejestrowanego na danym rynku) z użyciem wolnej zasady 3,4-diaminopirydyny w Stanach Zjednoczonych.

#skala oceniająca m.in. siłę 25 grup mięśni (ocenie poddaje się mięśnie zarówno lewej, jak i prawej strony ciała), z których każdej można przypisać następującą ocenę: 0 – deficyt nie występuje, 1 – łagodne osłabienie mięśni, 2 – umiarkowane osłabienie mięśni, 3 – poważne osłabienie mięśni, 4 – brak ruchu

[^]w publikacji nie podano, który staw nadgarstkowy badano

[§]brak informacji kogo dotyczyło zaślepienie

W poniższej tabeli przedstawiono opis oraz sposób interpretacji wyników skal i kwestionariuszy wykorzystanych w wyżej opisanych badaniach.

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach eksperymentalnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Skala	Opis	Kierunek zmian
3TUG	Ang. <i>triple timed up-and-go walking test</i> , modyfikacja zwalidowanego testu Timed Up-and-Go Test, służąca ocenie stanu funkcjonalnego mięśni proksymalnych. Polega na wstaniu z 18-calowego krzesła o prostym oparciu, przejściu 10 stóp i powrotu do krzesła, aby na nim usiąść. Obejmuje 3 powtórzenia (bez odpoczynku między seriami). Dla każdej serii mierzy się czas jej wykonania, a wynikiem jest średni czas dla 3 serii.	Niższy wynik oznacza poprawę.
CGI-I	Ang. <i>Clinical Global Impression of Improvement</i> , skala służąca do oceny zmiany stanu chorego przez badacza w zakresie od 1 do 7, gdzie 1 oznacza znaczącą poprawę, 7 – znaczące pogorszenie.	Niższy wynik oznacza większą poprawę stanu zdrowia chorego w ocenie badacza.
Klasyfikacja LEMS	Ocenę stopnia zaawansowania choroby określa się na podstawie oceny MRC dla mięśni obręczy biodrowej. Skala obejmuje oceny: 5 – brak objawów (stopień 0); 4 – łagodny stopień zaawansowania choroby (I); 3 – umiarkowany stopień zaawansowania choroby (II); 0-2 – choroba bardzo zaawansowana (III).	Im wyższa klasa, tym wyższy stopień zaawansowania choroby.
LEFS	Ang. <i>Lower Extremity Functional Scale</i> , kwestionariusz służący ocenie funkcjonowania pacjentów ze schorzeniami kończyn dolnych. Składa się z 20 domen dotyczących wykonywania codziennych czynności, każda oceniana od 0 (ekstremalnie trudności) do 4 (brak trudności).	Wyższy wynik oznacza poprawę. Zmiana o 9 punktów została w badaniu DAPPER uznana za klinicznie istotną.
MRC	Ang. <i>Medical Research Council</i> , skala służąca do oceny siły 22 partii mięśni: mięśnie karku – zginacz i prostownik, mięśnie rąk – mięśnie naramienne, biceps, triceps, prostownik i zginacz nadgarstka, mięśnie nóg: mięśnie biodrowo-łędźwiowe, mięsień czworogłowy uda, tylne mięśnie uda, mięśnie piszczelowe przednie, mięśnie brzuchate. Dla dodatniego lub ujemnego wyniku wartość 0,33 była odpowiednio dodawana lub odejmowana.	Wyższy wynik oznacza poprawę. Prawidłowy wynik całkowity dla zdrowego chorego wynosi 110.
NDS	Ang. <i>neurologic disability score</i> , skala służąca ocenie zaburzeń neurologicznych. Polega na ocenie siły mięśni oraz odruchów mięśni lewej i prawej strony ciała. Siłę mięśni ocenia się w obrębie 25 mięśni w 5-punktowej skali (wynik 0: pełna sprawność, 1: łagodne osłabienie, 2: umiarkowane osłabienie, 3: osłabienie o ciężkim nasileniu, 4: brak ruchu). Odruchy mierzy się w obrębie 5 mięśni (biceps, triceps, mięsień ramiennopromieniowy, mięśnie kolana oraz kostki) w 3-punktowej skali (wynik 0: prawidłowe odruchy, 1: ograniczone odruchy, 2: brak odruchów). Wynik stanowi sumę wyników otrzymanych w zakresie oceny siły mięśni i odruchów.	Niższy wynik oznacza poprawę.
QMG	Ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis</i> , skala służąca do oceny nasilenia objawów miastenicznych. Składa się z 13 domen dotyczących typowych objawów miastonii, które ocenia się od 0 (brak osłabienia) do 3 punktów (osłabienie o ciężkim nasileniu). Sumaryczny wynik (0-39 punktów) służy do ilościowej oceny siły mięśni. Zgodnie z abstraktem konferencyjnym Jarrett 2017 wykazano istotną statystycznie odwrotną korelację między wynikiem skali QMG a wynikiem kwestionariusza EQ-5D-5L (współczynnik korelacji $R = -0,322$ (95% CI: -0,408; -0,230), $p < 0,0001$). Korelację stwierdzono dla 9 domen skali QMG.	Niższy wynik oznacza poprawę (większą siłę mięśni). W badaniu Sanders 2000 za istotną klinicznie poprawę uznano zmianę wyniku o ≥ 2 punkty. Zgodnie z publikacją Barohn 1998, aby zmianę uznać za istotną klinicznie powinna ona wynosić $> 2,6$ punktów.

SIGI	Ang. <i>subject global impression</i> , skala służąca do oceny skuteczności leczenia przez chorego w zakresie od 1 do 7, gdzie 1 oznacza fatalną ocenę efektów terapeutycznych, 4 – częściową satysfakcję z leczenia, 7 – zachwyty.	Wyższy wynik oznacza większą satysfakcję z leczenia.
SS	Ang. <i>subjective symptom score</i> , skala służąca do oceny nasilenia objawów podmiotowych w 3 obszarach: ogólna męczliwość, trudności z chodzeniem, suchość jamy ustnej. Każdy obszar ocenia się w 4-punktowej skali, gdzie wynik równy 3 oznacza ciężkie nasilenie, 2: umiarkowane nasilenie, 1: łagodne nasilenie, 0: brak objawów.	Niższy wynik oznacza poprawę.
T25FW	Ang. <i>Timed 25-foot Walk test</i> , test służący do oceny mobilności i sprawności nóg pacjenta. Test wykonywano dwukrotnie w odstępach co najmniej 5 minut. Wynik obliczano jako średnią prędkość (stopy/min) 2 wykonanych pomiarów.	Wyższy wynik oznacza poprawę.
W-SAS	Ang. <i>weakness self-assessment scale</i> . 7-stopniowa skala stworzona przez sponsora badania DAPPER (Jacobus Pharmaceutical Co. Inc.) służąca samooценie zmiany ogólnej siły mięśniowej. Wyniki przyjmują wartości od -3 (znaczne osłabienie siły) do +3 (znaczne wzmocnienie). Oceny dokonywano 3 razy dziennie.	Wyższy wynik oznacza większą poprawę.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania eksperymentalne

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań eksperymentalnych z grupą kontrolną oraz badań typu cross-over uwzględnionych w AKL w skali Jadada oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka występowania błędów systematycznych. W poniższej tabeli przedstawiono zweryfikowaną przez analityków Agencji ocenę ryzyka błędów wg narzędzia Cochrane.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędów w badaniach eksperymentalnych wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	DAPPER*	LMS-002	Sanders 2000	Oh 2009	Sanders 1993	McEvoy 1989
Metoda randomizacji	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane	Niskie**
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Nieznane	Niskie***	Niskie^	Nieznane	Nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane	Nieznane	Nieznane
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane
Niekompletne dane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Inne czynniki	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

*W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono oceny ryzyka błędów wg Cochrane dla badania DAPPER

**Nieznane wg oceny wnioskodawcy. W publikacji McEvoy 1989 podano jednak informację, że randomizacji dokonano przy pomocy tablicy liczb losowych. Ocena Agencji jest spójna z oceną w przeglądzie Cochrane Keogh 2011.

***Nieznane wg wnioskodawcy i autorów przeglądu Keogh 2011, jednak w publikacji podano informację, że za proces randomizacji odpowiadała apteka szpitalna ośrodka, w którym przeprowadzono badanie, co zgodnie z kryteriami Cochrane spełnia wymaganie niskiego ryzyka błędów

^Nieznane wg oceny wnioskodawcy. Jednak w publikacji Oh 2009 podano informację, że randomizacji dokonywał farmaceuta zaangażowany w badanie. Ocena Agencji jest spójna z oceną w przeglądzie Cochrane Keogh 2011.s

Wnioskodawca uznał, że ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia we włączonych badaniach cross-over (Oh 2009, Sanders 2009, McEvoy 1989) jest niskie z uwagi na krótki okres półtrwania DAP. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

W skali Jadada badania zostały ocenione przez wnioskodawcę w następujący sposób: DAPPER – 5/5 pkt, LMS-002 – 4/5 pkt z uwagi na brak dokładnego opisu randomizacji, Oh 2009 – również 4/5 pkt (brak opisu metody zaślepienia), Sanders 2000 – 5/5 pkt, Sanders 1993 – 2/5 pkt (brak opisu utraty chorych z badania, sposobu randomizacji oraz sposobu zaślepienia), McEvoy 1989 – 3/5 pkt (brak opisu sposobu randomizacji i zaślepienia). Analitycy Agencji nie zgadzają się z oceną wnioskodawcy w przypadku badania McEvoy 1989, któremu przyznają 4/5 punktów (w publikacji znajduje się opis sposobu randomizacji).

Badania obserwacyjne

Badanie Mantegazza 2015 zostało ocenione w AKL wnioskodawcy w skali NOS, służącej ocenie badań kohortowych. W zakresie doboru próby przyznano dwie gwiazdki, dla porównywalności – jedną gwiazdkę, a dla domeny „punkt końcowy” – dwie gwiazdki.

Badania Abenroth 2016 i Harms 2012 oceniono w skali NICE dla badań jednoramiennych. W obu przypadkach przyznano 5/8 pkt. W przypadku obu badań w opisie badania nie odnaleziono stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno oraz nie przedstawiono wyników w podziale na podgrupy chorych. Ponadto w badaniu Abenroth 2016 nie podano informacji o liczbie ośrodków, a w badaniu Harms 2012 nie sprecyzowano kryteriów włączenia i wykluczenia.

Opracowania wtórne

Jakość opracowań wtórnych włączonych do analizy wnioskodawcy została oceniona wg skali AMSTAR. Wykorzystany przez wnioskodawcę kwestionariusz jest nieaktualny, z tego względu analitycy Agencji przeprowadzili własną ocenę z użyciem kwestionariusza AMSTAR 2.

Ogólna ocena jakości przeglądów dokonana przez analityków Agencji jest zgodna z oceną wnioskodawcy – Qartel 2010 jest przeglądem niskiej jakości, w którym przede wszystkim zidentyfikowano brak opisu metodyki przeprowadzenia przeglądu, natomiast jakość przeglądu Keogh 2011 jest umiarkowana (m in. brak listy wykluczonych badań).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- brak dokładnych danych dot. długości okresu obserwacji w badaniach obserwacyjnych Mantegazza 2015, Harms 2012 oraz Abenroth 2016;
- wysoki odsetek utraty chorych w badaniu LMS-002 – 25,9% w etapie I (*open label*) i w przedłużonej otwartej fazie badania McEvoy 1989 (25,0%). Wysokie procentowe wartości są skutkiem niskiej liczebności chorych w badaniach, która natomiast związana jest z faktem, że LEMS jest chorobą rzadką;
- brak informacji na temat dawkowania DAP w badaniu obserwacyjnym Abenroth 2016;
- stosowana przez pacjentów dawka DAP w badaniu McEvoy 1989 osiągała 100 mg/dziennie, co przekracza maksymalną dawkę wg ChPL Firdapse (w AKL wnioskodawcy wskazano, że maksymalną dawkę jest 80 mg/dobę, jednak ChPL Firdapse podaje 60 mg/dobę).

Komentarz analityków Agencji:

W badaniu McEvoy 1989 stosowaną formą leku była prawdopodobnie zasada. W EPAR 2009 podano, że przyczyną zmiany maksymalnej wskazanej dawki leku z proponowanych 80 mg/dobę do 60/mg dobę były możliwe różnice w bezpieczeństwie DAP w formie zasady i fosforanu wynikające z różnic w profilach farmakokinetycznych obu form DAP, co zostało opisane szerzej w poniższym rozdziale.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w badaniu DAPPER kryterium włączenia do zaślepionej fazy badania było wystąpienie wystarczającej odpowiedzi na leczenie DAP we wstępnej fazie *open label*, co zostało uzasadnione metodologią badania – badanie typu *withdrawal* (konieczność uzyskania skuteczności leku w celu wykazania negatywnych efektów odstawienia). Zdaniem analityków Agencji analizowanie wyników badania przeprowadzonego w ramach wybranej populacji, odpowiadającej na leczenie może prowadzić do przeszacowania efektów leczenia DAP w przypadku całej populacji chorych z LEMS;
- populacja pacjentów włączonych do badania Harms 2012 mogła być niereprezentacyjna względem całkowitej populacji chorych z LEMS z uwagi na wyższy niż opisywany przez dostępne dane epidemiologiczne odsetek pacjentów ze współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi, z których część może dawać objawy podobne do LEMS, co może prowadzić do zaniżenia oceny skuteczności DAP.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- ograniczenie możliwości wnioskowania w zakresie niektórych punktów końcowych ze względu na włączenie badań typu cross-over, dla których zdecydowano o nieobliczaniu statystycznych różnic między grupami uzasadniając to zależnością grup;

- większość wyników dotyczy krótkich okresów obserwacji (1 – 14 dni), co wnioskodawca uznał za szczególnie istotne w przypadku oceny bezpieczeństwa. Wskazano, że w celu poszerzenia możliwości oceny w dłuższym horyzoncie czasowym uwzględniono wszystkie dostępne dane z przedłużonych etapów poszczególnych badań oraz z badań jednoramiennych;
- różnice w charakterystyce pacjentów w poszczególnych badaniach, zwłaszcza w zakresie odsetka pacjentów z chorobą nowotworową. W badaniach LMS-002 i Sanders 2000 nie uczestniczyli chorzy z paranowotworowym LEMS, natomiast w pozostałych badaniach odsetek osób z chorobą nowotworową w wywiadzie wynosił od 3% do ok. 60%. W badaniach Sanders 1993 i Abenroth 2016 nie było możliwe określenie tego odsetka chorych;
- wnioskodawca wskazał, że większość chorych w badaniach LMS-002, Mantegazza 2015, Oh 2009, Abenroth 2016 oraz Harms 2012 otrzymywało oprócz DAP – leczenie wspomagające, tj. PIR, kortykosteroidy, IVIg czy leki immunosupresyjne. W badaniach Wirtz 2009, Sanders 2000, Sanders 1993 i McEvoy 1989 podano informację o stosowaniu PIR u części chorych. Powyższe informacje świadczą o tym, iż leki inne niż DAP stanowią wyłącznie terapię dodaną/wspomagającą.

Komentarz analityków Agencji:

Włączone badania eksperymentalne stanowią porównanie z placebo, co zdaniem analityków Agencji jest podstawowym ograniczeniem przedłożonej przez wnioskodawcę AKL, której celem było określenie skuteczności i bezpieczeństwa DAP względem BSC, określonego jako pirydostygmina (PIR), leki immunomodulujące i immunosupresyjne, w tym glikokortykosteroidy. W przypadku większości badań dostępne są informacje o stosowaniu lub możliwości stosowania leczenia wspomagającego w postaci ww. leków w trakcie trwania badania, jednak są one niepełne. Stosowanie BSC możliwe było zarówno w grupach DAP, jak i PLC, co sprawia, że porównywane interwencje to: DAP + BSC vs. PLC + BSC. Dzięki temu jednak włączone badania (zwłaszcza badanie DAPPER, w przypadku którego wiadomo, że 96,87% pacjentów przyjmowało BSC) – stanowią porównanie interwencji, które w rzeczywistości stanowią alternatywne postępowanie wśród pacjentów z LEMS,

- W badaniu Mantegazza 2015 nie notowano w uzyskanych wynikach istotnych statystycznie różnic między grupami DAP a BSC. Natomiast w badaniach eksperymentalnych różnice te stwierdzano. Prawdopodobnie mogło to wynikać ze stanu zdrowia włączanych chorych. Badanie Mantegazza 2015 polegało na analizie danych z rejestru, w którym nie podano stopnia nasilenia objawów w poszczególnych grupach. Można przypuszczać, iż grupy chorych otrzymujących leczenie bardziej nakierowane na redukcję objawów LEMS, tj. DAP, 3,4-DAP, mogły obejmować chorych z silniejszym nasileniem objawów, co bezpośrednio wpłynęło na nieuzyskanie różnic między grupami. Na podstawie dostępnych danych z badania niemożliwa była ocena stanu chorych przed momentu rozpoczęcia leczenia co znacząco obniża jakość danych z tego badania, a wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.
- Większość badań włączonych do niniejszej analizy została przeprowadzona przy zastosowaniu DAP w formie zasady, nie zaś fosforanu, który stanowi substancję czynną wnioskowanego produktu leczniczego. Wg EPAR 2009 biodostępność obu form DAP można uznać za podobną.

Komentarz analityków Agencji:

W dokumencie EPAR 2009 wskazano również, że różnice w profilach farmakokinetycznych zasady i fosforanu DAP (różnica w czasie, po którym jest osiągane maksymalne stężenie leku w osoczu i różnica w stężeniu maksymalnym), chociaż pozostają bez wpływu na całkowitą ekspozycję na lek, mogą znaleźć swoje odzwierciedlenie w różnicach w bezpieczeństwie stosowania obu substancji. Na prośbę analityków Agencji, wnioskodawca przeanalizował dostępne na ten temat dane w rozdziale 4 AKL. Z uwagi na różnice w charakterystyce badań, w których stosowano poszczególne terapie możliwości porównania profilu bezpieczeństwa obu substancji są ograniczone. Na podstawie badania Mantegazza 2015, w którym wyróżniono zarówno grupę stosującą DAP w formie zasady, jak i grupę przyjmującą fosforan, stwierdzono brak IS różnic w ocenie niewydolności serca na podstawie badań EKG między dwiema formami DAP.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach przeprowadzonego weryfikacyjnego wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych analitycy Agencji odnaleźli jedno badanie obserwacyjne Tim 2000, które nie zostało włączone do przeglądu wnioskodawcy. Wyniki tego badania zostały opisane w rozdziale 4.2.2.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania eksperymentalne

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę zostało włączonych 7 badań eksperymentalnych dotyczących porównawczej oceny skuteczności amifamprydyny (DAP) i placebo, nie zaś jak wskazano w AKL wnioskodawcy – porównania DAP względem BSC. W niniejszej AWA uwzględniono 6 badań – badanie Wirtz 2009 zostało wykluczone przez analityków Agencji z uwagi na drogę podania DAP niezgodną z drogą podania wnioskowanego produktu. Dane dotyczące stosowania BSC w postaci pirydostygminy, leków immunomodulujących i immunosupresyjnych, w tym glikokortykosteroidów jako leczenia wspomagającego w trakcie trwania badania dostępne są dla 2 z 6 badań (DAPPER, LMS-002). W badaniu, w którym szczegółowo opisano charakterystykę pacjentów i metodykę – DAPPER, odsetek pacjentów stosujących BSC wyniósł 96,87%.

Publikacje do badań McEvoy 1989 i Oh 2009 nie pozwalają na stwierdzenie, czy terapię wspomagającą kontynuowano w trakcie podawania DAP. W przypadku badania Oh 2009 prawdopodobnie kontynuowano terapię prednizonem (2/8, 25% pacjentów), jednak nie jest jasne czy stosowano też inne leki przyjmowane przed rozpoczęciem badania. Z informacji podanych w publikacji Sanders 1993 wynika, że część z 10 pacjentów z LEMS przyjmowało pirydostygminę w fazie zaślepionej.

W większości badań eksperymentalnych dawka DAP była dostosowywana indywidualnie. Tylko dla trzech badań znany jest rzeczywisty zakres dawek DAP przyjmowanych przez pacjentów w zaślepionej fazie badania – DAPPER: 30-100 mg/dobę, Sanders 2000: 60 mg/dobę oraz McEvoy 1989: 40-100 mg/dobę.

Poniżej przedstawiono wyniki zaślepionych etapów badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy. Wyniki faz open-label poprzedzających fazy zaślepienie oraz następujących po zakończeniu etapów zaślepionych zostaną omówione w kolejnej części rozdziału. Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Jakość życia

W odnalezionych badaniach eksperymentalnych nie oceniano jakości życia chorych.

Pozostałe punkty końcowe

Punkty końcowe oceniane w badaniach eksperymentalnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy dotyczyły stopnia nasilenia objawów i zaawansowania choroby za pomocą następujących testów: 3TUG, LEFS, MRC, NDS, QMG, SS, T25FW, W-SAS oraz pomiarów amplitudy CMAP i izometrycznej siły mięśni, a także oceny skuteczności leczenia: CGI-I i SGI. W poniższych tabelach przedstawiono wyniki poszczególnych badań włączonych do AKL, z podziałem na zmienne ciągłe i dyskretne. Analitycy Agencji przedstawili wyniki zgodnie z definicją punktów końcowych określoną w publikacjach do poszczególnych badań, tzn. jeśli punkt końcowy został zdefiniowany jako zmiana względem początku badania w poniższych tabelach zamieszczono jedynie wynik początkowy oraz zmianę, natomiast jeśli w badaniu definicja odpowiadała ocenie końcowego wyniku w tabeli podano wynik początkowy i wynik końcowy, odstąpiono natomiast od obliczania ich różnicy. W przypadku badań cross-over: Oh 2009, Sanders 1993 i McEvoy 1989 wnioskodawca zrezygnował z obliczania statystycznych różnic między grupami uzasadniając to zależnością grup (poszczególne chorey znajdują się zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej) oraz brakiem danych jednostkowych. Zgodnie z założoną w AKL metodologią w niniejszej AWA porzeczono na prezentacji wyników i wniosków autorów publikacji. Nie uwzględniono zatem wyników podanych w AKL wnioskodawcy, które nie zostały odnalezione w odpowiednich źródłach.

