



Rekomendacja nr 31/2020

z dnia 25 czerwca 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego: Firdapse, Amifampridinum, tabletki á 10 mg, we wskazaniu: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Firdapse, Amifampridinum, tabletki á 10 mg, we wskazaniu: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej w trybie określonym w art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Wzięto pod uwagę wyniki randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań fazy III dla leku Firdapse (Oh 2016 oraz Shieh 2019) które wskazują, że zastosowanie fosforanu amifamprydyny (fosforanu 3,4- diaminopirydyny) wiąże się z istotnie statystyczną poprawą w porównaniu ze stosowaniem placebo w zakresie zmiany wyniku w subiektywnej skali oceny stanu pacjenta (SGI), zmiany wyniku nasilenia objawów miastenicznych (QMG), a także zmiany wyniku oceny stanu pacjenta przez badacza (CGI-I). Jednak należy zauważyć, że wyniki te mają ograniczoną istotność kliniczną.

Ponadto, wytyczne kliniczne wskazują na szereg alternatywnych interwencji, które są w Polsce objęte finansowaniem ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

W 2019 r. wydano pozytywną rekomendację dla leku Firdapse w ocenianym wskazaniu. Należy jednak podkreślić, że we wspomnianej wcześniej rekomendacji z 2019 roku wskazywano na konieczność pogłębienia przez podmiot odpowiedzialny propozycji instrumentu dzielenia ryzyka, m.in. z uwagi na znaczący inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Firdapse. Aktualne dane o koszcie ocenianej interwencji (dane z USA) wskazują na znacząco wyższą wartość ceny rynkowej opakowania względem wcześniej ocenianej propozycji cenowej.



Wzięto także pod uwagę fakt, że z wnioskowanym trybem refundacji związane jest ryzyko wysokich kosztów jednostkowych i całkowitych, które w ocenianym przypadku uznano za istotne. Ponadto, brak narzędzi umożliwiających ograniczenie lub zminimalizowanie ww. ryzyka, dodatkowo zwiększa niepewność oszacowań skutków finansowych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Firdapse, Amifampridinum, tabletki á 10 mg, we wskazaniu: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357).

Problem zdrowotny

Zespół Lamberta-Eatona (ang. Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) jest schorzeniem autoimmunologicznym (ICD-10: G73.1).

Przyczyną LEMS są zaburzenia transmisji nerwowo-mięśniowej o charakterze bloku presynaptycznego. Przeciwciała IgG 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. Przeciwciała te obecne są w około 85% przypadków LEMS.

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

Obraz kliniczny chorych z LEMS różni się od miastonii 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.

Szacunkowa częstość występowania zespołu miastenicznego Lamberta i Eatona na świecie wynosi 1:250 000-1:330 000.

Zespół miasteniczny Lamberta i Eatona dobrze odpowiada na leczenie objawowe i immunosupresyjne. Jednakże, choroba może zaburzać codzienną aktywność i wpływać na jakość życia pacjentów. Oczekiwana długość życia zależy od obecności nowotworu, w przypadkach bez nowotworu pozostaje niezmienną.

Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o odnalezione wytyczne można wskazać, że podstawową terapią w leczeniu LEMS jest stosowanie amifamprydyny. Dodatkowo rekomendacje wskazują na możliwość zastosowania immunoglobulin w przypadku nieskuteczności leczenia m.in. amifamprydyną.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona stosowana jest terapia lekami immunosupresyjnymi oraz immunoglobulinami dożylnie (IVIg), natomiast w przypadku LEMS w przebiegu nowotworu – terapia przeciwnowotworowa. Ponadto ekspert wskazał, że w przypadku ciężkiej postaci choroby powinno się stosować leczenie immunoglobulinami (IVIg) lub plazmaferezę.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. obecnie ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1) 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)”.

W refundacji aptecznej dostępne są:

- w miastonii: pirydostygmina, takrolimus, prednizon
- w zespole miastenicznym: prednizon
- we wskazaniu choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL: azatiopryna, metotreksat, cyklosporyna (zgodnie z wytycznymi leczenia LEMS).

Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, że alternatywą dla fosforanu amifamprydyny są inne leki stosowane jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC), czyli leczenie immunosupresyjne, pirydostygmina, dożylna immunoglobulina.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Fridapse zawiera substancję czynną fosforan amifamprydyny, która 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 egzocytosę pęcherzyków zawierających acetylocholinę i w ten sposób prowadzi do poprawy przewodności nerwowo-mięśniowej.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), jest wskazany do objawowego leczenia zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (ang. Lambert-Eaton myasthenic syndrome; LEMS) u dorosłych.

Wnioskowane wskazanie odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu ocenianego leku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono jeden przegląd systematyczny Yoon 2020 obejmujący łącznie 8 badań. łącznie w badaniach uczestniczyło 169 pacjentów:

- 2 badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fosforanu amifamprydyny (Firdapse):
 - Oh 2016 – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy kontrolowane placebo typu *withdrawal*, pierwszorzędowe punkty końcowe: zmiana wyniku w subiektywnej skali oceny stanu pacjenta (SGI) oraz zmiana wyniku w skali oceny nasilenia objawów miastenicznych (QMG) po 14 dniach terapii.
 - Shieh 2019 – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy kontrolowane placebo typu *withdrawal*, pierwszorzędowe punkty końcowe: zmiana wyniku w skali SGI oraz zmiana wyniku w skali QMG w 4 dniu.
- 6 badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania 3,4 diaminopirydyny (3,4-DAP):

- McEvoy 1989 – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, kontrolowane placebo typu *cross-over* (w grupach naprzemiennych), pierwszorzędowe punkty końcowe: NDS, CMAP, izometryczna siła mięśni, funkcje autonomiczne.
- Sanders 1993 – podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo typu *cross-over* (brak danych na temat randomizacji pacjentów), pierwszorzędowy punkt końcowy: QMG.
- Sanders 2000 – randomizowane, zaślepienie, badanie kliniczne kontrolowane placebo, pierwszorzędowy punkt końcowy: QMG.
- Wirtz 2009 – podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo typu *cross-over*, pierwszorzędowe punkty końcowe: izometryczna siła mięśni, CMAP.
- Oh 2009 – podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo typu *cross-over*, pierwszorzędowe punkty końcowe: SS, klasyfikacja LEMS, wynik MRC, wynik QMG, CMAP.
- Sanders 2018 – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy II typu *withdrawal* (ocena wpływu odstawienia leku), pierwszorzędowy punkt końcowy: >30% pogorszenie w teście 3TUG.

Jakość przeglądu Yoon 2020 oceniono za pomocą skali AMSTAR na 6 punktów na 16 możliwych (niska jakość). Punkty zostały odjęte głównie z powodu braku metaanalizy, ale również z powodu braku informacji, czy przegląd abstraktów i selekcję badań przeprowadziło dwóch niezależnych autorów, brak informacji o wykluczonych badaniach, brak oceny jakości i ryzyka popełnienia błędów systematycznych w poszczególnych badaniach pierwotnych, a także brak informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu.

Pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach odnosiły się do oceny w następujących skalach:

- NDS (ang. *neurologic disability score*) - skala służąca ocenie zaburzeń neurologicznych. Oceniana jest siła mięśni oraz odruchów mięśni lewej i prawej strony ciała. Siłę mięśni ocenia się w obrębie 25 mięśni w 5-punktowej skali, gdzie niższy wynik oznacza poprawę;
- CMAP (ang. *compound muscle action potential*) – amplituda oceniająca złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu, gdzie wzrost wartości amplitudy CMAP oznacza poprawę.
- QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*) – skala służąca do oceny nasilenia objawów miastenicznych, składającej się z 13 domen dotyczących typowych objawów miastenii, które ocenia się od 0 (brak osłabienia) do 3 punktów (osłabienie o ciężkim nasileniu) - wykazano istotną statystycznie odwrotną korelację między wynikiem skali QMG a wynikiem kwestionariusza EQ-5D-5L (w badaniu Sanders 2000 za istotną klinicznie poprawę uznano zmianę wyniku o ≥ 2 punkty, natomiast zgodnie z publikacją Barohn 1998, aby zmianę uznać za istotną klinicznie powinna ona wynosić $> 2,6$ punktów);
- 3TUG (ang. *triple timed up-and-go walking test*) - test służący ocenie stanu funkcjonalnego mięśni proksymalnych, polegający na wstaniu z 18-calowego krzesła o prostym oparciu, przejściu 10 stóp i powrotu do krzesła, aby na nim usiąść. Wynikiem jest średni czas dla 3 serii, gdzie niższy wynik oznacza poprawę;
- SS (ang. *subjective symptom score*) - 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;