Tabela 15. Wyniki skuteczności wg badań eksperymentalnych – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Badanie/ populacja	Obs. [dni]	DAP			PLC			MD (95% CI); wartość p
			N	Wynik początkowy średnia ± SD	Zmiana/wynik końcowy* średnia ± SD	N	Wynik początkowy średnia ± SD	Zmiana/wynik końcowy* średnia ± SD	
Zmiana wyniku w skali QMG	LMS-002 – ITT	14	16	6,4 ± 3,22	0,3 ± 2,60***	20	5,6 ± 3,99	2,2 ± 2,93***	-1,7 (-3,4; 0,0); p=0,0452 [§]
	LMS-002 – PP		6**	6,5 ± 3,34	-0,7 ± b.d.	20	5,9 ± 4,12	2,3 ± b.d.	-3,0 ^a (-4,7; -0,9); p=0,0048
	Sanders 2000	6	12	8,5 (7,3 – 17,0) [#]	-2,0 (-3,0 – 0,0) [#]	14	12,3 (9,0 – 13,5) [#]	0,25 (-1,0 – 1,0) [#]	p=0,01 [#]
	Oh 2009	3-8	11	13,0 ± b.d./13,4 ± b.d. [®]	-2,36 ± 2,25	6	13,0 ± b.d.	0,40 ± 1,14	-2,76 (b.d.); p=0,0223 [®]
	Sanders 1993	7	10	b.d.	b.d.	10	b.d.	b.d.	p<0,01 [*]
Zmiana amplitudy CMAP [mV]	LMS-002 – ITT	14	16	5,7 ± 3,72	b.d.	20	6,5 ± 3,26	b.d.	b.d. (-1,0; 1,6); NS
	Sanders 2000	6	12	1,5 (0,6 – 2,6) [#]	1,3 (0,5 – 2,5)	14	1,3 (0,8 – 2,2) [#]	-0,1 (-0,1 – 0,1) [#]	p<<0,001 [#]
	Oh 2009	3-8	11	3,1 ± b.d./2,4 ± b.d. [®]	1,79 ± 2,05	6	3,1 ± b.d.	-0,90 ± 1,78	b.d. p=0,0246 [®]
	DAPPER	3,5	14	b.d.	3,4 ± b.d. ^{^^}	18	b.d.	2,3 ± b.d. ^{^^}	1,1 (b.d.) ^{^^}
Zmiana amplitudy CMAP [%]	DAPPER	3,5	14	b.d.	-9,5 ± b.d. ^{^^}	18	b.d.	-42,1 ± b.d. ^{^^}	32,6 (b.d.) ^{^^}
Spoczynkowa amplituda CMAP – mięśnie ramion [mV]	McEvoy 1989	3	12	2,9 ± 1,39 /5,0 ± 1,73 ^{##}	5,1 ± 3,12	12	2,9 ± 1,39 /5,0 ± 1,73 ^{##}	2,8 ± 2,08	b.d.; p<0,005
Spoczynkowa amplituda CMAP – mięśnie nóg [mV]	McEvoy 1989	3	12	1,6 ± 1,39/ 3,1 ± 2,08 ^{##}	3,2 ± 2,42	12	1,6 ± 1,39/ 3,1 ± 2,08 ^{##}	1,8 ± 1,39	b.d. p<0,010
Amplituda CMAP po 10 s skurczu mięśnia – mięśnie ramion [mV]	McEvoy 1989	3	12	7,7 ± 1,73/ 10,4 ± 3,12 ^{##}	9,6 ± 2,77	12	7,7 ± 1,73/ 10,4 ± 3,12 ^{##}	7,6 ± 2,42	b.d.
Amplituda CMAP po 10 s skurczu mięśnia – mięśnie nóg [mV]	McEvoy 1989	3	12	3,2 ± 2,77/ 5,8 ± 3,81 ^{##}	4,9 ± 3,12	12	3,2 ± 2,77/ 5,8 ± 3,81 ^{##}	3,4 ± 2,42	b.d.
Dekrement miasteczny – mięśnie ramion [%]	McEvoy 1989	3	12	26,7 ± 8,31/ 21,7 ± 6,58 ^{##}	21,6 ± 7,62	12	26,7 ± 8,31/ 21,7 ± 6,58 ^{##}	28,6 ± 10,39	b.d.
Dekrement miasteczny – mięśnie nóg [%]	McEvoy 1989	3	12	22,9 ± 7,97/ 20,2 ± 7,62 ^{##}	20,4 ± 9,01	12	22,9 ± 7,97/ 20,2 ± 7,62 ^{##}	25,8 ± 7,97	b.d.

Punkt końcowy	Badanie/populacja	Obs. [dni]	DAP			PLC			MD (95% CI); wartość p
			N	Wynik początkowy średnia ± SD	Zmiana/wynik końcowy* średnia ± SD	N	Wynik początkowy średnia ± SD	Zmiana/wynik końcowy* średnia ± SD	
Zmiana wyniku w skali SGI	LMS-002 – ITT	14	16	5,6 ± 1,26	-0,7 ± 1,82***	20	5,9 ± 1,22	-2,7 ± 2,29***	1,7 (0,7; 3,0); p=0,0028 [§]
	LMS-002 – PP		6**	4,9 ± 0,99	0,2 ± b.d.&	20	5,6 ± 1,26	-2,6 ± b.d.&	b.d. (0,9; 3,4); p=0,0019
Zmiana wyniku w skali CGI-I	LMS-002 – ITT	14	16	2,6 ± 0,63	3,6 ± 1,5*	20	2,5 ± 0,98	4,8 ± 1,45*	-1,1 (-2,1; -0,1) p=0,0267*
	LMS-002 – PP		6**	2,7 ± 0,67	2,8 ± 0,92*	20	2,6 ± 1,03	4,7 ± 1,58*	b.d. (-3,0; -0,7) p=0,0024*
Wynik w skali NDS	McEvoy 1989	3	12	b.d.	22,22 ± 17,53 [^]	12	b.d.	34,44 ± 17,49 [^]	b.d.; p<0,05 [^]
Zmiana wyniku w skali SS	Oh 2009	3-8	13	5 ± b.d./5,8 ± b.d. [@]	-0,69 ± 0,86	7	5 ± b.d.	0,50 ± 0,84	b.d.; p=0,0112 [@]
Zmiana stopnia klasyfikacji LEMS	Oh 2009	3-8	13	1,3 ± b.d./1,5 ± b.d. [@]	-0,85 ± 0,69	7	1,3 ± b.d.	0,33 ± 0,52	b.d.; p=0,0017 [@]
Zmiana wyniku w skali MRC	Oh 2009	3-8	13	103,55 ± b.d./102,77 ± b.d. [@]	1,23 ± 1,00	7	103,55 ± b.d.	-0,12 ± 0,50	b.d.; p=0,0062 [@]
Zmiana wyniku testu T25FW	LMS-002-ITT	14	16	254 ± 126	-1,46 ± 52,5	20	255 ± 111	-10,4 ± 53,1	b.d. (-26,8; 43,8). NS
Izometryczna siła mięśni ramion [%]	McEvoy 1989	3	12	b.d.	83,69 ± 21,41 [^]	12	b.d.	71,58 ± 16,84 [^]	b.d. p<0,005 [^]
Izometryczna siła mięśni nóg [%]	McEvoy 1989	3	12	b.d.	67,73 ± 22,93 [^]	12	b.d.	47,01 ± 17,60 [^]	b.d. p<0,001 [^]
Zmiana wyniku w skali LEFS względem wartości początkowych [pkt]	DAPPER	3,5	14	b.d.	-1,5 ± b.d. ^{^^}	18	b.d.	-27 ± b.d. ^{^^}	25,5 (b.d.) ^{^^}

CGI-I – ang. *Clinical Global Impression of Improvement*, skala służąca do oceny zmiany stanu chorego przez badacza; CMAP – ang. *compound muscle action potential*; DAP – amifamprydyna; PLC – placebo; b.d. – brak danych; ITT – ang. *intention to treat*; LEFS – ang. *Lower Extremity Functional Scale*, kwestionariusz służący ocenie funkcjonowania pacjentów ze schorzeniami kończyn dolnych; LEMS – ang. *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*; MRC – ang. *Medical Research Council*, skala służąca do oceny siły 22 partii mięśni; NDS – ang. *neurologic disability score*, skala służąca ocenie zaburzeń neurologicznych; obs. – okres obserwacji; PP – *per protocol*; QMG – ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*, skala służąca do oceny nasilenia objawów miastenicznych; SD – (ang. *standard deviation*) odchylenie standardowe; SGI – ang. *subject global impression*, skala służąca do oceny skuteczności leczenia przez chorego; SS – ang. *subjective symptom score*, skala służąca do oceny nasilenia objawów podmiotowych; T25FW – ang. *Timed 25-foot Walk test*, test służący do oceny mobilności i sprawności nóg pacjenta

*dane dotyczą wyników końcowych, nie zaś zmiany względem wartości początkowej. W przypadku punktu końcowego: zmiana wyniku w skali CGI-I ocenianego w badaniu LMS-002, opis wyników w publikacji Oh 2016 nie pozwala na jednoznaczną interpretację czy podane MD dotyczą zmiany względem początku badania czy wyników końcowych, jednak predefiniowanym punktem była zmiana względem początku badania.

**u 10 chorych z grupy DAP ocena per protocol nie była możliwa ze względu na odstępstwo od protokołu – interwencję podano na noc przed wykonaniem pomiarów, nie zaś 45 minut przed pomiarami

***na podstawie danych ze strony clinicaltrials.gov. Jako liczbę pacjentów w ramieniu PLC podano 21 osób.

§wyniki pochodzące z publikacji Oh 2016. W analizie pierwszorzędowych punktów końcowych wykorzystano metodę MMRM (ang. *mixed-effect models repeated measures*). Wg obliczeń analityków Agencji:

- zmiana wyniku w skali QMG: MD = -1,9 (95% CI: -3,73; -0,07); p=0,042;
- zmiana wyniku w skali SGI: MD=2 (95% CI: 0,62; 3,38); p=0,004;

#W badaniu Sanders 2000 wyn ki przedstawiono w postaci mediany (rozstęp ćwiartkowy) i różnicy median. W AKL podano również wartości MD (prawdopodobnie z błędnym znakiem), analitycy Agencji odstąpili od przedstawiania tych wyników.

^{##}Wyniki początkowe podano dla momentu włączenia do badania i dla momentu przyjmowania maksymalnej tolerowanej dawki DAP w fazie opel-label poprzedzającej fazę zaślepioną badania. SD dla wyników początkowych obliczone przez analityków Agencji. MD dla różnicy między wynikami końcowymi.

[@]W badaniu cross-over Oh 2009 oceniano zmianę poszczególnych parametrów po zastosowaniu DAP względem wyniku początkowego oraz względem wyniku po stosowaniu PLC. Dla zmiany w ramieniu PLC otrzymano 7 pomiarów, natomiast dla zmiany w ramieniu DAP – 13. Jako wynik początkowy w ramieniu DAP podano zatem dwie wartości dla każdego parametru – z początku badania i po zastosowaniu placebo.

[&]Zarówno w publikacji Oh 2016, jak i w AKL wnioskodawcy podano wartość 3,0. Analitycy Agencji uznali jednak, że w publikacji Oh 2016 odnoszono się do wartości bezwzględnej, dlatego w niniejszej AWA uwzględniono znak „-”.

[^]Ocenie poddano wartość końcową. Dane dla wyników końcowych pochodzą z AKL wnioskodawcy i zostały prawdopodobnie odczytane z wykresu. W przypadku MD w publikacji McEvoy 1989 nie podano wartości, wskazano jedynie wartość p dla odpowiednich porównań.

^{^^}wyniki w postaci mediany, różnicy median.

W publikacji Oh 2016 dodatkowo podano, że uzyskano również IS różnicę na korzyść DAP w ocenie zmiany wyniku skali QMG dla domen dot. mięśni ramion i nóg, które uznano za kluczowe w przypadku pacjentów z LEMS, ze względu na możliwość oceny stopnia osłabienia mięśni proksymalnych. Autorzy publikacji wskazali, że w populacji PP różnica między zmianą wyniku testu T25FW również była nieistotna statystycznie, jak również zmiana amplitudy CMAP w obrębie tej populacji.

Tabela 16. Wyniki skuteczności wg badań eksperymentalnych – zmienne dyskretne

Punkt końcowy	Badanie/ populacja	Obs. [dni]	DAP		PLC		OR (95% CI); wartość p*	RD (95% CI); wartość p*	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)			
Istotna klinicznie progresa choroby (wzrost o ≥ 3 pkt w skali QMG)	LMS-002 – ITT	14	16	2 (12,5)	21	8 (38,1)	0,23 (0,04; 1,30) p=0,097	-0,26 (-0,52; 0,01) p=0,057	-
Istotne zmniejszenie nasilenia objawów (redukcja o ≥ 2 pkt w skali QMG)	Sanders 2000	6	12	7 (58,3)	14	0 (0,0)	17,30 (3,15; 95,15); p=0,001	0,58 (0,30; 0,87); p<0,001	2 (2; 4)
Satysfakcja z leczenia na podstawie wyn ku w skali SGI (4–7 pkt)	LMS-002 – ITT	14	16	12 (75,0)	21	9 (42,9)	4,00 (0,96; 16,61) p=0,056	0,32 (0,02; 0,62) p=0,036	4 (2; 50)
Poprawa spoczynkowej amplitudy CMAP o 100% względem wartości początkowej	Sanders 2000	6	12	5 (41,7)	14	0 (0,0)	13,19 (1,94; 89,82); p=0,008	0,42 (0,13; 0,70); p=0,004	3 (2; 8)
Poprawa spoczynkowej amplitudy CMAP o $\geq 30\%$ względem wartości początkowej	Oh 2009	3-8	11**	8 (72,7)	6	1 (16,7)	b.d. p=0,0269		
Odpowiedź na leczenie – brak zmian	Sanders 2000	6	12	3 (25,0)	14	9 (64,3)	0,19 (0,03; 1,02) p=0,052	-0,39 (-0,74; -0,04) p=0,028	3 (2; 25)
Odpowiedź na leczenie – poprawa				9 (75,0)		4 (28,6)	7,50 (1,31; 43,03) p=0,024	0,46 (0,12; 0,80) p=0,008	3 (2; 9)
Odpowiedź na leczenie – pogorszenie				0 (0,0)		1 (7,1)	0,16 (0,003; 7,96) p=0,355	-0,07 (-0,26; 0,11) p=0,448	-
Istotne klinicznie nasilenie objawów choroby (pogorszenie >30% wyn ku testu 3TUG)	DAPPER	3,5	14	0 (0,0)	18	13 (72,2)	0,06 (0,01; 0,22); p<0,001	-0,72 (-0,95; -0,50) p<0,001	2 (2; 3)*
Brak zmian lub poprawa wyniku testu 3TUG				14 (100,0)		5 (27,8)	71,18 (3,59; 1413,31); p=0,0052	0,72 (0,50; 0,95); p<0,001*	2 (1; 2)*
Znaczne osłabienie siły (-3 w skali W-SAS)				1 (7,1)		10 (55,6)	0,06 (0,01; 0,58); p=0,015	-0,48 (-0,75; -0,22); p<0,001	3 (2; 5)

Punkt końcowy	Badanie/ populacja	Obs. [dni]	DAP		PLC		OR (95% CI); wartość p*	RD (95% CI); wartość p*	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)			
Umiarkowane osłabienie siły (-2 w skali W-SAS)				1 (7,1)		6 (33,3)	0,15 (0,02; 1,47) p=0,104	-0,26 (-0,52; -0,01) p=0,045	4 (2; 175)*
Niewielkie osłabienie siły (-1 w skali W-SAS)				1 (7,1)		1 (5,6)	1,31 (0,07; 22,93) p=0,854	0,02 (-0,16; 0,19); p=0,856	-
Brak zmian w skali W-SAS				9 (64,3)		1 (5,6)	30,60 (3,09; 303,39); p=0,004	0,59 (0,31; 0,86) p<0,001	2 (2; 4)
Niewielkie wzmocnienie (+1 w skali W-SAS)				1 (7,1)		0 (0,0)	9,83 (0,19; 511,13) p=0,257	0,07 (-0,10; 0,24) p=0,405	-
Umiarkowane wzmocnienie (+2 w skali W-SAS)				1 (7,1)		0 (0,0)	9,83 (0,19; 511,13) p=0,257	0,07 (-0,10; 0,24) p=0,405	-
Znaczne wzmocnienie (+3 w skali W-SAS)				0 (0,0)		0 (0,0)	b.d.	0,00 (-0,12; 0,12) p=1,0	-

3TUG – ang. *triple timed up-and-go walking test*, ocena stanu funkcjonalnego mięśni proksymalnych; CMAP – ang. *compound muscle action potential*; QMG – ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*, skala służąca do oceny nasilenia objawów miastenicznych; SGI – ang. *subject global impression*, skala służąca do oceny skuteczności leczenia przez chorego; W-SAS – ang. *weakness self-assessment scale*, skala do samooceny zmiany ogólnej siły mięśniowej;

*obliczenia analityków Agencji

**W badaniu cross-over Oh 2009 oceniano zmianę poszczególnych parametrów po zastosowaniu DAP względem wyniku początkowego oraz względem wyniku po stosowaniu PLC. Dla zmiany w ramieniu PLC otrzymano w zależności od parametru 6-7 pomiarów, natomiast dla zmiany w ramieniu DAP – 11-13 pomiarów.

Zgodnie z informacjami z publikacji Sanders 2018, w badaniu DAPPER konieczne było przywrócenie terapii DAP w wyjściowej dawce (zgodnie z protokołem badania) w przypadku 7/18 (38,9%) chorych w grupie, w której odstawiono DAP. Takie okoliczności wystąpiły również u 2/14 (14,3%) pacjentów z grupy przyjmującej DAP. Wg autorów publikacji analiza wyników testu 3TUG przeprowadzonego rano przed pierwszą dawką leku wykazała, że pacjenci z grupy PLC, u których nie zaszła konieczność przywrócenia leczenia DAP w dawce sprzed badania, na koniec okresu obserwacji nie uzyskiwali słabszych wyników niż w okresie przyjmowania normalnej dawki DAP.

W badaniu Sanders 1993 7/10 (70,0%) chorych z LEMS uzyskało poprawę w skali QMG o > 3 pkt. (spadek wyniku). Wg autorów publikacji dodanie do terapii pirydostygminy spowodowało większą poprawę w zakresie nasilenia objawów LEMS i pozwoliło na zmniejszenie dawki DAP.

IS różnice na korzyść wnioskowanej interwencji względem placebo uzyskano w przypadku następujących punktów końcowych:

- a) oceny w skali QMG (ocena nasilenia objawów miastenicznych) we wszystkich badaniach, w których oceniano ten punkt końcowy (4), w tym w ramach punktów końcowych:
 - a. zmiana wyniku w skali QMG względem początku badania (początku badania i wyniku podczas przyjmowania PLC w badaniu Oh 2009): LMS-002 (populacja ITT) MD=-1,7 (95% CI: -3,4; 0,0), p=0,0452; LMS-002 (populacja PP) MD=-3,0 (95% CI: -4,7; -0,9), p=0,0048; Sanders 2000 p=0,01; Oh 2009: MD=-2,76 (95% CI: b.d.), p=0,0223;
 - b. wynik w skali QMG po zastosowaniu interwencji: Sanders 1993 – p < 0,01;
 - c. istotne zmniejszenie nasilenia objawów (redukcja o ≥2 pkt w skali QMG): Sanders 2000: ponad 17-krotnie wyższa szansa istotnej redukcji objawów w grupie DAP – OR=17,30 (95% CI: 3,15; 95,15), p=0,001, RD=0,58 (95% CI: 0,30; 0,87), p<0,001;
- b) amplitudy CMAP (ocena zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej) w 3 z 5 badań, w których oceniano punkty końcowe związane z tym parametrem:

- a. zmiana amplitudy CMAP [mV] względem początku badania (początku badania i wyniku podczas przyjmowania PLC w badaniu Oh 2009) – Sanders 2000 $p < 0,001$; Oh 2009: $p = 0,0246$;
 - b. spoczynkowa amplituda CMAP [mV] po zastosowaniu interwencji mierzona dla mięśni ramion (średnia \pm SD) – McEvoy 1989: $5,1 \pm 3,12$ vs. $2,8 \pm 2,08$, $p < 0,005$;
 - c. spoczynkowa amplituda CMAP [mV] po zastosowaniu interwencji mierzona dla mięśni nóg (średnia \pm SD) – McEvoy 1989: $3,2 \pm 2,42$ vs. $1,8 \pm 1,39$, $p < 0,01$;
 - d. poprawa spoczynkowej amplitudy CMAP o 100% względem wartości początkowej – Sanders 2000: ponad 13 razy wyższa szansa poprawy w grupie DAP – OR=13,19 (95% CI: 1,94; 89,82), $p = 0,008$, RD=0,42 (95% CI: 0,13; 0,70), $p = 0,004$ – punkt uznany przez autorów badania za istotny klinicznie;
 - e. poprawa spoczynkowej amplitudy CMAP o $\geq 30\%$ względem wartości początkowej – Oh 2009: 8/11 (72,7%) vs. 1/6 (16,7%), $p = 0,0269$;
- c) wyniku w skali SGI (ocena skuteczności leczenia przez chorego) w jednym badaniu, w którym prowadzono ocenę w tej skali – LMS-002, zarówno w populacji ITT, jak i PP:
- a. zmiana wyniku w skali SGI względem początku badania – ITT: MD=1,7 (95% CI: 0,7; 3,0), $p = 0,0028$; PP: MD= b.d. (95% CI: 0,9; 3,4), $p = 0,0019$;
 - b. satysfakcja z leczenia na podstawie wyniku w skali SGI (uzyskanie wyniku w zakresie 4–7 pkt) – ITT (brak wyniku dla populacji PP): wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia satysfakcji z leczenia w grupie DAP – RD=0,32 (95% CI: 0,02; 0,62), $p = 0,036$ (OR nieistotny statystycznie);
- d) wyniku w skali CGI-I na koniec zaślepionej fazy badania (ocena zmiany stanu chorego przez badacza) w jednym badaniu, w którym dokonywano takiej oceny – LMS-002: populacja ITT MD=-1,1 (95% CI: -2,1; -0,1), $p = 0,0267$; populacja PP: MD= b.d. (95% CI: -3,0; -0,7), $p = 0,0024$;
- e) wyniku w skali NDS (ocena zaburzeń neurologicznych) na koniec zaślepionej fazy badania w jednym badaniu, w którym oceniano ten punkt końcowy – McEvoy 1989: $p < 0,05$;
- f) zmiana wyniku w skali SS (ocena nasilenia objawów podmiotowych) względem początku badania i wyniku podczas przyjmowania PLC w jednym badaniu, w którym oceniano ten punkt końcowy – Oh 2009: $p = 0,0112$;
- g) zmiana stopnia klasyfikacji LEMS względem początku badania i wyniku podczas przyjmowania PLC w jednym badaniu, w którym oceniano ten punkt końcowy – Oh 2009: $p = 0,0017$;
- h) zmiana wyniku w skali MRC (ocena siły mięśni) względem początku badania i wyniku podczas przyjmowania PLC w jednym badaniu, w którym oceniano ten punkt końcowy – Oh 2009: $p = 0,0062$;
- i) wyniku pomiaru izometrycznej siły mięśni ramion i nóg (odsetek normy) w jednym badaniu, w którym oceniano te parametry – McEvoy 1989: odpowiednio $p < 0,005$ i $p < 0,001$;
- j) odpowiedź na leczenie w postaci poprawy w jednym badaniu, w którym dokonywano takiej oceny – Sanders 2000: ponad 7-krotnie wyższa szansa wystąpienia poprawy w grupie DAP – OR=7,50 (95% CI: 1,31; 43,03), $p = 0,024$; RD=0,46 (95% CI: 0,12; 0,80), $p = 0,008$; za IS różnicę na korzyść wnioskowanej interwencji z uwagi na ww. wynik można również uznać IS mniejsze ryzyko uzyskania odpowiedzi na leczenie w postaci braku zmian: RD=-0,39 (95% CI: -0,74; -0,04), $p = 0,028$;
- k) wyniku testu 3TUG (ocena stanu funkcjonalnego mięśni proksymalnych) w jednym badaniu, w którym posługiwano się tym testem – DAPPER:
- a. istotne klinicznie nasilenie objawów choroby (pogorszenie $> 30\%$ wyniku testu 3TUG) OR=0,06 (95% CI: 0,01; 0,22), $p < 0,001$; RD=-0,72 (95% CI: -0,95; -0,50), $p < 0,001$;
 - b. brak zmian lub poprawa wyniku testu 3TUG – wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu w grupie DAP RD=0,72 (95% CI: 0,50; 0,95), $p < 0,001$ (OR nieistotny statystycznie);
- l) niektórych punktów końcowych opartych o ocenę w skali W-SAS (samoocena zmiany ogólnej siły mięśniowej) w jednym badaniu, w którym zastosowano tę skalę – DAPPER:
- a. znaczne osłabienie siły (-3 w skali W-SAS) – ponad 10-krotnie mniejsza szansa znacznego osłabienia siły mięśniowej w grupie DAP: OR=0,06 (95% CI: 0,01; 0,58), $p = 0,015$; RD=-0,48 (95% CI: -0,75; -0,22), $p < 0,001$;

- b. umiarkowane osłabienie siły (-2 w skali W-SAS) – mniejsze prawdopodobieństwo umiarkowanego osłabienia siły w grupie DAP: RD=-0,26 (95% CI: -0,52; -0,01), p=0,045 (OR nieistotny statystycznie);
- c. brak zmian w skali W-SAS – ponad 30-krotnie wyższa szansa niewystąpienia zmian w skali W-SAS w grupie przyjmującej DAP: OR=30,60, (95% CI: 3,09; 303,39), p=0,004, przy czym uwagę zwraca bardzo szeroki przedział ufności dla tego wyniku; RD=0,59 (95% CI: 0,31; 0,86), p<0,001.

Fazy open-label badań eksperymentalnych

W badaniach DAPPER, LMS-002, Sanders 1993 i McEvoy 1989 faza zaślepienia badania była poprzedzona fazą open-label przyjmowania DAP, co miało na celu (w zależności od badania) ustalenie optymalnego dawkowania (Sanders 1993, McEvoy 1989) lub wyłonienie pacjentów odpowiadających na leczenie w przypadku badań typu *withdrawal* (DAPPER, LMS-002). Wyniki oceny skuteczności DAP w tym okresie opisano jedynie dla badania McEvoy 1989.

W publikacji McEvoy 1989, w którym etapie open-label trwał 8 dni wskazano, że wynik w skali NDS obniżył się istotnie statystycznie w tej fazie badania przy stosowaniu maksymalnych dawek DAP względem wartości początkowych (15 vs. 40, p<0,001). Stwierdzono zależność spadku wyniku w skali NDS od stosowanej dawki. W okresie tym wyniki pomiaru izometrycznej siły ramion wzrosły z 70% do 81% normy. W przypadku mięśni nóg różnica ta była mniejsza – 45% vs. 65%. Odnotowano również istotnie statystycznie wyższą spoczynkową amplitudę CMAP mięśni ramion i nóg w porównaniu z wartościami początkowymi – odpowiednio: $5,0 \pm 0,5$ vs. $2,9 \pm 0,4$ i $3,1 \pm 0,6$ vs. $1,6 \pm 0,4$; p<0,001. W badaniu tym ocenie poddano również funkcje układu autonomicznego. Stwierdzono następujące efekty leczenia DAP przy maksymalnej dawce przyjmowanej przez chorych w fazie open-label poprzedzającej fazę zaślepienia względem wartości początkowych:

- IS wzrost potliwości stóp w przypadku 10/12 (83,3%) pacjentów – średnio $1,2 \pm 0,4$ $\mu\text{l}/\text{m}^2$ vs. $0,8 \pm 0,3$ $\mu\text{l}/\text{m}^2$, p <0,05 (różnica NS w przypadku zastosowania korekty dla porównań wielokrotnych) oraz NS wzrost potliwości przedramion – średnio $1,9 \pm 0,6$ $\mu\text{l}/\text{m}^2$ vs. $1,6 \pm 0,5$ $\mu\text{l}/\text{m}^2$, p <0,4;
- NS wzrost wydzielania śliny – średnio $10,2 \pm 3,81$ ml/5 min. vs. $8,9 \pm 2,77$ ml/5 min., p <0,2 (wg autorów publikacji McEvoy 1989 wartość prawidłowa wynosi > 7 ml/5 min.);
- NS wzrost odpowiedzi zmiany tętna wskutek głębokiego oddychania $14,3 \pm 8,66$ uderzeń/min. vs. $11,7 \pm 9,01$; p <0,10;
- NS wzrost wskaźnika Valsalvy² $1,5 \pm 0,1$ vs. $1,4 \pm 0,4$, p <0,2.

Nie zaobserwowano wpływu terapii na wartość ciśnienia ortostatycznego i pulsu.

We wszystkich badaniach eksperymentalnych po zakończeniu zaślepienia fazy umożliwiono pacjentom kontynuację terapii w schemacie open-label. W przypadku badania Sanders 1993 warunkiem kontynuowania terapii DAP było uzyskanie poprawy > 3 pkt. w skali QMG, w wyjątkowych okolicznościach kryterium ograniczono do poprawy objawowej. Szczegółowe wyniki dla przedłużonej fazy badania przedstawiono jedynie w publikacjach Sanders 2000 i McEvoy 1989.

W badaniu Sanders 2000 w fazie open-label uczestniczyło 25 z 26 pacjentów. U ponad połowy chorych optymalną odpowiedź kliniczną uzyskano przy dawce DAP wynoszącej 30 lub 40 mg/dziennie. Większość pacjentów przyjmowała jednocześnie pirydostygminę. W publikacji Sanders 2000 nie określono czasu trwania tego etapu badania, jednak odnaleziono informacje, że niektóre parametry oceniano po 6 mies. trwania fazy open-label. 22/25 chorych (88,0%) uzyskało poprawę wyniku w skali QMG ≥ 2 pkt., co przez autorów publikacji było uznawane za istotną klinicznie poprawę. W przypadku 24/25 (96%) pacjentów stwierdzono poprawę na podstawie oceny objawów choroby, w tym u 2/3 chorych, u których takiej poprawy nie uzyskano w fazie zaślepienia. 7/25 (28%) chorych uzyskało znaczne zmniejszenie nasilenia objawów, natomiast 17/25 (68%) uzyskało znaczne zmniejszenie nasilenia objawów LEMS. U jednego pacjenta w fazie open-label stwierdzono wystąpienie remisji LEMS, w związku z czym zakończono terapię DAP nie uzyskując nawrotu objawów.

Wyniki oceny skuteczności długoterminowej były dostępne dla wszystkich pacjentów (12) uczestniczących w badaniu McEvoy 1989 dla okresu 3 mies., natomiast dla dłuższych okresów obserwacji – 9 mies. i 15 mies. wyniki uzyskano dla odpowiednio 11 i 9 chorych. Po okresie 3 mies. otwartej fazy, w przypadku 4 pacjentów do

² Wskaźnik Valsalvy to stosunek najdłuższego odcinka RR (odstęp pomiędzy dwoma kolejnymi załamkami R w zapisie EKG) do najkrótszego odcinka RR w EKG przeprowadzonym podczas wykonywania natężonego wydechu. Za prawidłową wartość wskaźnika Valsalvy uznaje się > 1,20; za wartości graniczne: 1,11-1,20; wartości <1,11 uważa się za patologiczne.

terapii DAP dodano pirydostygminę, co zdaniem autorów badania mogło mieć wpływ na utrzymanie efektu poprawy. Średnia wartość amplitudy CMAP mierzonej w mięśniach ramion i nóg wyniosła odpowiednio $5,1 \pm 1,0$ mV i $3,1 \pm 0,7$ mV po 9 mies. oraz $5,5 \pm 1,2$ mV i $3,2 \pm 0,8$ mV po 15 mies. W badaniu McEvoy 1989 opisano również obserwacje, dla których nie podano okresu oceny (faza zaślepienia czy open-label). Stwierdzono przywrócenie zdolności do erekcji w przypadku 2 z 3 chorych, u których możliwa była taka ocena oraz zmniejszenie suchości w ustach u 6/6 pacjentów, u których zidentyfikowano ten problem. Nie zaobserwowano zmniejszenia problemów z zaparciami.

W badaniu DAPPER wskazano, że pacjenci z grupy, w której odstawiono terapię DAP odzyskali wyjściową siłę mięśni w skali W-SAS oraz uzyskali wyjściowe wyniki testu 3TUG i w skali LEFS po przywróceniu DAP w dawce sprzed fazy zaślepienia.

Spośród 8 uczestników badania Oh 2009, 4 kontynuowało terapię DAP w ramach fazy długoterminowej. U wszystkich pacjentów doszło do poprawy wyników w skali QMG i MRC w zaślepieniu badania. Dwóch z analizowanych pacjentów zrezygnowało ostatecznie z terapii DAP po okresie leczenia DAP wynoszącym 3 mies. (30-70 mg/dobę) i 1 rok (30 mg/dobę + pirydostygmina 360 mg/dobę) i zdecydowało się na monoterapię odpowiednio chlorowodorkiem guanidyny i pirydostygminą (pacjent uznał brak dodatkowych efektów związanych ze stosowaniem DAP). W przypadku pozostałych dwóch pacjentów poprawa stanu zdrowia podczas stosowania DAP utrzymywała się – u jednego przez 1 rok (30 mg/dobę) do zgonu, u drugiego zaś przez 4 lata (30 mg/dobę + pirydostygmina). Pozostałych trzech pacjentów, którzy nie wzięli udziału w fazie długoterminowej zdecydowało się na leczenie pirydostygminą (2 chorych) lub całkowity brak leczenia.

W publikacjach opisujących wyniki badań LMS-002 i Sanders 1993 nie odnaleziono informacji o wynikach fazy przedłużonej. W AKL wnioskodawcy wskazano, że w badaniu Sanders 1993 7/10 pacjentów uzyskało poprawę > 3 pkt w skali QMG w ramach jednoramiennej fazy badania. Zdaniem analityków Agencji wynik ten odnosi się do fazy zaślepienia badania. Ponadto, wnioskodawca wyniki porównawczej oceny DAP i placebo związane z tym punktem końcowym zaklasyfikował jako dane pochodzące z fazy zaślepienia.

Ocena skuteczności praktycznej

Do analizy wnioskodawcy włączono 3 badania obserwacyjne – jedno badanie z grupą kontrolną Mantegazza 2015 oraz dwa badania jednoramienne Abenroth 2016 i Harms 2012, dotyczące oceny skuteczności DAP u chorych z LEMS.

Mantegazza 2015

Badanie Mantegazza 2015 stanowi badanie obserwacyjne sponsorowane przez BioMarin Pharmaceutical Inc., przeprowadzone na podstawie danych pochodzących z europejskiego rejestru chorych z LEMS powstałego w połowie 2010 r. obejmującego pacjentów z 29 ośrodków z Niemiec, Włoch, Francji i Hiszpanii (sponsorem rejestru jest również firma BioMarin Inc.). Badanie to jest prezentacją wyników opracowanych na podstawie dotychczas zgromadzonych danych. Udział pacjentów w rejestrze jest dobrowolny. W badaniu wyróżniono 4 grupy pacjentów w zależności od rodzaju terapii w momencie włączenia do rejestru: leczonych lekiem Firdapse (N=30), stosujących DAP w formie zasady (N=15), stosujących inną terapię LEMS (określoną przez wnioskodawcę jako BSC; N=16) oraz chorych, dla których dane nt. terapii nie są znane (N=8). Zarówno w AKL wnioskodawcy, jak i w niniejszej AWA analizowano jedynie wyniki trzech pierwszych grup. W ramach BSC pacjenci przyjmowali m.in. guanidynę, inhibitory acetylocholinoesterazy, prednizon, azatioprynę, dożylnie immunoglobuliny lub/i stosowali plazmaferezę. Pacjenci z grupy Firdapse i DAP-zasada również mogli przyjmować BSC. U 17/69 (24,6%) chorych LEMS miał charakter paranowotworowy. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych pochodzą z okresu włączenia pacjentów do rejestru. W momencie włączenia chorych do rejestru okres przyjmowania poszczególnych interwencji był zróżnicowany. Wg informacji przedstawionych w publikacji Mantegazza 2015 co najmniej 16/30 (53,3%) chorych z grupy Firdapse przyjmowało fosforan amifamprydyny ≥ 1 rok, a w przypadku większości pacjentów z tej grupy okres leczenia znajdował się w zakresie 2 dni – 14,8 lat. Zakres stosowanych dawek wynosił 10-80 mg/dobę. W przypadku DAP w formie zasady stosowano dawki od 20 do 90 mg/dobę. Na podstawie publikacji Mantegazza 2015 nie ma możliwości określenia rodzaju stosowanego leczenia w ramach BSC oraz rozkładu poszczególnych terapii w badanej populacji w momencie oceny. Wiadomo jednak, że 26/69 (37,7%) chorych włączonych do badania poddanych było wyłącznie monoterapii – 12/69 (17,4%) przyjmowało Firdapse, 9/69 (13,0%) DAP-zasadę, 2/69 (2,9%) prednizon, 1/69 (1,4%) immunoglobuliny.

Wyniki oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D były dostępne dla 36 chorych. 26/36 (72,2%) pacjentów oceniło swoje problemy z mobilnością jako „2 – pewne problemy z chodzeniem”, natomiast 3 chorych (1 z grupy DAP-zasada i 2 z grupy Firdapse) udzieliło odpowiedzi „3 – ograniczony do łóżka”. 20/36 (55,6%) chorych raportowało brak problemów z samoopieką, natomiast 3 pacjentów (2 przyjmujących DAP-zasadę i 1 stosujący Firdapse) zgłosiło brak możliwości samodzielnego mycia lub ubrania się. Analiza wyników oceny

jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D – skala VAS wykonana przez wnioskodawcę wykazała brak IS różnic między grupą przyjmującą Firdapse a grupą BSC (MD=-31,20; 95% CI: -67,18; 4,78) oraz między grupą DAP-zasada a grupą BSC (MD=-16,50; 95% CI: -51,64; 18,64). Autorzy publikacji Mantegazza 2015 uznali jednak wynik grupy BSC ($66,0 \pm 35,95$, N=5) za znacznie wyższy względem pozostałych grup (odpowiednio $34,8 \pm 34,3$, N=15 i $49,5 \pm 26,31$, N=11 dla grup Firdapse i DAP-zasada). Wg wnioskodawcy różnica ta może wynikać z wyjściowego lepszego stanu zdrowia tych chorych, jednak analitycy Agencji nie odnaleźli informacji potwierdzających tę tezę.

Autorzy publikacji Mantegazza 2015 podają, że większość pacjentów włączonych do rejestru, dla których dostępne były wyniki badań elektromiograficznych wykazywało nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu nerwowo-mięśniowego – dekrement $> 10\%$ i/lub znaczące wartości inkrementu względem wartości spoczynkowych.

W przypadku oceny w skali QMG w badaniu posłużono się standaryzowanym wynikiem, uwzględniającym liczbę domen, dla których uzyskano odpowiedzi, wyrażonym w postaci odsetka maksymalnej możliwej do uzyskania w danym przypadku sumy punktów. Dostępne były również wyniki nieuwzględniające standaryzacji. Analiza wnioskodawcy nie wykazała IS różnic między grupą Firdapse a grupą BSC (odpowiednio MD=-1,30 95% CI: -16,77; 14,17 oraz MD=1,70 95% CI: -2,39; 5,79 dla wyników standaryzowanych i pozbawionych standaryzacji), ani między grupą DAP-zasada a grupą BSC (odpowiednio MD=2,70 95% CI: -18,04; 23,44 i MD=3,40 95% CI: -3,35; 10,15) w żadnym przypadku. Należy wskazać, że wyniki były dostępne jedynie dla części populacji – 20-21/30 (66,7-70,0%) w grupie Firdapse, 10/15 (66,7%) w grupie DAP-zasada i 9/16 (56,3%) w grupie BSC.

Siłę mięśni oceniano w 5-punktowej skali w 13 mięśniach/grupach mięśni, gdzie 0 oznacza brak skurczu izometrycznego, a 5 pełną siłę mięśni. Wyniki oceny siły mięśni pacjentów, dla których dostępne były dane zostały ocenione przez autorów publikacji jako dobre we wszystkich analizowanych grupach (wyniki w zakresie 4-5). Wskazano jednak, że u 5 pacjentów wynik ten wyniósł 2 (możliwość wykonania pełnego ruchu po eliminacji grawitacji), co dotyczyło 2 chorych przyjmujących Firdapse. Pozostałych trzech pacjentów przyjmowało BSC.

Występowanie ataksji stwierdzono w przypadku 4 z 8 badanych (50,0%) z grupy DAP-zasada w teście przejścia „stopa za stopą” w linii prostej oraz u 5/10 (50,0%) również w grupie DAP-zasada w próbie „pięta-kolano”.

W publikacji podano informację, że 40/69 (58,0%) pacjentów ujętych w rejestrze przyjmowało Firdapse w pewnym momencie trwania terapii – przed, w momencie lub po włączeniu do rejestru.

Abenroth 2016

Badanie Abenroth 2016 stanowi jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w populacji objętej amerykańskim systemem opieki zdrowotnej Veteran Affairs w latach 1999 – 2013. Do badania włączono 48 pacjentów z LEMS, w tym 28 (58%) z drobnokomórkowym rakiem płuc.

Najczęściej stosowaną interwencją wśród pacjentów analizowanych w badaniu Abenroth 2016 była pirydostygmina (35/48, 73%). DAP (brak danych o formie leku) stosowało 18/48 (38%) chorych, glikokortykosteroidy – 17/48 (35%), a dożylnie immunoglobuliny – 13/48 (27%). W badaniu nie podano dawkowania poszczególnych interwencji. Wśród najczęściej stosowanych terapii DAP charakteryzował się najwyższym odsetkiem odpowiedzi w postaci remisji LEMS (1/18, 6%) i poprawy (13/18, 72%).

Harms 2012

Badanie Harms 2012 stanowi jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w dwóch ośrodkach w Niemczech. Do badania włączono 12 pacjentów z LEMS, w tym 3 (25%) z drobnokomórkowym rakiem płuc w wywiadzie. Celem badania nie była ocena skuteczności DAP, lecz zebranie długookresowych danych o przebiegu LEMS z uwzględnieniem perspektywy pacjenta, w tym wpływu choroby na codzienną aktywność i jakość życia. SCLC w wywiadzie występowało u 3/12 chorych (25%), żaden z pacjentów nie przyjmował chemoterapii w momencie oceny. W momencie włączenia DAP przyjmowało 10/12 (83,3%) chorych (41,6% otrzymywało DAP w monoterapii, pozostali pojedynczy pacjenci stosowali skojarzenia z: pirydostygminą, kortykosteroidami, immunoglobulinami, pirydostygminą/ immunoglobulinami, pirydostygminą/ kortykosteroidami/ azatiopryną/ immunoglobulinami). 2/12 (16,7%) chorych przyjmowało pirydostygminę i kortykosteoidy. 7/10 (70%) pacjentów stosujących DAP przyjmowało dawki w zakresie 60-80 mg/dobę. Czas przyjmowania DAP przed włączeniem do badania nie jest znany.

5/12 (41,7%) uczestniczących w badaniu w ocenie funkcji fizycznych stwierdziło poważne upośledzenie sprawności (5 w 5-stopniowej skali, gdzie 1 oznacza całkowitą remisję choroby) w momencie przeprowadzania badania. Jako najbardziej problematyczne objawy wskazano osłabienie mięśni nóg (6/12, 50%) i ogólne zmęczenie (5/12, 41,7%). 9/12 (75%) pacjentów biorących udział w badaniu wskazało częściowe lub całkowite

ograniczenie w codziennym funkcjonowaniu. W przypadku oceny objawów nie podano okresu, jaki brano pod uwagę – na podstawie publikacji nie można określić czy odpowiedzi pacjentów dotyczyły całego okresu choroby czy tylko momentu uczestnictwa w badaniu.

Wyniki oceny jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D wykazały, że u 7/12 chorych (58,3%) stwierdzono zły lub bardzo zły stan zdrowia w momencie oceny. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla poszczególnych domen kwestionariusza.