- klasyfikacja LEMS – ocenę stopnia zaawansowania choroby określa się na podstawie oceny MRC dla mięśni obręczy biodrowej, gdzie im wyższa klasa, tym wyższy stopień zaawansowania choroby;
- MRC (ang. *Medical Research Council*) - skala służąca do oceny siły 22 partii mięśni, gdzie wyższy wynik oznacza poprawę (prawidłowy wynik całkowity dla zdrowego chorego wynosi 110);
- SGI (ang. *subject global impression*) - skala służąca do oceny skuteczności leczenia przez chorego w zakresie od 1 do 7, gdzie wyższy wynik oznacza większą satysfakcję z leczenia;
- CGI-I (ang. *Clinical Global Impression of Improvement*) - skala służąca do oceny zmiany stanu chorego przez badacza w zakresie od 1 do 7, gdzie 1 oznacza znaczącą poprawę, a 7 – znaczące pogorszenie;
- T25FW (ang. *Timed 25-foot Walk test*) - test służący do oceny mobilności i sprawności nóg pacjenta. Wynik obliczany jest jako średnia prędkość (stopy/min) dwóch wykonanych pomiarów. Wyższy wynik oznacza poprawę;

Skuteczność

Badania dot. fosforanu amifamprydyny (Firdapse)

Badanie Oh 2016

Pacjenci w grupie amifamprydyny osiągnęli istotną statystycznie poprawę w porównaniu z pacjentami z grupy placebo zarówno w skali SGI (wyniki końcowe: 4,9 vs 3,2, $p=0,0028$), jak i w skali QMG (wyniki końcowe: 6,7 vs 7,9, $p=0,0452$).

Poprawę istotną statystycznie odnotowano również w skali CGI-I na korzyść ramienia amifamprydyny (wyniki końcowe: 3,6 vs 4,8; $p=0,0252$). Różnica między grupami w teście T25FW nie była istotna statystycznie.

Przeprowadzono dodatkową analizę wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania, ponieważ 10 pacjentów nie wzięło leku rano w dniu oceny. Wyniki były zbliżone, jednakże różnice w zmianie wyniku QMG były większe i osiągnęły próg istotności klinicznej, zdefiniowany jako zmiana w wyniku QMG równa 3,0 (-0,7 vs +2,3, $p=0,0452$).

Badanie Shieh 2019

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ramienia amifamprydyny w porównaniu z grupą placebo w 4. dniu leczenia w skali QMG (wyniki końcowe: 8,5 vs 15,0, $p=0,0004$) oraz w skali SGI (wyniki końcowe: 5,8 vs 2,4, $p=0,0003$).

Ponadto wyniki w skali CGI-I wskazują na istotną statystycznie poprawę pacjentów leczonych amifamprydyną w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (3,8 vs 5,5, $p=0,002$).

Badania dot. 3,4-DAP

Badanie McEvoy 1989

U stosujących 3,4-DAP średnia amplituda CMAP istotnie statystycznie wzrosła w nodze (z 1,6 do 3,1 mV, $p<0,001$) i ramieniu (z 2,9 do 5,0 mV, $p<0,001$) podczas fazy open-label oraz podczas fazy podwójnie zaślepionej (ramię: z 2,8 do 5,1 $p<0,005$; noga: z 1,8 do 3,2, $p<0,005$).

U stosujących 3,4-DAP odnotowano spadek wyniku w skali neurologicznych zaburzeń NDS, podczas fazy open-label (z 40 do 15, $p<0,001$) oraz spadek wyniku podczas fazy podwójnie zaślepionej (do 22,

$p < 0,05$). W grupie placebo podczas fazy zaślepionej wyniki w skali NDS znacząco wzrosły (do 35, $p < 0,001$).

U stosujących 3,4-DAP podczas fazy otwartej izometryczna siła mięśni ramion i nóg znacząco wzrosła (odpowiednio z 70% do 81% oraz 45% do 65%, $p < 0,001$). Podczas fazy podwójnie zaślepionej izometryczna siła mięśni ramion i nóg była znacząco wyższa w grupie 3,4-DAP w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 11%, $p < 0,005$; 22%, $p < 0,001$).

Wyniki w zakresie autonomicznej funkcji produkcji potu, hipotonii ortostatycznej, częstotliwości rytmu serca oraz próby Valsalvy nie były statystycznie istotne.

Badanie Sanders 1993

U 10 pacjentów z LEMS wynik QMG był istotnie statystycznie niższy w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem placebo ($p < 0,001$).

Badanie Sanders 2000

Mediana wyniku QMG wzrosła o 0,25 punktów w grupie placebo, a w grupie interwencji nastąpił spadek mediany o 2 punkty ($p = 0,01$). Wykazano znaczącą przewagę 3,4-DAP w porównaniu z placebo w zakresie zmiany wyniku QMG względem wartości początkowej ($p = 0,01$).

Po fazie zaślepienia, 25 pacjentów kontynuowało przyjmowanie 3,4-DAP w skojarzeniu z pirydostyginą w fazie otwartej i 88% pacjentów uzyskało 2-punktową redukcję wyniku w skali QMG. Kluczową odpowiedź uzyskano stosując dawkę od 30 do 40 mg/dobę.

Badanie Wirtz 2009

W porównaniu z grupą placebo izometryczna siła mięśni wzrosła znacząco w ramieniu 3,4-DAP (23N; 95%CI: 12; 34 N) oraz ramieniu terapii skojarzonej (26N; 95%CI: 15; 38 N), ale nie w ramieniu pirydostygminy w monoterapii (1N; 95%CI: -9; 12 N). Podobnie w zakresie wyniku CMAP znaczący wzrost w porównaniu z grupą placebo odnotowano w ramieniu 3,4-DAP (+0,9 mV; 95%CI: 0,4; 1,4 mV) i w ramieniu terapii skojarzonej (+1,1 mV; 95%CI: 0,5; 1,6 mV), a nie odnotowano w ramieniu pirydostygminy w monoterapii (+0,1 mV; 95%CI: -0,4; 0,6).

U pacjentów stosujących terapię skojarzoną 3,4-DAP z pirydostyginą nie odnotowano addytywnego działania w porównaniu z monoterapią 3,4-DAP.

Badanie Oh 2009

Odnotowano znaczącą poprawę w zakresie wszystkich pięciu punktów końcowych na korzyść ramienia interwencji (wynik na koniec badania):

- SS: 3,4-DAP: -0,69 vs. placebo: 0,5, $p = 0,0112$
- Klasa LEMS: 3,4-DAP: -0,85 vs. placebo: 0,33, $p = 0,0017$
- MRC: 3,4-DAP: 1,23 vs. placebo: -0,12, $p = 0,0062$
- QMG: 3,4-DAP: -2,36 vs. placebo: 0,4, $p = 0,0223$
- amplituda CMAP: 3,4-DAP: 1,79 vs. placebo: -0,90, $p = 0,0246$

Badanie Sanders 2018

Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło 72,2% pacjentów z ramienia placebo (zmniejszenia dawki) w porównaniu z ramieniem interwencji, w którym żaden pacjent nie osiągnął wspomnianego punktu końcowego. Wyniki testu 3TUG były lepsze w grupie 3,4-DAP (brak pogorszenia wyniku) w porównaniu z grupą zmniejszającą dawkę leku (grupa placebo) ($p < 0,001$).

Bezpieczeństwo

Badania dot. fosforanu amifamprydyny (Firdapse)

Badanie Oh 2016

Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, ani zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane to parestezje jamy ustnej (39,6%) i palców (34%). Inne zdarzenia niepożądane występujące u >5% pacjentów to: ból głowy, nudności, biegunkę, zaparcia, zawroty głowy, ból gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból kończyn i omdlenia. Długoterminowe bezpieczeństwo było ocenione u 40 pacjentów w fazie przedłużonej open-label przez 2 lata – nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Badanie Shieh 2019

Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, ani zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Zdarzenia niepożądane zaraportowano u 3 pacjentów w badaniu (23,1%) otrzymujących amifamprydynę. Zdarzenia te miały nasilenie umiarkowane i obejmowały ból pleców, kończyn i ból głowy.

Badania dot. 3,4-DAP

Badanie McEvoy 1989

Najczęstsze zdarzenia niepożądane 3,4-DAP obejmowały: ból nadbrzusza, wzmożone oddawanie moczu oraz wzmożone łzawienie, lekkie i ciężkie bóle głowy, wszystkie zdarzenia niepożądane były zależne od dawki.