Tabela 17. Wyniki kwestionariusza EQ-5D-3L w badaniu Harms 2012

Domena	Stopień nasilenia	n (%)	N
Zdolność poruszania się	Niewielkie problemy	11 (91,7)	12
	Problemy o ciężkim nasileniu	1 (8,3)	
Samoopieka	Brak problemów	4 (33,3)	
	Niewielkie problemy	6 (50,0)	
	Problemy o ciężkim nasileniu	2 (16,7)	
Zwykłe czynności	Brak problemów	1 (8,3)	
	Niewielkie problemy	5 (41,7)	
	Problemy o ciężkim nasileniu	6 (50,0)	
Ból i dyskomfort	Brak problemów	1 (8,3)	
	Niewielkie problemy	5 (41,7)	
	Problemy o ciężkim nasileniu	6 (50,0)	
Niepokój i przygnębienie	Brak problemów	9 (75,0)	
	Niewielkie problemy	2 (16,7)	
	Problemy o ciężkim nasileniu	1 (8,3)	

Większość pacjentów (11/12, 91,7%) wskazało niewielkie problemy z poruszaniem się. 50% chorych raportowało problemy o ciężkim nasileniu w zakresie wykonywania codziennych czynności i związane z bólem i dyskomfortem, a także niewielkie problemy z samoopieką. Zwykłe czynności sprawiały niewielkie problemy 5/12 chorym (41,7%), podobnie było w przypadku bólu i dyskomfortu.

Średnia wartość użyteczności chorych z LEMS wyznaczona w oparciu o ocenę jakości życia zgodnie z kwestionariuszem EQ-5D wyniosła $0,34 \pm 0,35$ (zakres: $-0,27 - 0,93$) na początku obserwacji i $0,31 \pm 0,35$ (zakres: $-0,11 - 0,77$) dla całego okresu 7 dni obserwacji. Niższe wartości użyteczności (gorszą jakość życia) stwierdzono w przypadku pacjentów, u których obserwowano umiarkowane lub poważne problemy z osłabieniem mięśni nóg i ogólnym zmęczeniem. Średnia wartość oceny jakości życia w skali EQ-5D VAS (maks. wynik 100) wyniosła $44,5 \pm 22,5$ (zakres: $20 - 80$) dla pierwszego pomiaru i $45,6 \pm 22,8$ (zakres: $14 - 80$) dla 7-dniowego okresu obserwacji.

Należy zwrócić uwagę, że 42% pacjentów biorących udział w badaniu Harms 2012 cierpiało na współistniejące choroby autoimmunologiczne: miastenię (2), choroby tarczycy (2), reumatologiczne zapalenie stawów (1). Autorzy publikacji zwracają uwagę, że część tych chorób może powodować objawy podobne do LEMS, tj. trudności w poruszaniu się i zmęczenie. W publikacji Harms 2012 podano, że choroby autoimmunologiczne występują u ok. 25% chorych z LEMS, a współwystępowanie LEMS i miastonii jest niezwykle rzadkie. W związku z tym, wyniki badania Harms 2012 należy interpretować z ostrożnością.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca przeprowadził analizę bezpieczeństwa zarówno na podstawie badań eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych. Powołując się na Cochrane Handbook, który wskazuje częste zamienne stosowanie terminologii do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych w badaniach, w ramach przeprowadzonej analizy przyjęto nazwę „zdarzenie” z wyjątkiem sytuacji wskazania przez autora publikacji związku z interwencją, w których stosowano termin „działanie”. Analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników zgodnie z opisem w publikacjach źródłowych, gdyż Cochrane Handbook jedynie zaznacza istnienie tego problemu, nie wskazuje jednak postępowania z takimi danymi.

Badania eksperymentalne

Tabela 18. Częstość występowania TEAE – wyniki badań eksperymentalnych

Punkt końcowy	Badanie/ populacja	Obs. [dni]	DAP		PLC		OR (95% CI); wartość p*	RD (95% CI); wartość p*	NNH (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)			
TEAE	DAPPER	3,5	14	5* (36%)	18	12* (67%)	0,28 (0,06; 1,21); p=0,087	-0,31 (-0,64; 0,02); p=0,068	-
	LMS-002	7 (faza II) [^]	16	6 (37,5%)**	22	3 (13,6)**	3,8 (0,78; 18,51); p=0,098	0,24 (-0,04; 0,52); p=0,092	-
	LMS-002	7 (faza III) [^]	16	3 (18,8)**	22	6 (27,3)**	0,62 (0,13; 2,95); p=0,544	-0,09 (-0,35; 0,18); p=0,531	-

TEAE – ang. *treatment-emergent adverse event*, zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia

*W grupie DAP wystąpiło 9 zdarzeń, a w grupie PLC 23 zdarzenia.

**Wyniki w publikacji Oh 2016 dostępne były jedynie w postaci odsetków pacjentów z poszczególnych grup oraz liczby zdarzeń. W fazie II badania grupie DAP wystąpiło 11 zdarzeń, a w grupie PLC 3 zdarzenia. W III fazie w grupie DAP wystąpiły 3 zdarzenia, a w grupie PLC 11. W bazie clinicaltrials.gov podano, że łącznie w fazie II i III zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3/16 (18,8%) chorych z grupy DAP i 6/21 (28,6%) pacjentów z grupy PLC.

[^]W fazie II badania LMS-002 pacjenci z grupy PLC przyjmowali DAP w stopniowo redukowanej dawce, natomiast w fazie III – placebo.

W badaniu DAPPER w żadnej grupie nie wystąpiły zgony. Różnica w częstości występowania TEAE między grupą DAP i PLC była nieistotna statystycznie. Najczęściej występującymi TEAE niezwiązanymi z LEMS były ból brzucha i infekcje układu oddechowego, które wystąpiły dwukrotnie w grupie PLC (brak informacji czy dane dot. liczby pacjentów czy zdarzeń). Ponadto stwierdzono wystąpienie jednego poważnego zdarzenia niepożądanego u chorego z grupy PLC po > 3 tyg. od ukończenia udziału w badaniu. W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu DAPPER analizowano również ponowne pojawienie się objawów LEMS: do obniżenia saturacji tlenu doszło u 3 chorych z grupy PLC, skurcze mięśni i mdłości wystąpiły w przypadku 2 pacjentów z grupy PLC, a artralgia pojawiła się u jednego pacjenta w grupie PLC i jednego pacjenta w grupie DAP. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zmian w EKG.

W badaniu LMS-002 nie wystąpiły zgony. Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania TEAE między grupą stosującą DAP a grupą PLC. Wśród zdarzeń raportowanych w grupie DAP były: ból głowy, rumień, ropień podskórny, infekcja górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, biegunka, ból w klatce piersiowej, alergia sezonowa, ból w okolicy ustno-gardłowej, zapalenie nosogardzieli, zapalenie ucha zewnętrznego, infekcja układu moczowego.

Wg autorów publikacji Oh 2016, jedynie 1 zdarzenie w fazie II badania (w tym okresie stopniowo zredukowano dawkę DAP w grupie PLC) zostało ocenione wg badaczy jako związane z leczeniem i wystąpiło ono w grupie PLC. W fazie III jako zdarzenia związane z leczeniem oceniono 2 TEAE, które wystąpiły w grupie PLC. Wg autorów publikacji zdarzenia miały łagodny przebieg i ustępowały w trakcie kontynuacji przyjmowania DAP. Ponadto zauważono mniejszą częstość zdarzeń niepożądanych w przypadku pacjentów stosujących DAP przed włączeniem do badania w porównaniu do pacjentów wcześniej nieleczonych DAP. U żadnego z chorych nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości w zapisie EKG.

Autorzy publikacji Sanders 2000 określili działania niepożądane DAP jako nieistotne. Zaobserwowano mrowienie wokół ust i parestezje palców u 4/14 (28,6%) chorych w trakcie przyjmowania DAP w zaślepionej fazie badania.

W badaniu cross-over Oh 2009 doszło do rezygnacji z udziału jednego pacjenta podczas przyjmowania DAP, u którego wystąpiły dreszcze, osłabienie, zadyszka, rozstrój żołądka, trudności w zasypianiu. Ten przypadek został uznany za najpoważniejszą reakcję na DAP w badaniu. Dane nt. EKG dotyczące 4 pacjentów nie wskazywały na nieprawidłowości. W przypadku pozostałych danych o bezpieczeństwie nie wskazano czy wystąpiły one okresu zaślepienia badania czy też przedłużonej fazy open-label. Wśród zaobserwowanych zdarzeń podano: parestezje (2/7, 28,6% chorych) i trudności w zasypianiu (2/7, 28,6% chorych), a także ból głowy i wysokie ciśnienie krwi u jednego pacjenta przyjmującego PLC.

Fazy open-label badań eksperymentalnych

W trwającej od 7 dni do 3 mies. otwartej fazie badania LMS-002 poprzedzającej etap zaślepienia zgłoszono wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych u 3 pacjentów, żadne nie zostało ocenione jako związane z przyjmowanym leczeniem. Do najczęściej raportowanych zdarzeń należały parestezje w jamie ustnej (21/53, 39,6% chorych) i palców (18/53, 34,0% pacjentów).

W fazie open-label badania Sanders 2000 zaobserwowano mrowienie wokół ust i parestezje palców w przypadku 8/22 (36,4%) chorych przyjmujących DAP (brak danych o długości trwania tej fazy). Nie stwierdzono zmian w zapisach EKG i EEG chorych.

Autorzy badania Sanders 1993 przedstawili wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla całkowitego okresu przyjmowania DAP (od 4 do 45 mies., średnio 22 mies.), bez wyróżnienia zaślepionej fazy badania. U 2/16 (12,5%) pacjentów przyjmujących DAP w dawce 100 mg/dobę wystąpiły drgawki. U jednego z nich stwierdzono toksyczne dawki teofiliny we krwi. Wśród innych działań niepożądanych wskazano przejściowe parestezje okolic ust i palców występujące po dawkach DAP \geq 10 mg. W ramach badania dokonywano również oceny EKG – autorzy nie opisali żadnych nieprawidłowości w tym zakresie.

Zarówno dla badania LMS-002, jak i badania DAPER nie opublikowano wyników oceny bezpieczeństwa przedłużonej fazy open-label.

Autorzy badania McEvoy 1989 nie wskazali okresu, dla którego opisano wyniki oceny bezpieczeństwa, jednak prawdopodobnie dotyczą one całości badania, w tym przedłużonej fazy open-label, trwającej od 3 (dane dla 12/12 pacjentów) do 15 mies. (dane dla 9/12 chorych) wg informacji dot. oceny skuteczności. W publikacji wskazano również okres obserwacji do 21 mies., nie wiadomo jednak jakiej liczby pacjentów dotyczył. Zaobserwowano: parestezje wokół ust lub kończyn (10/12, 83,3% pacjentów) występujące ok. 30 min. po podaniu DAP; zmęczenie, zawroty głowy (5/12, 41,7% chorych) u przyjmujących wyższe dawki DAP. Objawy subiektywne ustępowały wraz ze zmniejszeniem dawkowania interwencji. 5/12 (41,7%) chorych zgłaszało dyskomfort w nadbrzuszu, któremu można było zapobiec poprzez podanie DAP podczas posiłku lub z lekami na nadkwasotę. Problemy ze snem zidentyfikowano u 3/12 (25,0) chorych. U jednej pacjentki (1/12, 8,3%) po zwiększeniu dawki DAP do 100 mg/dobę i podwojeniu dawki pirydostygminy (do 240 mg/dobę) wystąpiły drgawki, które nie powróciły podczas przyjmowania DAP w dawce 40 mg/dobę. Nie stwierdzono nieprawidłowości w zapisach EKG i EEG.

Badania obserwacyjne

Spośród włączonych badań obserwacyjnych, jedynie w badaniu Mantegazza 2015 raportowano wyniki związane z oceną bezpieczeństwa stosowania DAP, które dotyczyły wpływu na czynność serca. Pełne lub częściowe wyniki EKG dostępne były dla 16/69 (23,2%) pacjentów, w tym dla 9 chorych z grupy Firdapse, 3 chorych z grupy DAP-zasada oraz 2 pacjentów z grupy BSC. Z uwagi na tak ograniczoną dostępność danych, analitycy Agencji zrezygnowali z ich prezentacji. Wnioskodawca w ramach AKL przeprowadził analizę uzyskanych wyników, wg których IS różnice uzyskano między grupą DAP-zasada a grupą BSC (średnia długość odcinka QT wyższa w grupie DAP-zasada) w przypadku nieskorygowanego wyniku pomiaru długości odcinka QT. Analiza skorygowanych wartości nie dała IS różnic, ponadto średnie wartości w żadnej z grup nie przekraczały wartości przyjętych przez autorów za prawidłowe.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

LMS-003

W bazie clinicaltrials.gov analitycy Agencji odnaleźli badanie NCT02970162 (LMS-003), którego wyniki zostały opublikowane 24.12.2018 r. Badanie LMS-003 jest randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy typu „withdrawal”, w którym porównywano stosowanie DAP w formie fosforanu względem placebo (PLC). Sponsorem badania jest Catalyst Pharmaceuticals, Inc. Do badania włączano dorosłych chorych z LEMS, którzy przyjmowali wcześniej DAP w ramach programu udostępniającego ten lek pacjentom przed rejestracją na rynku amerykańskim. Warunkiem włączenia do badania były m.in.: ukończenie terapii przeciwnowotworowej \geq 3 mies. przed badaniem, stabilna dawka inhibitora cholinoesterazy (jeśli przyjmowany) na 7 dni przed randomizacją i w trakcie trwania badania, stabilna dawka doustnych immunosupresantów (jeśli przyjmowane) na 30 dni przed randomizacją i w trakcie trwania badania. Okres trwania badania wynosił 4 dni. Pacjenci przyjmowali DAP w dawce od 30 do 80 mg/dobę (indywidualne optymalne dawki leku). Nie podano informacji o liczbie pacjentów stosujących inhibitory cholinoesterazy i immunosupresanty w trakcie badania. Liczba pacjentów w obu grupach była równa i wynosiła po 13 osób. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: zmiana wyniku w skali QMG i zmiana wyniku w skali SGI względem początku badania. Ponadto oceniano zmianę wyniku w skali CGI-I i testu 3TUG.

W ramach wszystkich ocenianych punktów końcowych uzyskano IS różnice na korzyść DAP. Szczegółowe wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku oceny zmiany wyniku testu

3TUG, badacze przyjęli na podstawie danych dla podobnego testu, że istotną klinicznie zmianą wyniku świadczącą o pogorszeniu stanu pacjenta jest jego wzrost o $\geq 20\%$. W grupie DAP taką zmianę zaobserwowano u jednego pacjenta (1/13, 7,7%), a w grupie PLC u ośmiu (8/13, 61,5%), $p=0,0112$ – wg obliczeń analityków Agencji $OR=0,05$ (95% CI: 0,01; 0,53), $p=0,013$; $RD=-0,54$ (95% CI: -0,84; -0,24), $p<0,001$.

Tabela 19. Wyniki porównania DAP i PLC w badaniu LMS-003 – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Obs. [dni]	DAP			PLC			MD (95% CI); wartość p
		N	Wynik początkowy średnia \pm SD	Zmiana/wynik końcowy [^] średnia \pm SD	N	Wynik początkowy średnia \pm SD	Zmiana/wynik końcowy [^] średnia \pm SD	
Zmiana wyniku w skali QMG	4	13	7,8 \pm 4,20	0,1 \pm 3,07	13	8,5 \pm 5,43	6,5 \pm 4,82	-6,4 (-9,51; -3,29); $p<0,001^*$
Zmiana wyniku w skali SGI			6,1 \pm 0,86	-0,8 \pm 1,74		5,8 \pm 0,90	-3,5 \pm 2,18	2,7 (1,18; 4,22); $p<0,001^*$
Zmiana wyniku w skali CGI-I			-	3,8 \pm 0,8		-	5,5 \pm 1,27	-1,7 (-2,52; -0,88); $p<0,001^{**}$

*w bazie clinicaltrials.gov podano wyniki analizy wykonanej na podstawie LMS (ang. *least squared means* – średniej najmniejszych kwadratów):

- zmiana wyn ku w skali QMG: MD=-6,54 (95% CI: -9,78; -3,29), $p=0,0004$;
- zmiana wyn ku w skali SGI: MD=2,95 (95% CI: 1,53; 4,38), $p=0,0003$;

**wg wyników testu sumy rang Wilcoxon podanych w bazie clinicaltrials.gov wartość p dla tego porównania wynosi 0,002

[^]w przypadku punktu końcowego: zmiana wyn ku w skali CGI-I dostępne dane stanowią prawdopodobnie wynik końcowy, gdyż skala ta służy do oceny zmiany stanu pacjenta względem wartości początkowych. Wynik dla grupy DAP znajduje się pomiędzy 3 – minimalna poprawa a 4 – brak zmian, natomiast wynik dla grupy PLC znajduje się między 5 – minimalne pogorszenie a 6 – znaczne pogorszenie

W zakresie oceny bezpieczeństwa uzyskano IS różnice na korzyść DAP w przypadku oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (3/13, 23,1% vs. 10/13, 76,9%, $OR=0,09$, 95% CI: 0,01; 0,56, $p=0,01$; $RD=-0,54$ 95% CI: -0,86; -0,21, $p=0,001$). Najczęściej występującymi zdarzeniami w grupie PLC były: osłabiona siła mięśni (38,5%), niedokrwienie mięśnia sercowego i zmęczenie, (po 30,8% chorych). Zdaniem analityków Agencji część zdarzeń występujących w ramieniu PLC była związana z objawami LEMS i mogła być wywołana odstawieniem DAP. Zdarzeniami, które wystąpiły w grupie DAP były: ból pleców, ból kończyn, ból głowy.

Tim 2000

W ramach wyszukiwania weryfikacyjnego analitycy Agencji odnaleźli jednoośrodkowe badanie obserwacyjne Tim 2000. Dane dotyczące wyników badań elektromiograficznych były zbierane prospektywnie, a w przypadku braku różnic w metodologii również retrospektywnie. W badaniu uczestniczyło 73 chorych z LEMS, z których 31 (42,3%) cierpiało na nowotwór płuc, a 2 (2,7%) na nowotwór piersi. Pacjenci dokonywali oceny swojej odpowiedzi na leczenie w 4-stopniowej skali:

- brak poprawy – brak zmian objawowych i funkcjonalnych;
- minimalna poprawa – subiektywne odczucie poprawy w zakresie siły, ale brak zmian funkcjonalnych;
- umiarkowana poprawa – znaczna poprawa w codziennej aktywności;
- znaczna poprawa – pacjent odczuwał niewielką słabość lub zmęczenie w codziennych aktywnościach.

Z podanych informacji i analizy danych wynika, że na różnych etapach leczenia poszczególni pacjenci stosowali różne schematy leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla poszczególnych terapii.

Tabela 20. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w zależności od terapii – badanie Tim 2000

Terapia	N	Ocena odpowiedzi na leczenie n* (%)			
		Znaczna poprawa	Umiarkowana poprawa	Minimalna poprawa	Brak poprawy
DAP + bromek pirydostygminy	53	24 (45)	18 (34)	7 (13)	4 (8)
Bromek pirydostygminy	59	0 (0)	3 (5)	41 (69)	15 (25)
Prednizon	32	0 (0)	9 (28)	13 (41)	10 (31)
Plazmafereza	19	2 (11)	3 (16)	6 (32)	7 (37)

Terapia	N	Ocena odpowiedzi na leczenie n* (%)			
IVIg**	17	7 (41)	3 (18)	4 (24)	3 (18)
Azatiopryna	10	0 (0)	2 (20)	1 (10)	7 (70)
Guanidyna	9	0 (0)	5 (56)	1 (11)	3 (33)
Terapia przeciwnowotworowa	26	4 (15)	2 (8)	3 (12)	17 (65)

*w publikacji podano wartości procentowe, n obliczone przez analityków Agencji

**IVIg (immunoglobuliny dożylnie) w dawce 2 g/kg masy ciała podawane przez 2-5 dni

Powyższe dane wskazują na przewagę DAP w skojarzeniu z pirydostygminą nad większością stosowanych interwencji w zakresie częstości uzyskiwania znacznej poprawy. Jedynie dla IVIg uzyskano podobny odsetek chorych oceniających tak swoją odpowiedź na leczenie. W badaniu nie podano po jakim czasie oceniano odpowiedź na leczenie, nie wskazano też czasu jej utrzymywania, co może być istotne w kontekście stosowania IVIg, które podaje się krótkotrwale. Zdaniem autorów publikacji DAP jest efektywnym, dobrze tolerowanym lekiem skierowanym przeciwko objawom LEMS i nawet w przypadku chorych z drobnokomórkowym rakiem płuc terapia objawowa często znacznie wpływa na poprawę jakości życia.

Należy zauważyć, że zgodnie z informacjami w publikacjach Tim 2000 i Sanders 2000 w wyżej opisanym badaniu mogli uczestniczyć pacjenci biorący też udział w badaniu Sanders 2000. Zdaniem analityków Agencji może to również dotyczyć badania Sanders 1993.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Firdapse

Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności w ChPL Firdapse wskazano:

- Zależne od dawki zwiększone ryzyko występowania napadów drgawkowych;
- Zalecenia ścisłej obserwacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z uwagi na brak wystarczających danych nt. stosowania DAP w takich populacjach;
- Ryzyko działania rakotwórczego, stwierdzone na podstawie badania u szczurów (występowanie nerwiaka osłonkowego – Schwannoma) – zaleca się ostrożność u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia Schwannoma;
- Zalecenia monitorowania zapisu EKG (na początku leczenia i następnie raz w roku);
- Konieczność ścisłego monitorowania w przypadku niektórych chorób, zwłaszcza astmy oskrzelowej;
- Zmienność farmakokinetyki w zależności od fenotypu acetylacji.

Jako działania niepożądane występujące bardzo często, ChPL Firdapse wymienia zawroty głowy, hipestezję, parestezje, nudności, nadmierną potliwość, zimny pot. Często występującym działaniem są bóle brzucha.

Baza ADRR

Analitycy Agencji zaktualizowali dane przedstawione w AKL wnioskodawcy. Na dzień 11 stycznia 2019 r., w bazie ADRR dostępne były podejrzewane działania niepożądane zgłaszane do listopada 2018 r. – łącznie 32 zgłoszenia dla leku Firdapse i 49 dla substancji czynnej – amifamprydyny. Najczęściej zgłaszane działania

niepożądane dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych (odpowiednio 15 i 21 przypadków), zaburzenia ogólne i w miejscu podania leku (odpowiednio: 9 i 10), zaburzenia układu nerwowego (5 i 12), zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (7 i 9), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (7 i 9). W obu przypadkach zgłoszono jeden przypadek nowotworu.

WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess analitycy Agencji odnaleźli zestawienie liczby działań niepożądanych dla amifamprydyny zgromadzonych przez Uppsala Monitoring Center – łącznie 107 zgłoszeń (data wyszukiwania: 11.01.2019 r.). Najwięcej działań było związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (39) oraz układu nerwowego (34).

EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat amifamprydyny.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opiera się na szeregu randomizowanych badań eksperymentalnych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo DAP i placebo (2 badania RCT: LMS-002, Sanders 2000 i 4 badania cross-over: Oh 2009, Wirtz 2009, Sanders 1993 i McEvoy 1989). Ponadto do przeglądu wnioskodawcy włączono 3 badania obserwacyjne: jedno badanie z grupą kontrolną (Mantegazza 2015) i dwa badania jednoramienne (Abenroth 2016 i Harms 2012). W AKL wnioskodawcy podano, że włączone badania z grupą kontrolną stanowią porównania DAP z BSC, który stanowi komparator w niniejszej analizie. Jednak wg informacji zamieszczonych w dostępnych publikacjach wynika, że komparatorem w każdym z włączonych badań eksperymentalnych jest placebo. Jedynie w badaniu Wirtz 2009 pirydostygmina + PLC była podawana w ramach interwencji, badanie to nie zostało jednak uwzględnione w AWA, z uwagi na drogę podania DAP inną niż ocenianego produktu. BSC w postaci pirydostygminy, leków immunomodulujących i immunosupresyjnych, w tym glikokortykosteroidów mogło być podawane we włączonych badaniach jako leczenie wspomagające niezależnie od randomizacji, a dane dot. odsetka pacjentów przyjmujących takie leczenie są niedostępne lub niekompletne dla większości badań, a w przypadku niektórych na podstawie dostępnych informacji nie można stwierdzić czy podawanie BSC było dozwolone (np. Sanders 2000, McEvoy 1989). Tylko na podstawie publikacji do badania DAPPER można jednoznacznie ustalić, że BSC otrzymywało 96,87%. Natomiast w przypadku badania obserwacyjnego Mantegazza 2015, jedną z analizowanych grup rzeczywiście stanowili pacjenci, których terapia odpowiadała definicji BSC przyjętej przez wnioskodawcę. Na podstawie publikacji Mantegazza 2015 nie ma możliwości określenia rodzaju stosowanego leczenia w ramach BSC oraz rozkładu poszczególnych terapii w badanej populacji w momencie oceny. Ponadto należy podkreślić, że stosowanie BSC w ww. badaniach możliwe było również w grupach przyjmujących DAP. W rzeczywistości jednak interwencje zastosowane w tych badaniach mogą być zbliżone do porównywanych w ramach niniejszej AWA, ponieważ zdaniem eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę [redacted]

[redacted] Wyniki badania DAPPER wskazują na IS przewagę DAP (DAP + BSC) w porównaniu z PLC (PLC + BSC) w zakresie wyników testu 3 TUG (ocena stanu funkcjonalnego mięśni proksymalnych), w tym również IS mniejszą szansę istotnego klinicznie nasilenia objawów choroby. IS różnicę na korzyść DAP w tym zakresie uzyskano również w badaniu LMS-003, w przypadku którego nieznane są jednak dane nt. stosowania BSC przez chorych. Analitycy Agencji odnaleźli abstrakt konferencyjny Raja 2018, który wskazuje, że test 3TUG koreluje z oceną nasilenia objawów choroby zarówno wg pacjentów jak i badaczy. W przypadku badania Mantagazza 2015 analiza wykonana przez wnioskodawcę nie wykazała IS różnic między DAP (zarówno w formie fosforanu, jak i zasady) a BSC w zakresie oceny w skali QMG (ocena nasilenia objawów miastenicznych). Podobnie analiza wyników oceny jakości życia w skali EQ-5D VAS wykazała brak IS różnic między grupą przyjmującą Firdapse a grupą BSC oraz między grupą DAP-zasada a grupą BSC. Autorzy publikacji Mantegazza 2015 uznali jednak wynik grupy BSC za znacznie wyższy (świadczący o lepszej jakości życia) względem pozostałych grup.

Analitycy Agencji odnaleźli dodatkowo badanie obserwacyjne Tim 2000, z nieznanymi przyczynami nieuwzględnione w AKL wnioskodawcy. W badaniu tym przedstawiono wyniki samooceny pacjentów w zakresie odpowiedzi na leczenie. Otrzymane dane wskazują na przewagę DAP w skojarzeniu z pirydostygminą nad większością stosowanych interwencji w zakresie częstości uzyskiwania znacznej poprawy. Jedynie dla IVIg uzyskano podobny odsetek chorych oceniających tak swoją odpowiedź na leczenie. Z uwagi na niedokładny opis metodologii badania odstąpiono od analizy statystycznej wyników.

W wyniku przeglądu opracowań wtórnych wnioskodawca odnalazł dwa przeglądy systematyczne: Keogh 2011, oceniający skuteczność różnych metod leczenia LEMS oraz Quartel 2010, nakierowany na ocenę skuteczności

DAP w LEMS. Przegląd Quartel 2010 był sponsorowany przez firmę BioMarin Pharmaceuticals Inc., natomiast w przypadku opracowania Keogh 2011 jeden ze współautorów zgłosił otrzymanie honorarium od tej firmy za udział w Komitecie Doradczym. Żaden z przeglądów nie pozwala na ocenę porównawczą skuteczności i bezpieczeństwa DAP względem BSC. Wg wniosków autorów przeglądu Keogh 2011 nieliczne dowody o umiarkowanej do wysokiej jakości pochodzące z RCT świadczą, że stosowanie DAP lub IVIg poprawia wyniki oceny siły mięśniowej i amplitudy CMAP u pacjentów z LEMS. Autorzy zwrócili jednak uwagę, że wynik przeprowadzonej przez nich metaanalizy zmiany wyniku w skali QMG MD=2,44 (95% CI: 1,22; 3,65) jest niższy niż istotna klinicznie zmiana w tej skali wg Barohn 1998 (2,6 pkt). Z tego względu uzyskane przez nich wyniki nie świadczą jednoznacznie o skuteczności DAP w poprawie siły mięśniowej. Należy zauważyć, że w badaniu Sanders 2000 autorzy za istotną klinicznie zmianę przyjęli 2 pkt, co nie zostało jednak poparte żadnymi dowodami. Warto zwrócić uwagę, że próg istotnej klinicznie różnicy został osiągnięty dla populacji per protocol w badaniu LMS-002 i w badaniu Oh 2009, natomiast przyczyną nieosiągnięcia takiego wyniku w populacji ITT w badaniu LMS-002 zdaniem autorów publikacji Oh 2016 było prawdopodobnie przyjęcie badanego leku przez 10/16 chorych wieczorem dzień przez ostateczną oceną zamiast rano w dniu oceny.

Wg autorów przeglądu Quartel 2010, DAP wykazuje skuteczność w objawowym leczeniu pacjentów z LEMS. Udowodniono również skuteczność i bezpieczeństwo oraz pozytywny stosunek korzyści do ryzyka DAP w formie fosforanu.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, jak i ChPL Firdapse, [redacted] oraz bazy ADRR. Analitycy Agencji uwzględnili również zgłoszenia z bazy WHO Uppsala Monitoring Centre. Do jednych z najczęściej wymienianych zdarzeń podczas stosowania DAP należą parestezje okolicy ust i palców. Należy również zwrócić uwagę na przypadki drgawek przy stosowaniu DAP w dawce ok. 100 mg/dobę. Zgodnie z ChPL Firdapse maksymalną dobową dawką DAP jest 60 mg. W części włączonych badań oceniano możliwą kardi toksycyżność DAP, jednak w niektórych dane były ograniczone do pojedynczych pacjentów. Nie stwierdzono nieprawidłowości, poza IS różnicą na niekorzyść DAP w formie zasady względem BSC w przypadku nieskorygowanego wyniku pomiaru długości odcinka QT (brak IS różnic w analizie wartości skorygowanych) w badaniu Mantegazza 2015, jednak średnie wartości w żadnej z grup nie przekraczały wartości przyjętych przez autorów za prawidłowe.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania amifamprydyny (Firdapse) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona.

Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności (CUA),
- analiza kosztów-konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię medyczną tj. produkt leczniczy Firdapse (DAP) porównywano z BSC, w skład którego wchodzi leczenie immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat), immunoglobuliny dożylnie (IVIg), pirydostygmina oraz glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon).

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną.

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (40 lat).

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

Model

W analizie ekonomicznej (AE) wykorzystano zaadaptowany do polskich warunków model Markowa, wykonany w programie Microsoft Excel. Składał się on z 1-miesięcznych cykli (łącznie 480 cykli).

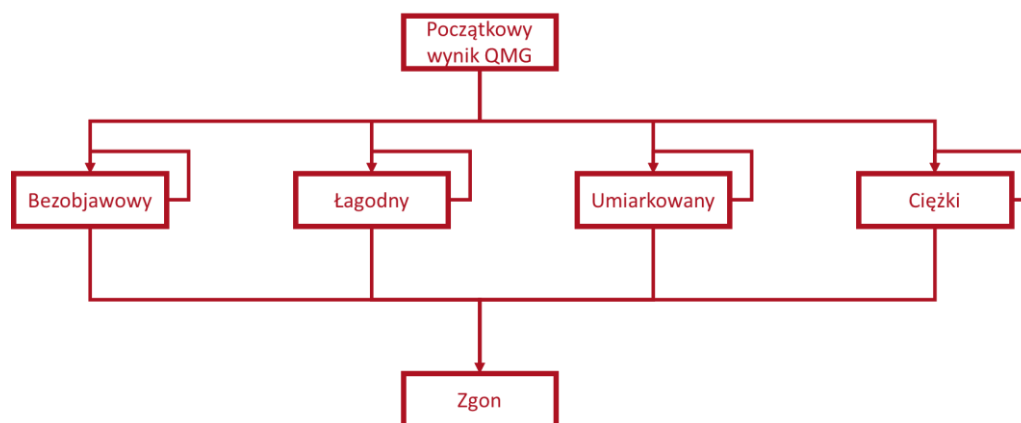
Model dostarczony przez wnioskodawcę wykorzystany w ramach analizy obejmował 5 stanów:

- Bezobjawowy: stan zdrowia charakteryzujący się wynikiem w skali QMG³ od 0 do 1,
- Łagodny: stan zdrowia charakteryzujący się wynikiem w skali QMG od 1 do 7.
- Umiarkowany: stan zdrowia charakteryzujący się wynikiem w skali QMG od 7 do 15.
- Ciężki: stan zdrowia charakteryzujący się wynikiem w skali QMG od 15 do 39.
- Zgon.

W AE założono, że pacjenci stosujący DAP otrzymują jednocześnie BSC (z wyjątkiem stanu bezobjawowego).

Poniżej przedstawiono schemat odzwierciedlający strukturę modelu.

³ QMG – ang. *Quantitative Myasthenia Gravis score* – skala ilościowej oceny miastonii (im wyższy wynik tym bardziej nasilone jest osłabienie mięśni).



Rysunek 1. Struktura modelu

Źródło: AE wnioskodawcy

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych w horyzoncie dożywotnim. Zgon pacjenta mógł nastąpić w każdym z analizowanych stanów.

Model zakładał, że pacjenci z LEMS w ramieniu Firdapse w stanie bezobjawowym i łagodnym nie będą przyjmować BSC, zaś w stanie umiarkowanym i ciężkim pacjenci mogą przyjmować pirydostygminę i leki immunosupresyjne. Natomiast w ramieniu BSC pacjenci w 3 z 4 stanów z wyjątkiem stanu bezobjawowego mogli otrzymywać leczenie.

Analiza wrażliwości

„Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze”.

„W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, związane ze stanem zdrowia chorego oraz skutecznością terapii, ponieważ mają one jednoczesny wpływ na koszty i jakość życia oraz obciążone są największą niepewnością”.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W przedstawionym modelu za miarę skuteczności terapii przyjęto wynik skali QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis score*).

W AE wnioskodawcy informacje o skuteczności klinicznej porównywanych interwencji zaczerpnięto z badań eksperymentalnych i obserwacyjnych uwzględnionych w AKL. Okres obserwacji w badaniach eksperymentalnych wyniósł od 1 do 14 dni (tylko w badaniu DAPPER max. czas obserwacji wyniósł 1 mies.). Początkowa charakterystyka chorych w modelu została ustalona na podstawie badania Oh 2016 i Montegazza 2015. Wiek pacjentów na początku modelu wynosił 57 lat. Odsetek pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc (SCLC) oszacowano na poziomie 55%, a 45% natomiast stanowili chorzy bez nowotworu (NCD-LEMS). Określenia odsetka chorych w stanie bezobjawowym – 18%, łagodnym – 53%, umiarkowanym – 22% i ciężkim – 7% dokonano na podstawie danych od zamawiającego.

Stopień zaawansowania objawów choroby (skala QMG)

Początkową średnią wartość skali QMG, przyjęto na podstawie publikacji Montegazza 2015, równą wartości 7,2 z odchyleniem standardowym (SD) 6,8. Na podstawie publikacji Oh 2009, Oh 2016, Sanders 2000 i Montegazza 2015 oszacowano efekt zdrowotny związany ze stosowaniem DAP wyrażony jako różnica średnich wartości skal QMG z badań z ramienia DAP i BSC ważonych liczebnością poszczególnych ramion. W modelu przyjęto, że stosowanie DAP powoduje zmianę wyniku QMG o -2,33. Natomiast zgodnie z założeniem modelu centralnego przyjęto, że wynik QMG w ramieniu BSC będzie pogarszał się o 10% rocznie.

Stan pacjenta modelowano za pomocą rozkładu beta, który posłużył do wyznaczenia odsetka chorych znajdujących się w jednym z 4 stanów: bezobjawowy, łagodny, umiarkowany lub ciężki. Parametry rozkładu beta uzależniono od wartości skali QMG.

Zgony

Prawdopodobieństwo zgonu chorych na LEMS bez obecności nowotworu (NCD-LEMS) zgodnie z opinią eksperta wnioskodawcy wyznaczono w oparciu o ryzyko zgonu populacji generalnej Polski (dane GUS z 2016 r.). Natomiast wartość OS w grupie chorych z LEMS z obecnością nowotworu (CD-LEMS) modelowano w oparciu o dane z badania Maddison 2017, z wykorzystaniem rozkładu log-logistycznego.

Jakość życia

W analizie podstawowej wyznaczenie użyteczności przeprowadzono w oparciu o opinię eksperta oraz przeciętną wartość EQ-5D w populacji generalnej Polski dla osób w wieku 55-64 lat z publikacji Golicki 2017. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw użyteczności z modelu centralnego.

Działania niepożądane

AKL wnioskodawcy nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenie profilu bezpieczeństwa między DAP a BSC. W związku z powyższym w modelu nie uwzględniano częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty świadczeń ambulatoryjnych, koszt hospitalizacji w ramach której będzie odbywać się leczenie przetoczeniami immunoglobulin, a także koszty związane z wykonaniem programu lekowego (koszt podania leku i koszt diagnostyki). Zużycie poszczególnych zasobów tj. średni koszt leczenia chorego przyjęto na podstawie opinii eksperta, charakterystyk produktów leczniczych, opisu programu lekowego B.67 (*Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych*), projektu analizowanego programu lekowego oraz publikacji Naumes 2016. Koszt poszczególnych świadczeń oszacowano wykorzystując dane z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 114/2017/DGL, 130/2016/DSOZ, 62/2017/DSOZ, 73/2017/DSOZ, z Obwieszczenia MZ z dn. 28 października 2018 r. oraz danych DGL (styczeń-wrzesień 2018 r.).

Koszty leków

W ramach analizy założono, że lek Firdapse będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Cenę leku uzyskano od podmiotu odpowiedzialnego. W poniższej tabeli przedstawiono różnice w kosztach NFZ między wariantem z i bez RSS.

Tabela 21. Koszty produktów Firdapse uwzględnione w AE wnioskodawcy [PLN]

Nazwa produktu leczniczego	Wariant	CZN (PLN)	UCZ (PLN)	CHB (PLN)	Koszt NFZ (PLN)
Firdapse (10 mg, 100 tabl.)	Bez RSS				
	Z RSS				

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Koszty BSC

Dawkowanie leków stosowanych w ramach BSC uzależniono od stanu pacjenta. W przypadku pirydostygminy i azatiopryny nieodnaleziono dokładnych zaleceń odnośnie dawkowania, w związku z tym wykorzystano przeciętne dawki z ChPL i/lub oparto się na wytycznych dotyczących leczenia miastonii.

Koszty pirydostygminy, prednizonu i azatiopryny zaimplementowano do stanu umiarkowanego i ciężkiego, natomiast koszty IVIg jedynie do stanu ciężkiego (w ramach hospitalizacji).

Koszty komparatorów oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ na dzień 1 listopada 2018 r. jako średnie ważne udziały w rynku poszczególnych preparatów wg danych DGL (styczeń-wrzesień 2018 r.). Zużycie poszczególnych leków przyjęto na poziomie DDD wg WHO. W związku z tym, że pirydostygmina nie jest refundowana w populacji docelowej, w ramach analizy przyjęto, że pacjenci z LEMS będą ponosili cały koszt nabycia leku (0,01 PLN za 1 mg,).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty leków oszacowane na podstawie danych DGL.

Koszt wizyty u neurologa

Częstość wizyt u neurologa przyjęto na podstawie opinii eksperta. Koszt wizyty oszacowano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ nr 62/2017/DSOZ i w wariantcie podstawowym analizy wyniósł on 33 PLN.

Koszt rehabilitacji

Ze względu na brak danych dotyczących sposobu prowadzenia rehabilitacji chorych z LEMS, koszt rehabilitacji oraz częstość rehabilitacji oszacowano w oparciu o informacje dotyczące rehabilitacji chorych na miastemię z publikacji Naumes 2016. Wycenę przeprowadzono o wycenę punktową z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 130/2016/DSOZ. Koszt jednego zabiegu oszacowano na poziomie 6,27 PLN. W ramach analizy podstawowej przyjęto, że pacjenci odbywają 2 treningi w tygodniu.

Koszt hospitalizacji związany z podaniem IVIg

Koszt hospitalizacji oszacowano w oparciu o wycenę punktową z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 73/2017/DSOZ. W AE wnioskodawcy założono, że w obu ramionach terapia immunoglobulinami będzie stosowana tylko w ramach hospitalizacji. Uwzględniając wartość punktową produktu „leczenie przetoczeniami immunoglobulin”, zalecaną dawkę stosowania immunoglobulin na poziomie 0,4 g/kg mc./ dzień przez 5 dni oraz średnią masę ciała z modelu (75 kg) wyznaczono całkowity koszt podania immunoglobulin w ramach hospitalizacji w wyniku zaostrzenia epizodu. Koszt ten w ramach analizy podstawowej oszacowano na poziomie: 29 400 PLN.

Koszt podania leku

Koszty podania leku oszacowano jako koszt świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Założono, że wydanie amifamprydyny będzie następować raz na miesiąc w trybie ambulatoryjnym.

Koszt monitorowania terapii

W AE wnioskodawcy założono, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta rozliczane jest w ramach diagnostyki w programie lekowym oraz że koszt monitorowania dla DAP będzie taki sam jak w programie lekowym B.67 (na podstawie Zarządzenia Nr 114/2018 Prezesa NFZ z dn. 30 listopada 2017 r.). Koszt monitorowaniu w miesięcznym cyklu oszacowano na poziomie ██████████

Koszt kwalifikacji do programu lekowego

W związku z koniecznością kwalifikacji pacjentów do leczenia w ramach programu przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich uwzględniono koszt kwalifikacji do programu lekowego wynoszący 338 PLN, naliczany jednorazowo w pierwszym cyklu.

Koszt leczenia działań niepożądanych

Przyjęto założenie o braku różnic w ocenie profilu bezpieczeństwa między DAP i BSC. W związku z tym w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Przedstawione w AE wnioskodawcy koszty z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie od kosztów z perspektywy NFZ, stąd nie przedstawiono ich w niniejszej analizie. Oceniany lek jest w ramach programu lekowego dostępny dla pacjenta bezpłatnie, ██████████

DAP + BSC vs BSC (wyniki CCA)**Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej AE dla porównania DAP + BSC vs BSC (CCA), perspektywa NFZ**

Parametr	Wyniki z RSS		Wyniki bez RSS	
	DAP + BSC	BSC	DAP + BSC	BSC
Koszty całkowite [PLN]				
Koszty leków [PLN]				
Koszty hospitalizacji / wizyty u specjalisty				
Efekt [QALY]				
CUR [PLN / QALY]				

DAP- diaminopirydyna (amifamprydyna); BSC (*best-supportive care*): pirydostygmina, azatiopryna, prednizon, IVIg,

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie w ramach programu lekowego DAP + BSC wiąże się z kosztem , a BSC w wariantcie z RSS, co przekłada się na współczynniki CUR odpowiednio , a w przypadku BSC co przekłada się na współczynniki CUR odpowiednio

DAP + BSC vs BSC (wyniki CUA)**Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ**

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	DAP + BSC	BSC	DAP + BSC	BSC
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

DAP- diaminopirydyna (amifamprydyna); BSC (*best-supportive care*): pirydostygmina, azatiopryna, prednizon, IVIg.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAP + BSC w ramach programu lekowego w miejsce terapii BSC wiąże się z wyższymi kosztami, ale jest bardziej skuteczne (Δ QALY). Oszacowany ICUR dla porównania DAP + BSC vs BSC wyniósł z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS. Nie uwzględniając RSS oszacowany ICUR jest wyższy i wynosi , o którym mowa w ustawie o refundacji (139 953 PLN/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, obliczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, w wariantcie bez RSS wynosi z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej.

W wariantcie uwzględniającym RSS cena progowa dla produktu Firdapse wynosi z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej.

Ze względu na addytywny charakter terapii amifamprydyną (DAP) nie zastąpi ona żadnej dotychczas refundowanej terapii, niezasadne jest zatem rozpatrywanie okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

⁴ 139 953 PLN/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził zarówno jednokierunkową (deterministyczną) analizę wrażliwości, jak i analizę probabilistyczną, w ramach których testował wpływ zmiany wybranych parametrów na wyniki analizy, co zostało opisane w rozdziałach 11 i 12 AE wnioskodawcy.

Analiza jednokierunkowa

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 22 scenariuszy (wyniki przedstawiono w rozdz. 11 na str. 51 AE).