Badanie Sanders 1993

Zdarzenia niepożądane 3,4-DAP obejmowały drgawki, które wystąpiły u 2 pacjentów otrzymujących 3,4-DAP w dawce 100 mg/dobę oraz parestezje palców i okołoustne.

Badanie Sanders 2000

Autorzy publikacji Sanders 2000 określili działania niepożądane 3,4-DAP, które wystąpiły w fazie w zaślepionej badania, jako nieistotne – zaobserwowano mrowienie wokół ust i parestezje palców u 4/14 (28,6%). W fazie open-label badania zaobserwowano mrowienie wokół ust i parestezje palców w przypadku 8/22 (36,4%) chorych przyjmujących 3,4-DAP (brak danych o długości trwania tej fazy). Nie stwierdzono zmian w zapisach EKG i EEG chorych.

Badanie Wirtz 2009

U trzech pacjentów po rozpoczęciu stosowania 3,4-DAP lub terapii skojarzonej 3,4-DAP z pirydostygminą zaraportowano parestezje okołoustne oraz językowe trwające od 1 do 2 godzin. Podczas leczenia 3,4-DAP lub terapii skojarzonej wszyscy pacjenci oprócz jednego skarżyli się na ból w górnej części ramienia, w które podawane były leki, trwający 2-3 godziny. U dwóch pacjentów ból ten doprowadził do przerwania leczenia po ukończeniu 3. sesji leczenia.

Badanie Oh 2009

Jeden pacjent zrezygnował z badania z powodu działań niepożądanych 3,4-DAP. Dwóch pacjentów zgłaszało parestezje: 1 pacjent z uczuciem ciepła na ciele, a drugi z odrętwieniami języka i ust. Dwóch pacjentów miało problem ze snem. Jeden pacjent z ramienia placebo miał ból głowy i wysokie ciśnienie krwi.

Badanie Sanders 2018

Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) raportowano częściej u pacjentów w ramieniu placebo (12/18 pacjentów; 67%) niż w ramieniu interwencji (5/14 pacjentów; 36%). Najczęściej występującymi TEAE niezwiązanymi z LEMS były: dolegliwości brzucha, infekcje dróg oddechowych. 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 Sanders 2018 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 3,4-DAP. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zmian w EKG. W badaniu nie wystąpił żaden zgon.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Do najczęstszych działań niepożądanych wymienianych w ChPL należą: parestezje (takie jak parestezje obwodowe i w okolicy ust) oraz zaburzenia żołądka i jelit (takie jak bóle w nadbrzuszu, biegunka, nudności i bóle brzucha). Nasilenie i częstość występowania większości działań niepożądanych są zależne od dawki.

Jako działania występujące bardzo często ($\geq 1/10$) podczas stosowania leku Firdapse ChPL wymienia:

- zaburzenia układu nerwowego – zawroty głowy, hipestezje, parestezje;
- zaburzenia żołądka i jelit – hipestezja jamy ustnej, parestezja jamy ustnej, parestezja obwodowa i okołopoliczkowa, nudności;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – nadmierna potliwość, zimny pot.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency* – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration* – FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Firdapse.

Ograniczenia

Wśród ograniczeń wyników analizy klinicznej należy wymienić następujące kwestie:

- Przegląd systematyczny Yoon 2020 obejmuje jedynie 2 badania dotyczące stosowania fosforanu amifamprydyny (Firdapse), pozostałe badania dotyczą oceny skuteczności 3,4-diaminopirydyny. Autorzy badania podają, że celem poprawienia stabilności 3,4-DAP pomiędzy partiami został on zmodyfikowany do fosforanowej soli tj. fosforanu 3,4-diaminopirydyny (fosforanu amifamprydyny), natomiast nie jest pewne jaki odsetek pacjentów przyjmował zmodyfikowaną interwencję.
- W badaniach włączonych do przeglądu Yoon 2020 komparatorem było placebo. Jedynie w badaniu Wirtz 2009 pirydostygmina + placebo była podawana w ramieniu grupy kontrolnej. Najlepsze leczenie wspomagające w postaci pirydostygminy, leków immunomodulujących i immunosupresyjnych 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). Jedynie w przypadku badania Sander 2018 można jednoznacznie ustalić, że BSC otrzymywało 96,87% osób.