We wszystkich wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości (perspektywa NFZ) wnioskowanie było zgodne z wnioskiem z analizy podstawowej – koszt stosowania DAP + BSC w porównaniu z BSC [redacted]. Spośród wszystkich testowanych parametrów największa zmiana ICUR nastąpiła przy uwzględnieniu:

- tych samych wartości użyteczności pomiędzy ramionami i w obrębie stanów zdrowia zgodnie z modelem centralnym (dane oszacowane na podstawie rejestru chorych z LEMS) - [redacted] względem wariantu podstawowego bez RSS jak i w wariacie uwzględniającym RSS,
- wartości skali QMG na poziomie 0,40 - [redacted] względem wariantu podstawowego odpowiednio bez RSS jak i z uwzględnieniem RSS.
- wyższej skuteczności DAP nad BSC względem wariantu podstawowego [redacted] względem wariantu podstawowego bez RSS jak i w wariacie uwzględniającym RSS.

Analiza probabilistyczna

Założenia analizy probabilistycznej zostały opisane w rozdziale 12 AE wnioskodawcy. Na podstawie wyników analizy probabilistycznej (1 000 symulacji) przeprowadzonej przez wnioskodawcę można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora nie wiąże się z ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych.

Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana [redacted].

Poniżej przedstawiono wykres punktowy.

[redacted]



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych w kwestii uwzględnienia w modelu dawki 60 mg a nie 80 mg (dawka dopuszczona w badaniach klinicznych włączonych do AKL oraz zgodnie z projektem programu lekowego) uzasadnił, że: „Zgodnie z projektem programu lekowego standardowa maksymalna dawka leku wynosi 60 mg. Dawka zwiększona do 80 mg może być stosowana jedynie w wyjątkowych okolicznościach, co wskazuje, że będzie to dawka powszechnie stosowana u pacjentów (...)” W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant zakładających możliwość stosowania DAP w dawce 80 mg.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Obecnie nie jest w Polsce refundowana żadna terapia ukierunkowana na leczenie LEMS, a jedynie terapie łagodzące objawy tej choroby, czyli leki immunosupresyjne (glikokortykosteroidy, azatiopryna), i leczenie przetoczeniami immunoglobulin w ramach programu lekowego. Dodatkowo u chorych tych stosowana jest pirydostygmina (odwrotny inhibitor acetylocholinoesterazy), która nie jest finansowana ze środków publicznych. Ze względu na fakt, że DAP ma charakter addytywny (z wyjątkiem chorych na LEMS w stanie łagodnym), prawdopodobnie amifamprydyna nie zastąpi terapii aktualnie stosowanej (BSC). Terapie wchodzące w skład BSC są rekomendowane w polskich i zagranicznych wytycznych.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Ocenę skuteczności preparatu Firdapse względem BSC dokonano w oparciu o 6 badań eksperymentalnych dotyczących porównania amifamprydyny (DAP) i placebo. Dane dotyczące stosowania BSC w postaci pirydostygminy, leków immunosupresyjnych, w tym glikokortykosteroidów jako leczenia wspomagającego w trakcie trwania badania są ograniczone. Komentarz pod tabelą. Szczegółowe informacje odnośnie ograniczeń analizy klinicznej przedstawiono w rozdz. 4.1.4.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni (40 lat)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	W analizie podstawowej wartości użyteczności oparto na opinii eksperta oraz wartości skali EQ-5D w populacji generalnej na podstawie publikacji Golicki 2017. Wnioskodawca założył różne zestawy użyteczności w zależności od stanu progresji choroby. Podejście to różni się od założeń przyjętych w modelu centralnym, (wariant testowany w analizie wrażliwości), który został przeprowadzony w oparciu o założenie braku różnic w wartościach użyteczności poszczególnych stanów pomiędzy ramionami. Co więcej biorąc pod uwagę wyniki AKL dot. oceny profilu bezpieczeństwa wskazującą na brak różnic pomiędzy interwencjami zasadne wydaje się, aby analiza podstawowa była przeprowadzona w oparciu o założenie przyjęte w analizie wrażliwości, tj. w oparciu o brak różnic w wartościach użyteczności pomiędzy ramionami. Komentarz pod tabelą.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Zasadniczym ograniczeniem założeń modelu jest brak wystarczających danych dotyczących porównania skuteczności DAP vs BSC. W ramach AKL włączono sześć badań eksperymentalnych dotyczących porównania amifamprydyny (DAP) i placebo, nie zaś jak wskazano w AKL, AWB i AE wnioskodawcy – porównania DAP względem BSC. Dane dotyczące stosowania BSC w postaci pirydostygminy, leków immunosupresyjnych, w tym glikokortykosteroidów jako leczenia wspomagającego w trakcie trwania badania dostępne są w dwóch publikacjach (DAPPER, LMS-002). W badaniu, w którym szczegółowo opisano charakterystykę pacjentów i metodykę – DAPPER, odsetek pacjentów stosujących BSC wyniósł 96,87%. W badaniu LMS-002, spośród 38 chorych, dla których dostępne są dane BSC otrzymywało 84,2%. Ogranicza to możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania tych leków w ramach AE. Z tego powodu szczególnie wybór techniki analitycznej jako analizy konsekwencji kosztów w porównaniu z BSC w opinii analityków Agencji jest zasadny.

Wybór dożywotniego horyzontu czasowego należy uznać za właściwy ze względu na fakt, że LEMS jest chorobą przewlekłą wymagającą stałego przyjmowania leczenia objawowego. W związku z brakiem danych długookresowych, oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym są jednak obarczone niepewnością. W opinii wnioskodawcy „nie jest możliwe zbudowanie wiarygodnego i przejrzystego modelu, który odwzorowywałby fluktuacyjny charakter choroby ultra-rzadkiej. Wymagałoby to dostępności wyników długookresowego badania rejestracyjnego na dużej próbie chorych (...)”. Wnioskodawca przeprowadził jednak analizę wrażliwości, w której dokonał oszacowań dla 20-letniego horyzontu.

W modelu wnioskodawcy uwzględniono cztery stany zdrowia. Każdy stan związany jest z innym schematem leczenia, przez co generowane są różne koszty. Przepisanie pacjenta do odpowiedniego stanu jest uzależnione od liczby punktów otrzymanych w ocenie skali w skali QMG⁵ (skala ilościowej oceny miastonii: 0 – postać bezobjawowa, 1-6 – postać łagodna, 7-15 – postać umiarkowana, 16-39 – postać ciężka).

Ekspert Agencji także podał w wątpliwość stosowanie skali QMG w praktyce klinicznej zaznaczając, że każdy przebieg choroby jest inny np. z łagodnej postaci choroby można przejść w postać ciężką. W związku z powyższym wprowadzenie leczenia BSC oraz dobór dawki w oparciu o wynik skali QMG w praktyce klinicznej wydaje się wątpliwe.

Wnioskodawca przeprowadził analizę uzasadnienia ceny, w której odniósł się do statusu leku sierociego, kosztów badań i rozwoju oraz wartości ICUR innych leków stosowanych w chorobach rzadkich. Należy

⁵ Richard J.Barohn „The Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) Test”

źródło: <http://myasthenia.org/LinkClick.aspx?fileticket=9U5kP6SfCJs%3D&tabid=125>

zauważyć, że w analizie przywołano błędną informację [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy stosowanie DAP + BSC vs BSC w ramach programu lekowego w miejsce terapii BSC [REDACTED], a oszacowany ICUR zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS znajduje się [REDACTED] o którym mowa w ustawie o refundacji (139 953 zł/QALY).

Analitycy Agencji wskazują także na niespójność pomiędzy wersją papierową AE a arkuszem kalkulacyjnym w kwestii naliczania kosztów glikokortykosteroidów (metyloprednizolonu i prednizonu). Po pierwsze wspomniany koszt został uwzględniony w analizie podstawowej w arkuszu kalkulacyjnym, a nie w analizie wrażliwości jak wskazano w wersji papierowej, po drugie model Markova jako koszt glikokortykosteroidów uwzględnia jedynie prednizon, z pominięciem kosztu metyloprednizolonu. Wnioskodawca nie przedstawił podstaw przyjęcia takiego założenia, co więcej należy wskazać, że zgodnie z badaniem Oh 2016 26% pacjentów z ramienia DAP i PLC przyjmowało metyloprednizon. Do arkusza kalkulacyjnego zostały wprowadzone koszty metyloprednizolonu, ale ostatecznie nie zostały one zaimplementowane do modelu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Istotnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak danych z badań klinicznych dotyczących oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu ze względu na progresję choroby. Na podstawie opinii eksperta w modelu założono różne zestawy użyteczności pomiędzy ramionami w czterech stanach zdrowia, pomimo że model centralny (wariant testowany w analizie wrażliwości) został przeprowadzony w oparciu o założenie braku różnic w wartościach użyteczności. W uzasadnieniu do przyjętego założenia wnioskodawca powołał się na wyniki AKL, zgodnie z którymi stosowanie DAP wiąże się z istotną statystycznie różnicą w ocenie poziomu objawów choroby w skali QMG. Wnioskodawca na poparcie przyjętego założenia przedstawił także informację z abstraktu konferencyjnego Jarrett 2017, w którym wykazano istotną statystycznie odwrotną korelację między wynikiem skali QMG a wynikiem kwestionariusza EQ-5D-5L (współczynnik korelacji $R = -0,322$ (95% CI: -0,408; -0,230), p -wartość $< 0,0001$) w ocenie wszystkich z wyjątkiem 4 ocenianych domen skali QMG. Należy jednak wskazać, że zgodnie z publikacją Mukaka 2012 wyliczony współczynnik korelacji na poziomie od -0,3 do -0,5 definiuje się jako słaby związek. W opinii analityków Agencji przyjęte założenie w analizie podstawowej dotyczące różnic w wartościach użyteczności pomiędzy ramionami DAP + BSC vs BSC w stanie bezobjawowy, łagodnym, umiarkowanym i ciężkim jest błędne. W związku z powyższym zasadne wydaje się przeprowadzenie analizy podstawowej w oparciu o założenie przyjęte w analizie wrażliwości, tj. w oparciu o brak różnic w wartościach użyteczności pomiędzy ramionami.

Co więcej w ramach analizy wrażliwości testowano wariant zakładający przyjęcie wyższej skuteczności DAP vs BSC mierzoną skalą QMG ([REDACTED]). Wnioskodawca nie przedstawił jednak uzasadnienia do przyjętego założenia. Należy także zauważyć, że przyjęty wariant [REDACTED] W związku z wątpliwościami analityków Agencji w kwestii przyjętych zestawów użyteczności w analizie podstawowej należy uznać, że uwzględnienie różnicy efektów pomiędzy DAP + BSC vs BSC [REDACTED] jest mało prawdopodobne.

W AE przyjęto założenie, że wiek pacjentów na początku modelu będzie wynosił 57 lat, oszacowany jako średnia wieku z dwóch badań klinicznych Oh 2016 i Mantegazza 2015. W pierwszym badaniu w którym 17% pacjentów miało potwierdzony nowotwór w wywiadzie średnia wieku wyniosła 52 lata, w drugim zaś u 13,3% chorych potwierdzono obecność SCLC oraz u 13,3% nowotwór inny niż SCLC średnia wieku wyniosła 61,5 lat. Wątpliwości Agencji budzi fakt, że do oszacowania wieku pacjentów nie uwzględniono innych badań włączonych do AKL wnioskodawcy, w tym m.in. badania DAPPER, w którym odsetek pacjentów z CD-LEMS wyniósł 0%, a średnia wieku pacjentów, u których zdiagnozowano LEMS wyniosła 48,9 lat. Niemniej jednak analiza wrażliwości, w ramach której testowano warianty skrajne dotyczące wieku pacjentów na podstawie dwóch badań (52 – 62 lata) wykazała, że parametr ten [REDACTED] z perspektywy NFZ z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej odsetki pacjentów, u których potwierdzono obecność nowotworu oraz opinię eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę, zgodnie z którą LEMS często współwystępuje z drobnokomórkowym rakiem płuc (SCLC) założenie wnioskodawcy, iż 55% chorych na LEMS ma SCLC należy uznać za prawidłowe. Powyższą zależność potwierdził także ekspert Agencji wskazując, że 33% przypadków nie jest związanych z występowaniem drobnokomórkowego raka płuca. Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości, w której testowano skrajne wartości analizowanego parametru [REDACTED] można wnioskować, że zmiana odsetka chorych na LEMS z współwystępującym SCLC na wynik ICUR [REDACTED].

Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił uzasadnienie w kwestii zasadności pominięcia kosztu leków immunosupresyjnych wśród pacjentów z LEMS z obecnością nowotworu podając, że „ekspert kliniczny nie wskazał stosowania immunosupresantów w grupie chorych z CD-LEMS. Immunosupresja obniża odporność organizmu i tym samym sprzyja rozwojowi działania komórek nowotworowych. Dlatego też u pacjentów z obecnością nowotworu leczenie immunosupresyjne może wiązać się z ryzykiem wywołania progresji nowotworów złośliwych⁶”.

Należy jednak podkreślić, że oszacowane koszty przeprowadzono na podstawie pojedynczej opinii co stanowi pewne ograniczenie. Niemniej jednak z uwagi na brak innych danych źródłowych, przyjęte założenia należy uznać za wystarczające.

W modelu wnioskodawca założył, jednakowe prawdopodobieństwo zgonu pacjenta w danym punkcie czasowym niezależnie od stanu zdrowia, co w opinii Agencji jest mało prawdopodobne. Przyjęcie takiego założenia oznacza, że pacjenci w stanie bezobjawowym mają takie samo prawdopodobieństwo zgonu co pacjenci z ciężką postacią choroby.

Wnioskodawca w wersji papierowej AE podaje, że w modelu przyjęto, że odsetek pacjentów dożywających 40-lat wynosi 5%. Tymczasem zgodnie z wersją elektroniczną tejże analizy, odsetek ten wynosi 3%.

Do oszacowania kosztów monitorowania leczenia w analizie podstawowej, uwzględniono roczny ryczałt diagnostyki w Programie lekowym leczenia 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). Wnioskodawca założył, że koszt ten obejmuje zarówno koszt diagnostyki jak i monitorowania leczenia związany z realizacją programu. Ryczałt za diagnostykę zgodnie z definicją (Zarządzenie nr 125/2017/DGL) stanowi „produkt rozliczeniowy, w ramach którego finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych wymaganych przy kwalifikacji i w trakcie realizacji programu lekowego, wykonywanych u świadczeniobiorcy objętego tym programem w danym roku kalendarzowym”. Należy jednak zauważyć, że zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach obu programów różni się od siebie (więcej badań jest wymaganych przy kwalifikacji do PL B.67). Co więcej program lekowy obecnie refundowany obejmuje wiele jednostek chorobowych m.in. zespół Lamberta-Eatona, miastenię, zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym, w związku z tym trudniej jest porównać ze sobą świadczenia, które będą wykonywane u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w ramach tych programów. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych wskazał: „algorytmy stosowane w taryfikacji ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych nie są opublikowane. Nie przedstawiono również zasad na jakich należałoby wycenić badania diagnostyczne (...)”. W związku z powyższym przyjęcie kosztu ryczałtu na podstawie programu aktualnie finansowanego ze środków publicznych stanowi ograniczenie AE wnioskodawcy, a jednocześnie jest podejściem konserwatywnym ponieważ zawyża koszty interwencji.

W analizie ekonomicznej założono brak różnic w częstości występowania działań niepożądanych w grupie przyjmującej DAP + BSC i BSC i w związku z tym w analizie podstawowej pominięto koszty leczenia działań niepożądanych. Zgodnie z wynikami badania DAPPER (terapia BSC najbardziej zbliżona do przyjętej w AE wnioskodawcy) opisanymi w AKL w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia częściej występowały w grupie kontrolnej niż w grupie DAP (67% vs 36%), najczęściej występujące to: dyskomfort w jamie brzusznej, czy zakażenia w układzie oddechowym. W badaniu nie raportowano zgonów. Pominięcie kosztów dotyczących występowania działań niepożądanych, które częściej występują w grupie BSC w porównaniu do interwencji jest więc podejściem konserwatywnym.

Agencja zwraca uwagę, że założenia w modelu oparto na opinii jednego eksperta. W materiałach wnioskodawcy nie podano informacji w zakresie liczby ankietowanych ekspertów (brak także kryteriów doboru ekspertów) oraz

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu poprzez analizę zmiennych pod kątem prawidłowości uzyskiwanych wyników przy wprowadzaniu zerowych lub skrajnych wartości parametrów. Dodatkowo sprawdzono, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.

⁶ Krzakowski M., Zespoły paranowotworowe, Polska Medycyna Paliatywna 2002, 1 (2), 57-66

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca przeprowadził również walidację konwergencji poprzez wyszukanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych dla DAP stosowanego w LEMS.

Wnioskodawca w ramach AE przeprowadził również walidację zewnętrzną, której celem było porównanie danych wyjściowych modelu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań. W związku z brakiem dowodów naukowych umożliwiających wykonanie walidacji zewnętrznej, odstąpiono od przeprowadzenia takiego porównania.

Do analizy załączono raport z walidacji, który został zweryfikowany przez analityków Agencji. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z opublikowaniem nowego obwieszczenia MZ z dn. 27 grudnia 2018 r., w którym doszło do obniżenia cen niektórych leków wchodzących w skład ramienia BSC Agencja przeprowadziła obliczenia własne.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – obliczenia własne Agencji

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	DAP + BSC	BSC	DAP + BSC	BSC
Analiza podstawowa wnioskodawcy				
ICUR [PLN/QALY]				
Obliczenia własne				
ICUR [PLN/QALY]				

Oszacowania własne wykazały, że przyjęcie aktualnych kosztów na podstawie obwieszczenia MZ, wiąże się z

5.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z proponowanym programem lekowym, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej DAP ma być stosowany u dorosłych pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem LEMS na podstawie dodatniego wyniku przeciwciała przeciwko VGCC lub wykazania cech LEMS w elektrostymulacyjnej próbie męczliwości pod postacią znamionnego torowania.

W AE założono, że pacjenci stosujący DAP otrzymują jednocześnie BSC. Ze względu na addytywny charakter terapii amifamprydyną (DAP) nie zastąpi ona żadnej dotychczas refundowanej terapii, niezasadne jest zatem rozpatrywanie okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wykorzystane techniki analityczne CUA i CCA zostały uznane przez analityków Agencji za właściwe. Niemniej jednak zasadniczym ograniczeniem założeń modelu ekonomicznego jest brak wystarczających danych dotyczących porównania skuteczności DAP + BSC vs BSC, co ogranicza możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania tych leków w ramach AE w leczeniu LEMS. Należy ponadto podkreślić, że na wiarygodność analizy CUA a tym samym wnioskowanie na podstawie tej analizy wpływa przyjęcie różnych wartości użyteczności w ramieniu DAP i BSC w 4 stanach zdrowia. Założenie to różni się od przyjętego w modelu centralnym. W związku z powyższym zasadne wydaje się uwzględnienie analizy kosztów – konsekwencji (CCA) jako analizy podstawowej.

Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń do konstrukcji przedłożonego przez wnioskodawcę modelu, jednak niektóre założenia budzą pewne wątpliwości, m.in. uwzględnienie dawki leku w ramach BSC w zależności od stanu zdrowia chorych określanego na podstawie skali QMG. Agencja zwraca uwagę, że założenia w modelu oparto na opinii jednego eksperta. W materiałach wnioskodawcy nie podano informacji w zakresie liczby

ankietowanych ekspertów (brak także kryteriów doboru ekspertów) oraz [REDACTED]

We wszystkich wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED], a największy wpływ na wyniki wzrost współczynnika ICUR miało przyjęcie jednakowych zestawów użyteczności w 4 stanach zdrowia (w ślad za modelem centralnym) – [REDACTED]. Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej wnioskodawcy w wariancie uwzględniającym RSS [REDACTED] 139 953 zł/QALY [REDACTED]

W związku z uwagą Agencji dot. użyteczności, wyniki wnioskodawcy przy uwzględnieniu jednakowych zestawów użyteczności w 4 stanach zdrowia (wynik analizy wrażliwości) w ramach CCA z perspektywy NFZ i z uwzględnieniem RSS wskazują na [REDACTED] DAP + BSC w porównaniu z BSC – odpowiednio: [REDACTED] co przekłada się na współczynniki CUR: [REDACTED]

Dla porównania DAP + BSC vs BSC współczynnik ICUR oszacowany w ramach CUA (wariant NFZ, uwzględniający RSS) przy uwzględnieniu jednakowych zestawów użyteczności (wynik z analizy wrażliwości) wynosi [REDACTED]. Uzyskane w ramach obliczeń wnioskodawcy wyniki znajdują się [REDACTED] o którym mowa w ustawie o refundacji (139 953 PLN/QALY).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem przedłożonej AWB było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych amifamprydyny (Firdapse) stosowanej w ramach proponowanego programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej, tj. pacjenta i NFZ.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy (wrzesień 2018 – sierpień 2020 r.).

Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący – który zakłada brak refundacji preparatu Firdapse w ocenianym wskazaniu,
- nowy – który zakłada, że zostanie wydana pozytywna decyzja odnośnie refundacji leku Firdapse we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego.

Całkowite koszty uwzględnione w obu scenariuszach wyznaczono na podstawie:

- kosztu leków,
- kosztu świadczeń ambulatoryjnych (wizyt u neurologa, rehabilitacji leczniczej),
- kosztu hospitalizacji związanej z podaniem IVIg,
- kosztu związanego z wykonaniem programu lekowego (podania leku i diagnostyki)

Przyjęto, że po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, lek wydawany będzie świadczeniobiorcom bezpłatnie, w ramach programu lekowego.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ zmiany wartości parametrów obarczonych największą niepewnością oraz wpływających w istotny sposób na wynik. Największy wpływ na zmianę kosztów inkrementalnych odnotowano w przypadku testowania różnych wariantów częstości występowania SCLC, udziału wnioskowanej technologii w populacji docelowej postaci bez nowotworu oraz dawki DAP w łagodnym stanie.

RSS

Ze względu na zaproponowanie przez wnioskodawcę umowy podziału ryzyka, wyniki dla poszczególnych scenariuszy przedstawiono z uwzględnieniem zaproponowanego RSS oraz bez jego uwzględnienia.

Uwaga analityków Agencji odnośnie zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS znajduje się w rozdz. 6.4. Komentarz Agencji.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana, określono na podstawie opinii eksperta klinicznego oraz danych epidemiologicznych.

Według wnioskodawcy, szacunkowa częstość występowania choroby wynosi 1 przypadek na milion osób w populacji. Biorąc pod uwagę aktualną liczbę ludności w Polsce, liczba chorych z LEMS według wnioskodawcy wynosić może 38-39 osób (dane GUS za rok 2016).

Wnioskodawca zwraca uwagę, że w przypadku choroby rzadkiej, szacowanie liczebności populacji na podstawie danych epidemiologicznych może nie odzwierciedlać realnej liczby chorych. Dlatego też za najbardziej wiarygodne dane dla Polski wnioskodawca uznał szacunki oparte na opinii eksperta klinicznego, zajmującego się leczeniem tej grupy chorych, który wskazał, że obecnie w Polsce zdiagnozowano [redacted] z NCD-LEMS. W odniesieniu do chorych z CD-LEMS, ekspert nie podał szacunkowej wielkości populacji, w związku z czym wnioskodawca przyjął (z uśrednionych danych epidemiologicznych), że stanowią oni 55% chorych z LEMS.

Zastosowany przez wnioskodawcę model zakłada podział pacjentów z LEMS na 4 stany: bezobjawowy, łagodny, umiarkowany oraz ciężki. Każdy stan charakteryzuje się zastosowaniem innego schematu terapeutycznego (lub jego braku, jak w przypadku choroby bezobjawowej). Do oszacowania wielkości populacji pacjentów znajdujących się w wybranych stanach wnioskodawca posłużył się wynikami otrzymanymi od ankietowanego eksperta.

Koszty

Koszty uwzględnione w AWB są analogiczne do kosztów w AE, tj. obejmują koszt leków, koszt świadczeń ambulatoryjnych (wizyt u neurologa, rehabilitacji leczniczej), koszt hospitalizacji, koszt związany z wykonaniem programu lekowego (podania leku i diagnostyki).

Obecnie nie jest w Polsce refundowana żadna terapia ukierunkowana na leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona, a jedynie terapie łagodzące objawy tej choroby, takie jak leki immunosupresyjne (glikokortykosteroidy, azatiopryna), czy leczenie przetoczeniami immunoglobulin w ramach programu lekowego. Dodatkowo u chorych tych stosowana jest pirydostygmina (odwracalny inhibitor acetylocholinoesterazy), która nie jest finansowana ze środków publicznych.

Wybór schematu terapeutycznego uzależniony jest od stanu zaawansowania choroby u konkretnego pacjenta oraz od tego, czy zespół miasteniczny współistnieje z chorobą nowotworową czy nie.

Cenę hurtową produktu leczniczego Firdapse (amifamprydyna) obliczono na podstawie zaproponowanej przez producenta (*BioMarin Europe Ltd.*) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu (lek miałby być wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego, kwalifikuje się do nowej grupy limitowej). Ceny leku Firdapse przedstawiono w rozdziale 5.1.2.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	49 (38; 96)	67 (57; 115)
Pacjenci z populacji docelowej, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	19 (15; 37)	26 (22; 45)

Wyniki analizy podstawowej

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w wyniku objęcia refundacją leku Firdapse we wnioskowanym wskazaniu nastąpi [redacted] kosztów z perspektywy NFZ o ok. [redacted] PLN w I roku refundacji i [redacted] PLN w

II roku z uwzględnieniem RSS. [redacted] kosztów w wariantcie nieuwzględniającym mechanizmu podziału ryzyka wynosi odpowiednio [redacted] PLN i [redacted] PLN.

[redacted] Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant prawdopodobny [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego oraz pacjenta) podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego wiąże się [redacted] [redacted] Szczegółowe wyniki znajdują się w tab. 25 i 26 na str. 35 AWB wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Ze względu na rzadki charakter choroby i brak wiarygodnych danych dotyczących chorobowości i zapadalności w polskiej populacji, przyjęte przez wnioskodawcę założenia obciążone są dużym ryzykiem niepewności oszacowań.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z Ustawą o refundacji, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W związku z pojawieniem się aktualnego obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. opublikowanego po dacie złożenia wniosku oraz aktualniejszych danych refundacyjnych z komunkatów DGL NFZ, analitycy Agencji przedstawili obliczenia własne (obliczenia przedstawiono w rozdziale 6.3.3. niniejszej AWA).
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Udziały w rynku wnioskowanej technologii medycznej w scenariuszu nowym uwzględniono na podstawie szacunków 1 eksperta klinicznego w badaniu ankietowym. Wnioskodawca nie był w stanie przedstawić informacji o konflikcie interesów ankietowanego eksperta.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Analizy przedłożone przez wnioskodawcę są spójne pod względem obranego komparatora.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Lek aktualnie nie jest refundowany w Polsce. Dane z NFZ dotyczące wielkości populacji z rozpoznaniem G73.1 wskazują na populację docelową mniejszą (25-27 os.) niż przyjęta przez wnioskodawcę w wariancie prawdopodobnym (1. rok 49 os., II rok 67). Ze względu na fakt, że dane dotyczące wielkości populacji docelowej chorych z LEMS są ograniczone, ocena wiarygodności oszacowań wnioskodawcy nie jest możliwa. Komentarz pod tabelą.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany wartości następujących parametrów: występowanie SCLC, udział wnioskowanej technologii w populacji docelowej w postaci bez nowotworu oraz paraneoplastycznej, wiek, płeć, masa ciała, koszt wizyty u neurologa, koszt rehabilitacji, odsetek plazmaferezy podczas hospitalizacji, dawka pirydostygminy, dawka DAP w ciężkim i łagodnym stanie, źródło danych służące do oszacowania kosztów leków (komun katy DGL lub obwieszczenie MZ).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca do oszacowania populacji docelowej posłużył się danymi epidemiologicznymi⁷ oraz szacunkami eksperta klinicznego zajmującego się leczeniem tej jednostki chorobowej. Przyjęta przez wnioskodawcę wielkość populacji docelowej w wariancie podstawowym (min. – max.) w I roku analizy wynosi 49 (38; 96), a w II roku 67 (57; 117).

Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, że dane dotyczące epidemiologii tej choroby są niespójne. W niektórych źródłach⁸ szacunkowa częstość występowania wynosi 1 na 250 000-333 000 osób, co oznacza, że nawet wariant przyjęty przez wnioskodawcę jako maksymalny (96-115 os. w I i II roku analiz) może w rzeczywistości być istotnie niedoszacowany.

Z danych uzyskanych przez Agencję od NFZ wynika, że w latach 2015-2017 osób, u których postawiono rozpoznanie główne lub współistniejące wg ICD-10 G73.1. (zespół Lamberta-Eatona) było ok. 25-27 rocznie. Konfrontując uzyskane dane z szacunkami pojawiającymi się w literaturze oraz wypowiedziami ekspertów klinicznych, dane pochodzące z NFZ wydają się niedoszacowane. Ze względu na rzadki charakter choroby i brak danych w tym zakresie, w tym opinii eksperta Agencji, zweryfikowanie poprawności oszacowań wnioskodawcy nie jest możliwe.

Model wnioskodawcy zakłada wyodrębnienie 4 stanów choroby, w zależności od nasilenia jej objawów ocenianych w skali QMG (0: postać bezobjawowa, 1-6: postać łagodna, 7-15: postać umiarkowana, 16-39: postać ciężka).

⁷ *aneks do analiz weryfikacyjnych AOTMiT 2014*, Szczekiel k 2012, strona internetowa Medscape

⁸ Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, orpha.net; <https://www.orpha.net/data/patho/PL/zespoltiastenicznyLambertaEatona-PlplAbs10583.pdf>, dostęp 14.01.2019 r.

Kluczowe dla wnioskowania o wpływie na budżet NFZ założenia (wielkość populacji docelowej, prognozowany udział w rynku technologii wnioskowanej, liczebność populacji w poszczególnych stanach przyjętych w modelu) oparto na opinii pojedynczego, ankietowanego przez wnioskodawcę eksperta,

Przyjęte w analizie wpływu na budżet koszty zaczerpnięto z kosztów modelowanych w AE, w związku z czym dotyczące ich uwagi są tożsame z uwagami dotyczącymi AE i zostały opisane w rozdziale 5.3.2.

W przypadku objęcia refundacją leku Firdapse, ekspert kliniczny wskazuje, że nowa technologia będzie stosowana łącznie z terapią immunosupresyjną (w przypadku LEMS nieparanowotworowego) lub łącznie z terapią nowotworową (w przypadku LEMS paranowotworowego).

Szacunki wnioskodawcy wskazują, że w pierwszym roku po objęciu leku Firdapse refundacją technologię tę zastosowuje 19 pacjentów, a w kolejnym roku 26.

Należy zwrócić uwagę na nieścisłość pomiędzy przedstawioną przez wnioskodawcę APD oraz AWB i arkuszem kalkulacyjnym. W analizie wpływu na budżet wnioskodawca zwraca uwagę, że ankietowany ekspert „nie wskazuje, aby w populacji docelowej stosowane były glikokortykosteroidy”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił wpływ na wynik analizy zmian w wartościach następujących parametrów:

- częstość występowania SCLC,
- udział wnioskowanej technologii w postaci LEMS bez nowotworu,
- udział wnioskowanej technologii w postaci paranowotworowej LEMS,
- wiek,
- płeć (odsetek mężczyzn),
- masa ciała,
- koszt wizyty u neurologa,
- koszt rehabilitacji,
- odsetek plazmaferezy podczas hospitalizacji,
- dawka pirydostygminy,
- dawka DAP w ciężkim stanie,
- dawka DAP w łagodnym stanie,

a także uwzględnił wpływ zmiany źródła danych użytych do oszacowań kosztów leków na wynik analizy (obwieszczenie MZ lub komunikaty DGL).

Zarówno w wariancie bez jak i z RSS, z perspektywy płatnika oraz perspektywy wspólnej, największy wpływ (zmiana +/- > 10%) na zmianę kosztów inkrementalnych odnotowano w przypadku testowania różnych wariantów częstości występowania SCLC, udziału wnioskowanej technologii w populacji docelowej postaci bez nowotworu oraz dawki DAP w łagodnym stanie.

Należy wskazać, że żaden z testowanych w ramach analizy wrażliwości wariantów **nie powoduje zmiany wnioskowania z analizy.**

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analicyści Agencji zdecydowali się przeprowadzić obliczenia własne dla wariantu podstawowego analizy wnioskodawcy w związku ze zmianami w aktualnym obwieszczeniu MZ z dnia 27 grudnia 2018 roku względem obwieszczenia uwzględnionego przez wnioskodawcę (aktualnego na dzień złożenia wniosku).

Uwzględnienie zaktualizowanego obwieszczenia refundacyjnego powoduje

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym – obliczenia analityków Agencji (PLN)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Analiza podstawowa wnioskodawcy		
Wydatki inkrementalne koszty sumaryczne	z RSS	
	bez RSS	
Obliczenia własne dla wariantu podstawowego analizy wnioskodawcy		
Wydatki inkrementalne koszty sumaryczne	z RSS	
	bez RSS	

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii lekiem Firdapse (amifamprydyna) nastąpi wydatków z perspektywy NFZ o ok. PLN w I roku refundacji i PLN w II roku z uwzględnieniem RSS (wariant prawdopodobny). wydatków w wariantcie nieuwzględniającym mechanizmu podziału ryzyka wynosi odpowiednio PLN i PLN (wariant prawdopodobny). Przy przyjęciu wariantu maksymalnego, koszty wynoszą odpowiednio: w I roku, w II roku (wariant bez RSS) oraz w I roku oraz w II roku (wariant z RSS). Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka

Testowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości parametry nie powodują zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej.

Należy zwrócić uwagę, że część przyjętych w modelu założeń, kluczowych dla wnioskowania o wpływie przedmiotowej technologii na budżet płatnika, opiera się na opinii pojedynczego eksperta, a wnioskodawca nie był w stanie przedstawić informacji o jego konflikcie interesów.


Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że według niektórych źródeł⁹ częstość występowania choroby wynosi 1 na 250 000-333 000 osób, a więc może znacznie przekraczać wariant maksymalny przyjęty przez wnioskodawcę w analizach i w konsekwencji generować znacznie większe wydatki dla budżetu płatnika niż te prognozowane przez wnioskodawcę.

Dodatkowo, przyjęte założenie o stosowaniu wnioskowanej terapii u 50% pacjentów z populacji docelowej z LEMS nieparanowotworowym oparte jest na pojedynczej opinii eksperta. W świetle braku innej opcji terapeutycznej ukierunkowanej na leczenie LEMS, nie można wykluczyć, że terapię tę będzie stosował odsetek pacjentów większy niż przyjęty w analizie oraz testowany w ramach analizy wrażliwości (60%).

W związku z powyższymi niepewnościami oszacowań wielkości populacji docelowej oraz istotnym ryzykiem jej niedoszacowania, zasadnym wydaje się rozważenie innego niż zaproponowany przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka, który zakładałby ograniczenie zużycia zasobów finansowych płatnika przy przekroczeniu określonej liczby zrefundowanych opakowań i przeniesienie kosztów kontynuacji leczenia na producenta (tzw. *capping*).

⁹ Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, orpha.net; <https://www.orpha.net/data/patho/PL/zespoltiastenicznyLambertaEatona-PlplAbs10583.pdf>, dostęp 14.01.2019 r.

Istotna jest także niepewność związana z oszacowaniem kosztów terapii pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach przyjętych w modelu.



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu,

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB (2 lata). Poniżej zamieszczono wyniki sumaryczne przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej w zakresie możliwych do uzyskania oszczędności.

Tabela 30. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Przedstawione w analizie wnioskodawcy powyższe rozwiązania dotyczące refundacji leków

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert ankietowany przez Agencję, nie zgłosił uwag do projektu programu lekowego.

W tabeli poniżej przedstawiono uwagę Agencji do kryterium wykluczenia z programu lekowego.

Tabela 31. Porównanie zapisów programu lekowego z zapisami ChPL Firdapse

Program lekowy	ChPL Firdapse	Uwagi analityków Agencji
3.1 Kryteria wyłączenia Ciąża i karmienie piersią	<p><u>Wpływ na płodność, ciążę i laktację:</u></p> <p><u>Ciąża</u> <i>Produktu FIRDAPSE nie należy stosować w okresie ciąży.</i></p> <p><u>Karmienie piersią</u> <i>Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu FIRDAPSE, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</i></p>	<p>Ciąża i karmienie piersią powinno stanowić tymczasowe kryterium wykluczenia z programu. Zgodnie z ChPL Firdapse nie istnieją przeciwwskazania do powrotu do terapii po zakończeniu okresu ciąży i karmienia piersią.</p>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania fosforanu amifamprydyny (Firdapse) w leczeniu LEMS, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.01.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Firdapse, Zenas, amifamprydine. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje. Francuska rekomendacja HAS z 2010 r. pozytywnie odniosła się do refundacji leku Firdapse, wskazując m.in. brak zarejestrowanych alternatywnych interwencji ukierunkowanych na leczenie LEMS i różnicę w skuteczności między DAP a obecnym postępowaniem. Szkocka rekomendacja z 2012 r. była negatywna, m.in. z uwagi na fakt, że uzyskiwane efekty zdrowotne nie uzasadniają zaproponowanych kosztów.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla terapii amifamprydyną (Firdapse) w leczeniu dorosłych pacjentów z LEMS

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2012 (Szkocja)	Objawowe leczenie dorosłych pacjentów z LEMS	Rekomendacja negatywna W momencie wydawania rekomendacji nie istniały dowody kliniczne dot. stosowania fosforanu amifamprydyny. Ocena kliniczna polegała na ekstrapolacji wyników dla 3,4-diaminopirydyny, wobec której fosforan amifamprydyny został uznany przez EMA za biorównoważny. <u>Złożone przez wnioskodawcę uzasadnienie kosztów leczenia było niewystarczające w obliczu uzyskiwanych efektów zdrowotnych.</u> Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił odpowiedniej analizy ekonomicznej, spełniającej wymagania SMC.
HAS 2010 (Francja)	Objawowe leczenie dorosłych pacjentów z LEMS	Rekomendacja pozytywna Na podstawie dostępnych dowodów nie można ustalić wpływu interwencji na śmiertelność i jakość życia populacji. Stosunek korzyści do ryzyka jest umiarkowany. W rekomendacji zwrócono uwagę na brak zarejestrowanych alternatywnych interwencji i różnicę w skuteczności względem aktualnego postępowania. Proponowany poziom refundacji: 100%

HAS – Haute Autorité de santé; SMC – Scottish Medicine Consortium

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Francja	100%	brak ograniczeń	tak
Grecja	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń	nie
Portugalia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy – produkt niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	nie

*Pogrubiением czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 27.07.2018). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia lekiem Firdapse (amifamprydyna) finansowana jest w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), a poziom refundacji ze środków publicznych w tych krajach wynosi 100%. Lek Firdapse nie jest refundowany w krajach o PKB zbliżonym do Polski.

Według informacji przekazanych przez wnioskodawcę tylko we Francji została zawarta umowa dotycząca instrumentu podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Pismami z dnia 25.06.2018 r., znak PLR.4600.37.2018.21.MB (data wpływu do AOTMiT 25.07.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Firdapse (amifampridine) we wskazaniu: leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (G73.1).

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek dostępny w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie co jest zgodne z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Proponowana cena zbytu netto to [REDAKCE]
Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka polegający [REDAKCE]

Produkt leczniczy Firdapse nie był dotychczas oceniany przez Agencję.

Problem zdrowotny

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona to bardzo rzadka choroba autoimmunologiczna (występuje z częstością 1:1 000 000) wywołana przez przeciwciała skierowane przeciwko zależnym od napięcia kanałom wapniowym w błonie presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego.

Choroba LEMS może mieć dwie postaci: LEMS nieparanowotworowy (NCD-LEMS) charakteryzujący się brakiem współwystępowania nowotworu oraz LEMS paranowotworowy (CD-LEMS), który występuje w przebiegu nowotworu (50-60% przypadków).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla terapii DAP we wnioskowanym wskazaniu wskazał BSC (leczenie immunosupresyjne, pirydostygmina, IVIg).

Zgodnie z opinią eksperta wnioskodawcy chorzy z NCD-LEMS otrzymują: leczenie immunosupresyjne w przypadku łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby, immunoglobuliny u chorych z ciężką postacią choroby w warunkach hospitalizacji oraz pirydostygminę z wyjątkiem postaci bezobjawowej, natomiast w przypadku chorych z LEMS z współwystępującym nowotworem leczenie ukierunkowane jest na terapię przeciwnowotworową. Możliwe jest także zastosowanie pirydostygminy.

Zgodnie z założeniami modelu wnioskodawcy w analizie ekonomicznej pacjenci stosujący DAP nadal będą otrzymywać BSC. W związku z powyższym DAP nie zastąpi żadnej dotychczas refundowanej terapii z uwagi na swój addytywny charakter. Niemniej jednak wskazanie BSC jako technologii aktualnie stosowanej przez pacjentów z LEMS wydaje się zasadny, co potwierdza opinia eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję oraz wytyczne kliniczne. W opinii eksperta Agencji leczenie pacjentów bez obecności nowotworu opiera się na leczeniu immunosupresyjnym oraz podawaniu immunoglobulin. Natomiast celem leczenia chorych na CD-LEMS jest terapia przeciwnowotworowa.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u pacjentów z LEMS powinno zastosować się 3,4-diaminopyridynę, IVIg i leczenie immunosupresyjne, wskazując jednak 3,4-diaminopyridyna jako pierwszą linię leczenia stanowi. EFNS 2011 podaje, że w przypadku gdy leczenie objawowe jest niewystarczające, powinno się rozpocząć terapię immunosupresyjną, zwykle w postaci skojarzenia prednizonu i azatiopryny. Można stosować również inne leki, tj. cyklosporynę, mykofenolan, jednak dowody odnośnie ich korzystnego wpływu na chorych z LEMS są ograniczone do serii przypadków.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opiera się na szeregu randomizowanych badań eksperymentalnych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo DAP i placebo (2 badania RCT: LMS-002, Sanders 2000 i 3 badania cross-over: Oh 2009, Sanders 1993 i McEvoy 1989; badanie cross-over Wirtz 2009 nie zostało uwzględnione przez analityków Agencji z uwagi na drogę podania inną niż wnioskowanego leku). Fakt, że włączone badania stanowią porównanie z placebo stanowi podstawowe ograniczenie przedłożonej AKL. W przypadku większości badań dostępne są informacje o stosowaniu lub możliwości stosowania leczenia wspomagającego w postaci leków uznanych przez wnioskodawcę za BSC (pirydostygmina, leki immunomodulujące i immunosupresyjne, w tym glikokortykosteroidy) w trakcie trwania badania, jednak są one niepełne, a w przypadku niektórych na podstawie dostępnych informacji nie można

stwierdzić czy podawanie BSC było dozwolone (np. Sanders 2000, McEvoy 1989). Należy podkreślić, że stosowanie BSC możliwe było zarówno w grupach DAP, jak i PLC, co sprawia, że porównywane interwencje to: DAP + BSC vs. PLC + BSC, przez co włączone badania stanowią porównanie interwencji, które w rzeczywistości stanowią alternatywne postępowanie wśród pacjentów z LEMS. Wg opinii eksperta przedstawionej przez wnioskodawcę w APD w [REDAKTOWANE]

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują na IS różnice na korzyść DAP (DAP + BSC) w porównaniu z placebo (PLC + BSC) w zakresie wpływu na parametry służące ocenie siły mięśniowej, nasilenia objawów LEMS i skuteczności leczenia. Wykazano m. in. IS przewagę DAP w zakresie istotnego klinicznie nasilenia objawów choroby (pogorszenie >20-30% wyniku testu 3TUG służącego do oceny stanu funkcjonalnego mięśni proksymalnych). Nie można wyciągnąć jednak jednoznacznych wniosków na temat istotności klinicznej zaobserwowanych zmian w przypadku jednego z najczęściej ocenianych punktów końcowych – zmiany wyniku w skali QMG, służącej do oceny nasilenia objawów miastycznych.