- Badanie Sanders 1993 włączone do przeglądu Yoon 2020 obejmuje zarówno pacjentów z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (55,6%), jak i pacjentów z miastenią (44,4%). Brak jest wyników dla subpopulacji pacjentów z LEMS.
- W badaniu Wirtz 2009 włączonym do przeglądu Yoon 2020 3,4-diaminopirydynę oraz pirydostygmienę podawano w postaci dożylniej, a nie doustnej, co może wpływać na uzyskiwane wyniki.
- Badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego Yoon 2020 obejmują niewielką liczbę chorych (N=169, przy czym pacjentów wyłącznie z LEMS było 161), choć należy mieć na uwadze, że LEMS to choroba rzadka.
- Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu Yoon 2020 obejmowały m.in. wiek pacjentów ≥ 18 r.ż., wobec czego brak jest dowodów na skuteczność terapii w populacji pediatrycznej, zaś zlecenie MZ nie precyzuje wieku populacji docelowej.
- Do przeglądu Yoon 2020 włączano badania kliniczne fazy II lub III, tym samym nie wszystkie próby kliniczne dostarczały ostatecznej informacji o efektywności terapii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z informacją przekazaną przez Ministerstwo Zdrowia, od lipca 2016 r. nie wpłynął żaden wiosek z prośbą o sprowadzenie w ramach importu docelowego przedmiotowego produktu leczniczego, ani innych produktów we wskazaniu zespół miasteniczny Lamberta-Eatona.

Nie odnaleziono aktualnej ceny leku Firdapse w krajach europejskich, w związku z czym oszacowania oparto na koszcie leku w Stanach Zjednoczonych. Koszt jednej tabletki 10 mg leku wynosi ok. 187,8 USD. Po przewalutowaniu powyższego kosztu i uwzględnieniu pojemności opakowania, koszt brutto opakowania leku Firdapse zawierającego 100 tabletek po 10 mg oszacowano na 78 353 PLN.

Cena ta jest wielokrotnie wyższa od tej wskazanej przez podmiot odpowiedzialny we wniosku refundacyjnym dla leku Firdapse złożonym w 2018 r. Wówczas proponowana cena zbytu netto za opakowanie 10 mg x 100 tabl. leku Firdapse wynosiła █████ PLN (cena hurtowa brutto █████ PLN).

Aktualnie dostępne prezentacje leku obejmują opakowania po 120 i 240 tabletek, tym samym koszt opakowania (oszacowany wg ceny amerykańskiej) będzie wynosił odpowiednio: 94 033,05 PLN i 188 026,50 PLN.

Roczne wydatki płatnika na terapię jednego pacjenta, skalkulowane w oparciu o cenę amerykańską i dawkowanie zgodne z ChPL Firdapse, wyniosą 1 715 922,20 PLN brutto.

Przy uwzględnieniu kosztów z wniosku refundacyjnego z 2018 r. roczne wydatki płatnika wyniosłyby █████ PLN brutto.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem powyższych oszacowań jest niepewność dotycząca ceny leku. Po jego rejestracji w Stanach Zjednoczonych (listopad 2018 r.) nastąpiła znaczna podwyżka ceny. Próba porównania ceny amerykańskiej z europejskimi nie powiodła się z uwagi na brak aktualnych danych z rynku europejskiego. Odnaleziono jedynie informację o cenie prezentacji 10 mg x 100 tabl. we Francji wynoszącej 2016,18 EUR, co po przewalutowaniu daje wartość 9 158,30 PLN. Jednakże trudno stwierdzić czy jest to aktualna cena we Francji, z uwagi na fakt, iż na stronie źródłowej widnieje informacja, iż data oświadczenia marketingowego (fr. *déclaration de commercialisation*) to 24.06.2010 r.

Na precyzję powyższych obliczeń ma również wpływ ryzyko kursowe oraz arbitralne przyjęcie założeń o czasie terapii i dawkowaniu.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Liczebność populacji docelowej dla leku Firdapse oszacowano na podstawie danych otrzymanych z NFZ na potrzeby oceny wniosku refundacyjnego Firdapse z 2018 r. (analiza weryfikacyjna nr OT.4331.27.2018), z których wynika, że liczba pacjentów, u których postawiono rozpoznanie ICD-10 G73.1 w latach 2015-2017 wynosi od 25 do 27 osób. Tym samym średnią roczną liczebność populacji docelowej oszacowano na 26 osób.