Wyniki analizy skuteczności praktycznej (badanie Mantegazza 2015) nie wykazały IS różnic między pacjentami leczonymi DAP a chorymi przyjmującymi BSC w żadnym z ocenianych punktów końcowych, dla których przeprowadzono analizę statystyczną, w tym w ocenie jakości życia w skali EQ-5D VAS.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, jak i ChPL Firdapse, [REDAKTOWANE] oraz bazy zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych. Do jednych z najczęściej wymienianych zdarzeń podczas stosowania DAP należą parestezje okolicy ust i palców. Należy również zwrócić uwagę na przypadki drgawek przy stosowaniu DAP w dawce ok. 100 mg/dobę, która jednak znacznie przekracza dawkę zalecaną wg ChPL Firdapse jako maksymalna (60 mg/dobę).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując DAP + BSC z BSC w ramach analizy kosztów-konsekwencji (CCA) oraz kosztów-użyteczności (CUA).

W związku z uwagą Agencji dotyczącą przyjęcia różnych zestawów użyteczności stanów zdrowia w zależności od stosowanej interwencji, co było sprzeczne z wynikami AKL, wg których nie stwierdzono różnic we wpływie na jakość życia oraz bezpieczeństwie stosowania między interwencją ocenianą a komparatorem, jak i z założeniami modelu centralnego (wariant testowany w analizie wrażliwości) zasadne wydaje się uwzględnienie analizy kosztów – konsekwencji (CCA) jako analizy podstawowej.

Obliczenia wnioskodawcy w ramach CCA Przy uwzględnieniu jednakowych zestawów użyteczności w 4 stanach zdrowia (wynik analizy wrażliwości) (p. NFZ z RSS) wskazują na [REDAKTOWANE] DAP + BSC w porównaniu z BSC – odpowiednio: [REDAKTOWANE] co przekłada się na współczynniki CUR: [REDAKTOWANE]

Dla porównania DAP + BSC vs BSC współczynnik ICUR oszacowany w ramach CUA (wariant NFZ, uwzględniający RSS) przy uwzględnieniu jednakowych zestawów użyteczności (wynik z analizy wrażliwości) wynosi [REDAKTOWANE]. Uzyskane w ramach obliczeń wnioskodawcy wyniki znajdują się [REDAKTOWANE] o którym mowa w ustawie o refundacji (139 953 PLN/QALY).

Ze względu na addytywny charakter terapii amifamprydyną (DAP) nie zastąpi ona żadnej dotychczas refundowanej terapii, niezasadne jest zatem rozpatrywanie okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii lekiem Firdapse (amifamprydyna) nastąpi [REDAKTOWANE] wydatków z perspektywy NFZ o ok. [REDAKTOWANE] PLN w I roku refundacji i [REDAKTOWANE] PLN w II roku z uwzględnieniem RSS. [REDAKTOWANE] wydatków w wariantcie nieuwzględniającym mechanizmu podziału ryzyka wynosi odpowiednio [REDAKTOWANE] PLN i [REDAKTOWANE] PLN. [REDAKTOWANE]

Należy zwrócić uwagę na istotne ryzyko niedoszacowania populacji docelowej, wynikające z niespójnych danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości LEMS. Istnieją dane epidemiologiczne wskazujące, że liczebność populacji z LEMS jest większa niż ta oszacowana przez wnioskodawcę w wariancie maksymalnym, więc rzeczywisty wpływ na budżet płatnika może okazać się większy niż prognozowany w analizach wnioskodawcy.

Należy zwrócić uwagę, że część przyjętych w modelu założeń, kluczowych dla wnioskowania o wpływie przedmiotowej technologii na budżet płatnika, opiera się na opinii pojedynczego eksperta, a wnioskodawca nie był w stanie przedstawić informacji o jego konflikcie interesów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert ankietowany przez Agencję nie zgłosił uwag do projektu programu lekowego.

W opinii analityków Agencji zasadna wydaje się zmiana zapisu w kryterium wykluczenia z programu lekowego z „ciąża i karmienie piersią” na „na czas ciąży i karmienia piersią”. ChPL Firdapse nie wyklucza kontynuacji terapii lekiem Firdapse po okresie ciąży jak i karmienia piersią.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dla amifamprydyny w leczeniu LEMS. Rekomendacja HAS z 2010 r. pozytywnie odniosła się do refundacji preparatu Firdapse, z uwagi na brak alternatywnych zarejestrowanych metod leczenia. Natomiast szkocka rekomendacja z 2012 r. była negatywna, m.in. z uwagi na fakt, że uzyskiwane efekty zdrowotne nie uzasadniają zaproponowanych kosztów

Uwagi dodatkowe

Ekspert, w ankiecie uzyskanej w trakcie prac nad AWA wskazał zasadność refundacji proponowanego programu lekowego wskazując na rzadki charakter choroby oraz na fakt, że oceniana interwencja może wpłynąć na poprawę jakości życia chorych z LEMS.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki wszystkich procedur, którym zostały poddane osoby badane, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Analiza kliniczna nie zawiera opisu leczenia wspomagającego, którym zostały poddane osoby w badaniu LMS-002.</p>	TAK	Przedstawiono stosowne uzupełnienie.
<p>Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a) Nie uwzględniono kosztów stosowania kortykosteroidów w ramach leczenia wspomagającego, pomimo że interwencja ta została uznana jako technologia alternatywna w analizie problemu decyzyjnego (APD), a jej stosowanie potwierdzają badania włączone do analizy klinicznej (AKL), wytyczne oraz opinia ekspercka przedstawiona w APD (kortykosteroidy wykazują działanie immunosupresyjne). Podobnie w przypadku pirydostygminy oraz immunoglobulin, w analizie ekonomicznej (AE) założono, że leki te nie będą stosowane przez pacjentów leczonych amifamprydyną, co budzi zastrzeżenia w obliczu badań klinicznych wskazujących na możliwość jednoczesnego stosowania tych substancji. Również wytyczne kliniczne uwzględniają łączne stosowanie pirydostygminy i amifamprydyny.</p> <p>b) W ramach oszacowania kosztów stosowania amifamprydyny jako maksymalną dawkę uwzględniono 60 mg, mimo że zarówno projekt programu lekowego, jak i badania włączone do AKL wskazują na możliwość stosowania wyższej dawki leku, tj. 80 mg na dobę.</p> <p>c) Nie uwzględniono kosztów związanych z realizacją programu lekowego w przypadku leczenia amifamprydyną, w tym przede wszystkim kosztu diagnostyki i monitorowania leczenia. Przyjęcie, że monitorowanie w obu programach będzie rozliczane ryczałtem odpowiadającym ryczałtowi za monitorowanie w programie lekowym B.67, jest nieprawidłowe. Wycena programu dla amifamprydyny powinna stanowić sumę świadczeń wchodzących w skład badań diagnostycznych, z uwagi na znaczne różnice w zapisach tych programów. W związku z tym m.in. wizyty u neurologa powinny zostać uwzględnione w kosztach rozliczanych w ramach programu, a nie jako koszt W11 <i>Świadczenie specjalistyczne 1-go typu</i> (założenie analizy podstawowej wnioskodawcy).</p> <p>d) Na podstawie opinii eksperta założono różne zestawy użyteczności stanów zdrowia w zależności od stosowanej interwencji. Postępowanie takie jest sprzeczne z wynikami AKL, wg których nie stwierdzono różnic we wpływie na jakość życia oraz bezpieczeństwie stosowania między interwencją ocenianą a komparatorem, jak i z założeniami modelu centralnego (wariant testowany w analizie wrażliwości). W związku z tym zasadne byłoby, aby analiza podstawowa została przeprowadzona w oparciu o założenie o braku różnic w wartościach użyteczności poszczególnych stanów między</p>	TAK/?	<p>a) Uzupełniono</p> <p>b) Przedstawiono stosowne uzasadnienie</p> <p>c) Przedstawiono stosowne uzasadnienie</p> <p>d) Przedstawiono uzasadnienie, jednak w opinii Agencji jest ono niewystarczające.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>ramionami modelu.</p> <p>Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia) oraz analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3 i ust. 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a) Nie przedstawiono założenia, na podstawie którego pominięto możliwość leczenia immunoglobulinami chorych w trakcie terapii amifamprydyną zarówno w grupie z jak i bez objawów nowotworu. W świetle dostępnych dowodów naukowych (m.in. Harms 2012), terapia Firdapse + IVg jest możliwa do zastosowania.</p> <p>b) Nie uzasadniono przyjęcia założenia odnośnie pogarszania się wyniku QMG w ramieniu BSC o 10% rocznie.</p> <p>c) Prawdopodobieństwo zgonu w grupie pacjentów chorych na CD-LEMS (ang. <i>LEMS with Cancer Detected</i> – paranowotworowy zespół Lamberta-Eatona) wg informacji przedstawionych w AE zostało wyznaczone na podstawie publikacji Maddison 2001, dotyczącej w rzeczywistości populacji pacjentów chorych na NCD-LEMS (ang. <i>LEMS with No Carcinoma Detected</i> – nieparanowotworowy zespół Lamberta-Eatona). Ponadto zgodnie z przedstawionymi danymi (m.in. Rysunek 4 na str. 25 AE), w tym celu wykorzystano krzywą Kaplana-Meiera odnoszącą się do przeżycia bez remisji, w związku z czym wyznaczony współczynnik nie jest związany z prawdopodobieństwem zgonu.</p> <p>d) Nie przedstawiono podstaw przyjęcia założenia, wg którego połowa pacjentów przebywających w stanach zdrowia: łagodny, umiarkowany lub ciężki stosuje azatioprynę, a połowa metotreksat.</p> <p>e) Nie uzasadniono przyjęcia początkowej wartości QMG w modelu na poziomie średniej dla wszystkich pacjentów z badania Mantegazza 2015. Wykorzystane dane dotyczą stanu pacjentów w momencie włączenia do rejestru, jednak należy wskazać, że jak podają autorzy publikacji większość pacjentów otrzymywała Firdapse lub 3,4-diaminopirydynę przed włączeniem. W związku z tym niezasadne jest przypisanie ich wyniku QMG pacjentom nieleczonym wcześniej tymi lekami. Ponadto wartość użyta w kalkulatorze elektronicznym, jak również jej źródło nie są zgodne z wersją papierową analizy.</p> <p>f) Nie wskazano podstaw przyjęcia założenia o rodzaju stosowanego leczenia wśród pacjentów z CD-LEMS. Podano informację, że u tych pacjentów nie stosuje się leków immunosupresyjnych, nie uzasadniając takiego postępowania. Jak wynika natomiast z załączonego kalkulatora pacjenci w ramieniu BSC stosują immunoglobuliny, mimo że wg odpowiedzi eksperta nie stanowi to praktyki klinicznej.</p> <p>g) Nie uzasadniono rozbieżności między danymi epidemiologicznymi a danymi wejściowymi modelu w zakresie rozkładu płci wśród chorych z LEMS.</p>	TAK	<p>a) Przedstawiono stosowne uzasadnienie</p> <p>b) Przedstawiono stosowne uzasadnienie</p> <p>c) Uzupełniono</p> <p>d) Uzupełniono</p> <p>e) Przedstawiono stosowne uzasadnienie / Błąd skorygowano</p> <p>f) Przedstawiono stosowne uzasadnienie / uzupełniono</p> <p>g) Przedstawiono stosowne uzasadnienie</p>
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>W oszacowaniach uwzględniono pacjentów w stanie bezobjawowym, co nie jest zgodne z zapisami ChPL Firdapse i projektem programu lekowego, zgodnie z którymi amifamprydyną może być stosowana u pacjentów z wywiadem objawów LEMS. Do oszacowania populacji docelowej wykorzystano także dane GUS dla populacji ogółem (osoby dorosłe i dzieci), pomimo że ww. dokumenty wskazują na możliwość leczenia jedynie w populacji osób dorosłych.</p>	TAK	Przedstawiono stosowne uzasadnienie
<p>Analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. h-j ustawy o refundacji nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia). W ramach analizy ekonomicznej powołano się na rejestry chorych</p>	TAK	Uzupełniono

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
na LEMS dostarczone przez Zamawiającego; w arkuszu kalkulacyjnym jako źródło dla danych wejściowych w modelu podano Delphi Panel Report 2014 (m.in. dot. przyjęcia progu dla poszczególnych stopni zaawansowania choroby). Agencja nie ma dostępu do tych dokumentów. Do wniosku nie dołączono również innych materiałów źródłowych wykorzystanych w analizach, co uniemożliwia przeprowadzenie ich weryfikacji.		

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego: brak informacji o konflikcie interesów eksperta, którego opinię wykorzystano w analizach.

Analiza kliniczna:

- Wnioskodawca nie uwzględnił w AKL danych z bazy zgłoszeń zdarzeń niepożądanych WHO Uppsala Monitoring Centre;
- Wnioskodawca nie przeprowadził oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla jednego z włączonych badań (DAPPER).

Analiza ekonomiczna: brak.

Analiza wpływu na budżet: brak

14. Aneks

Tabela 35. Immunoglobuliny refundowane we wnioskowanym wskazaniu [PLN]

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Immunoglobulinum humanum						
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990836055	1620,00	1701,00	1701,00	B.62.; B.67.
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	5909990836062	3240,00	3402,00	3402,00	B.62.; B.67.
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990836079	810,00	850,50	850,50	B.62.; B.67.
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990797868	810,00	850,50	850,50	B.17.; B.62.; B.67.
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	5909990797875	1620,00	1701,00	1701,00	B.17.; B.62.; B.67.
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 400 ml	5909990797882	3240,00	3402,00	3402,00	B.17.; B.62.; B.67.
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990797899	405,00	425,25	425,25	B.62.; B.67.
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990725793	2052,00	2154,60	2154,60	B.17.; B.62.; B.67.
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	5909990725809	4104,00	4309,20	4309,20	B.17.; B.62.; B.67.
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990725823	513,00	538,65	538,65	B.17.; B.62.; B.67.
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 400 ml	5909991078676	8208,00	8618,40	8618,40	B.17.; B.62.; B.67.
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990725786	1026,00	1077,30	1077,30	B.17.; B.62.; B.67.
Immunoglobulinum humanum normale						
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	5909990425143	205,20	215,46	215,46	B.17.; B.62.; B.67.
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 100 ml	5909990425174	2052,00	2154,60	2154,60	B.17.; B.62.; B.67.

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 200 ml	5909990425181	4104,00	4309,20	4309,20	B.17.; B.62.; B.67.
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	5909990425150	513,00	538,65	538,65	B.17.; B.62.; B.67.
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 300 ml	5909990782208	6156,00	6463,80	6463,80	B.17.; B.62.; B.67.
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 50 ml	5909990425167	1026,00	1077,30	1077,30	B.17.; B.62.; B.67.
Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 100 ml	5909991268480	1620,00	1701,00	1701,00	B.17.; B.62.; B.67.
Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 200 ml	5909991268473	3240,00	3402,00	3402,00	B.17.; B.62.; B.67.
Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 300 ml	5909991268459	4860,00	5103,00	5103,00	B.17.; B.62.; B.67.
Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 50 ml	5909991268497	810,00	850,50	850,50	B.17.; B.62.; B.67.
Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 butelka 60 ml	5909991268503	972,00	1020,60	1020,60	B.17.; B.62.; B.67.
Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	5909991268466	162,00	170,10	170,10	B.17.; B.62.; B.67.
Panzyga, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	5909991268510	405,00	425,25	425,25	B.17.; B.62.; B.67.
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum						
Gammagard S/D, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 125 ml + zestaw infuzyjny	5909990756216	1150,20	1207,71	1207,71	B.67.
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 100 ml + zest. do infuzji	5909990049875	793,80	833,49	833,49	B.17.; B.62.; B.67.
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 200 ml + zest. do infuzji	5909990049882	1587,60	1666,98	1666,98	B.17.; B.62.; B.67.
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 50 ml + zest. do infuzji	5909990049851	396,90	416,75	416,75	B.17.; B.62.; B.67.
Octagam, roztwór do infuzji, 10 g/200 ml	1 but.po 200 ml	5909990762712	2007,12	2107,48	2107,48	B.17.;B.67
Octagam, roztwór do infuzji, 2,5 g/50 ml	1 but.po 50 ml	5909990762514	501,78	526,87	526,87	B.17.;B.67
Octagam, roztwór do infuzji, 5 g/100 ml	1 but.po 100 ml	5909990762613	1003,56	1053,74	1053,74	B.17.;B.67
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.po 100 ml	5909990763887	2007,12	2107,48	2107,48	B.17.;B.67

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.po 20 ml	5909990763863	401,43	421,50	421,50	B.17.;B.67
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.po 200 ml	5909990763894	4014,23	4214,94	4214,94	B.17.;B.67.
Octagam 10%, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 but.po 50 ml	5909990763870	1003,56	1053,74	1053,74	B.17.;B.67.
Sandoglobulin P, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 6 g	1 but.po 6 g	5909990354412	972,00	1020,60	1020,60	B.62.; B.67.

B.17 (leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci), B.62 (leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych) i B.67 (leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych)

15. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Abenroth 2016	Abenroth D.C., Gordon Smith A., John E. Greenlee Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): epidemiology and therapeutic response in the national Veterans Affairs (VA) population. John Wiley & Sons, Inc.
Barohn 1998	Barohn R. J., McIntire D., Herbelin I., Reliability Testing of the Quantitative Myasthenia Gravis Score, Annals New York Academy of Sciences
Harms 2012	Harms L., Sieb J.P., Long-term disease history, clinical symptoms, health status, and healthcare utilization in patients suffering from Lambert Eaton myasthenic syndrome: Results of a patient interview survey in Germany, Journal of Medical Economics Volume 15, Number 3 June 2012
Jarrett 2017	Jarrett J., Mantegazza R., Sieb J., Datt J., Establishing a relationship between EQ-5D and QMG in patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome, Abstracts 2017/ Neuromuscular Disorders 27 (2017) S96–S249
Keogh 2011	Keogh M., Sedehizadeh S., Maddison P., Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome (Review) 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
Mantegazza 2015	Mantegazza R., Meisel A., Sieb J.P., The European LEMS Registry: Baseline Demographics and Treatment Approaches, Neurol Ther (2015) 4:105–124
McEvoy 1989	McEvoy K.M., Windebank A.J., Daube J.R., 3,4-diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome, The New England Journal of Medicine 2014
Oh 2009	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
Oh 2016	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
Oh 2018	Oh S.J., 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome: concerns regarding presentation of previous studies, Letters to the editor, Muscle & nerve, 2018
Quartel 2010	Quartel A.; Turbeville S., Lounsbury D., Current therapy for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Development of 3,4-diaminopyridine phosphate salt as first-line symptomatic treatment., Current Medical Research and Opinion 2010, 26 (6): 1363-1375
Sanders 1993	Sanders D.B., Howard J.F. i Massey J.M., 3,4-Diaminopyridine in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome and Myasthenia Gravis, Annals New York Academy of Science 1993, 681: 588-590
Sanders 2000	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
Sanders 2018	Sanders D., Juel V., Harati Y. i in., 3,4-diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia, Muscle Nerve 2018, 57: 561-568
Wirtz 2009	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

Rekomendacje kliniczne i ekonomiczne

AAAI 2017	Perez E. E., Orange J. S., Bonilla F. et al., Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, J Allergy Clin Immunol, march 2017
AANEM 2009	Consensus statement: the use of Intravenous immunoglobulin in the Treatment of neuromuscular conditions. Report of the AANEM ad hoc committee, Muscle Nerve 40: 890–900, 2009
DH NHS 2012	Clinical guidelines for immunoglobulin use
EFNS 2010	Skeiea G. O., Apostolski S., Evolic A., Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, European Journal of Neurology 2010, 17: 893–902
EFNS 2011	Gilhus N. E., Barnes M. P., Brainin B., European Handbook of Neurological Management, 2011 Blackwell Publishing Ltd.
Stanowisko grupy ekspertów	Stępień A., Korsak J., Kozubski W., Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2011; 45, 6: 525-535
WIM 2014	Korsak J., Baranowski W., Jung A. i inni, Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych, Warszawa 2014
SMC 2012	Scottish Medicines Consortium 2012, amifampridine 10mg tablet, as phosphate (Firdapse®) SMC No.(660/10) BioMarin UK Ltd

HAS 2012 Haute Autorité de Santé, Transparency committee Opinion 2 june 2010 Firdapse 10 mg, tablets B/100

Pozostałe publikacje

ChPL Firdapse	Charakterystyka Produktu Leczniczego Firdapse
Drat-Gzubicka 2015	Schorzenia nerwowo-mięśniowe u pacjentów z chorobą nowotworową Część II. Uszkodzenie mięśni i złącza nerwowo- -mięśniowego w chorobie nowotworowej, Medycyna Paliatywna w Praktyce 2015;
Emeryk-Szajewska 2008	Diagnostyka elektrofizjologiczna w miastenii i zespołach miastenicznych. Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A
Jarrett 2017	J. Jarrett, R. Mantegazza, J. Sieb, J. Datt, Establishing a relationship between EQ-5D and QMG in patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome, P.425, http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2017.06.465
Korsak 2014	Korsak J., Baranowski W., Jung A. i in., Wojskowy Instytut Medyczny (WIM): Wytoczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych, wydanie II, 2014
Mukaka 2012	Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research, Malawi Medical Journal; 24(3): 69-71 September 2012
NHS 2016	National Health Service (NHS), Lambert-Eaton myasthenic syndrome, https://www.nhs.uk/conditions/lambert-eaton-myasthenic-syndrome/ (dostęp 18.09.2018 r.)
Prescrire 2011	Lambert-Eaton myasthenic syndrome in brief, Prescrire International, June 2001; 20; 117, str. 161
Strugalska-Cynowska 2008	Obraz kliniczny i diagnostyka immunologiczna miastenii i zespołu Lamberta-Eatona (przydatność przeciwciał: przeciw AChR, titinie, MuSK i białkom kanału wapniowego uwalniania ACh). Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A

16. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Firdapse (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona, wersja 1.1. [REDACTED]. Warszawa, grudzień 2018
- Załącznik 2. Analiza kliniczna dla leku Firdapse (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona, wersja 1.1. [REDACTED]. Warszawa, grudzień 2018
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Firdapse (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona, wersja 1.1. [REDACTED]. Warszawa, grudzień 2018
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Firdapse (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona, wersja 1.1. [REDACTED]. Warszawa, grudzień 2018
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Firdapse (amifamprydyna) w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (LEMS), wersja 1.1. [REDACTED]. Warszawa, grudzień 2018.
- Załącznik 6. Uzupełnienie analiz HTA Firdapse (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona, zgodnie z uwagami AOTMiT.