Przy uwzględnieniu aktualnej ceny w Stanach Zjednoczonych roczny koszt terapii lekiem Firdapse populacji docelowej wyniesie 44,6 mln PLN.

Natomiast przy uwzględnieniu ceny zaproponowanej we wniosku refundacyjnym z 2018 r. roczny koszt terapii lekiem Firdapse tej samej populacji wyniesie ████████ PLN.

Ograniczenia

Na niepewność powyższych oszacowań ma wpływ arbitralne przyjęcie założeń o czasie terapii i dawkowaniu, jak również ograniczone informacje o koszcie terapii.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące wytyczne kliniczne uwzględniające zalecenia dotyczące leczenia LEMS:

- zalecenia Wojskowego Instytutu Medycznego - WIM 2014,
- stanowisko polskich ekspertów z 2011 r.,
- zalecenia amerykańskie: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology - AAAAI 2017 oraz American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine - AANEM 2009,
- zalecenia brytyjskie: National Health Service – NHS 2016,
- zalecenia szkockie: Department of Health, NHS Scotland - DH 2008/2011,
- zalecenia europejskie: European Federation of Neurological Societies - EFNS 2010, 2011.

Jedynie dwa dokumenty opracowane przez EFNS opisują postępowanie w LEMS. Celem pozostałych wytycznych było określenie zasadności stosowania immunoglobulin w różnych jednostkach chorobowych.

Pośród odnalezionych wytycznych klinicznych w trzech odniesiono się do stosowania 3,4-diaminopirydyny w leczeniu LEMS. Europejskie wytyczne EFNS 2010 wskazują, że 3,4-diaminopirydyna powinna stanowić leczenie pierwszego rzutu i jest zalecana jako leczenie objawowe. Ponadto wytyczne te wskazują, że aby uzyskać dodatkowy efekt terapeutyczny można zastosować leczenie skojarzone 3,4-diaminopirydyny z pirydostygminą. Wytyczne szkockie DH 2008/2011 oraz europejskie EFNS 2011 wskazują, że w pierwszej kolejności w leczeniu LEMS należy zastosować terapię objawową np. 3,4-diaminopirydyną, a w przypadku niepowodzenia wskazanej terapii pacjenci powinni być leczeni immunoterapią (m.in. dożylnie immunoglobuliny - IVIG). Wytyczne DH 2008/2011 obok 3,4-diaminopirydyny wymieniają również inhibitory cholinesterazy.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają zastosowanie IVIG w LEMS wskazując, że leczenie to jest zalecane u pacjentów nie odpowiadających na leczenie standardowe. Wśród innych terapii możliwych do zastosowania w LEMS wymieniane są: steroidy (prednizon), azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan, plazmafereza.

Zalecenia NHS 2016 wskazują, że w przypadku występowania podłoża paranowotworowego LEMS złagodzenie objawów może przynieść wdrożenie leczenia nowotworu.

Odnaleziono także dwie rekomendacje refundacyjne wydane przez:

- Scottish Medicine Consortium - SMC 2012
- Haute Autorité de Santé - HAS 2010/2017

HAS w 2010 r. pozytywnie odniósł się do refundacji leku Firdapse, wskazując m.in. brak zarejestrowanych alternatywnych interwencji ukierunkowanych na leczenie LEMS i różnicę w skuteczności między 3,4-DAP a obecnym postępowaniem. Ponowa ocena HAS przeprowadzona w 2017 r. podtrzymała wcześniejszą decyzję.

Szkocka Agencja w 2012 r. wydała opinię negatywną, m.in. z uwagi na fakt, że uzyskiwane efekty zdrowotne nie uzasadniają zaproponowanych kosztów.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 18.03.2020 (znak pisma: PLD.46434.2715.2018.14.PG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Firdapse, Amifampridinum, tabletki á 10 mg, we wskazaniu: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 31/2020 z dnia 11 maja 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Firdapse (amifampridinum) we wskazaniu: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2020 z dnia 11 maja 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Firdapse (amifampridinum) we wskazaniu: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona.
2. Raport nr OT.4311.3.2020 pt. Firdapse (amifampridyna) we wskazaniu: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację