



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Firdapse (amifamprydyna)
we wskazaniu:
zespół miasteniczny Lamberta-Eatona

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.3.2020

Data ukończenia: 6 maja 2020 r.

Wykaz skrótów

3,4-DAP / DAP	3,4-diaminopirydyna (amifamprydyna)
3-TUG	Test oceny chodzenia i wstawania (ang. triple timed up-and-go walking test)
AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
AANEM	American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CGI-I	Skala oceny stanu pacjenta przez badacza (ang. Clinical Global Impression of Improvement)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMAP	Złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu (ang. compound muscle action potential)
DH	Department of Health, NHS Scotland
EEG	elektroencefalografia
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HAS	The Haute Autorité de santé
IVIg	Immunoglobuliny dożyłne (ang. intravenous immunoglobulin)
IS	Istotny statystycznie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
LEMS	Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (ang. Lambert-Eaton myasthenic syndrome)
MRC	Medical Research Council
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDS	Skala oceny zaburzeń neurologicznych (ang. Neurological Disability Score)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
QMG	Skala do oceny nasilenia objawów miastenicznych (ang. Quantitative myasthenia gravis)
SCLC	Rak drobnokomórkowy płuca (ang. small cell lung cancer)
SFEMG	Elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego (ang. single-fiber electromyography)
SGI	Subiektywna skala oceny stanu pacjenta (ang. Subject Global Impression)
SMC	Scottish Medicine Consortium
SS	Skala subiektywnej oceny symptomów (ang. Subjective Symptom Score)
T25FW	Skala oceny mobilności i sprawności nóg pacjenta (ang. Timed 25-Foot Walk test)
TEAE	Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse event)
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
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. 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WIM	Wojskowy Instytut Medyczny

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy BioMarin International Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem BioMarin International Limited 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: BioMarin International Limited.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) 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: nie dotyczy.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
2.2. Problem zdrowotny.....	7
2.3. Liczebność populacji	8
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	10
3.1. Technologia oceniana	10
3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	10
3.3. Alternatywne technologie medyczne.....	11
4. Opinie ekspertów klinicznych	13
5. Rekomendacje kliniczne i finansowe dot. ocenianej technologii medycznych	14
5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	14
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	17
6. Wskazanie dowodów naukowych	19
6.1. Opis metodyki.....	19
6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	19
6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	20
6.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	22
6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	26
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	28
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	28
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	28
8. Kluczowe informacje i wnioski	30
9. Źródła.....	34
10. Załączniki.....	36
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji	36
10.2. Diagram metodologii włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Firdapse w analizowanym wskazaniu	38

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	18.03.2020
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.2715.2018.14.PG

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Firdapse, Amifampridinum, tabletki á 10 mg, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.) 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. 2020 r., poz. 357).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Firdapse, fosforan amifamprydyny, tabletki á 10 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- zespół miasteniczny Lamberta-Eatona
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.03.2020 r., znak PLD.46434.2715.2018.14.PG (data wpływu do AOTMiT: 18.03.2020 r.), Minister Zdrowia 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. 2020 r., poz. 357) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Firdapse (amifamprydyna, w postaci tabletek we wskazaniu: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona).

Produkt Firdapse (fosforan amifamprydyny) posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej wydane przez Europejską Agencję Leków (EMA). Jednakże produkt ten nie jest obecnie dostępny w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, ale może być sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałkowej.

2.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (LEMS, ang. Lambert-Eaton myasthenic syndrome) 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 najczęściej rak drobnokomórkowy płuca (SCLC, ang. small cell lung cancer), rzadziej rak sutka, gruczolu krokowego, żołądka i jelita grubego.

Etiologia i patogenez

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.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Choroba najczęściej rozpoczyna się po 40 roku życia, chociaż może ujawnić się w każdym wieku. Charakteryzuje się występowaniem triady objawów składającej się z osłabienia mięśni proksymalnych, zaburzeń autonomicznych i osłabionych odruchów ścięgnistych. Może się również pojawić ataksja mózdkowa, która prawie zawsze współistnieje z SCLC.

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.

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*).

Epidemiologia

Według portalu orpha.net szacunkowa częstość występowania zespołu miastenicznego Lamberta i Eatona na świecie wynosi 1/250 000-1/330 000. Na podstawie publikacji Drat-Gzubicka 2015 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,
- terapię immunoglobulinami,
- plazmaferezę – 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.

Rokowanie

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. Rokowanie dla pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuca oraz LEMS jest niepomyślne, ze względu na bardzo agresywny charakter nowotworu. Średnie przeżycie tych pacjentów wynosi 17-24 miesiące, chociaż u 20% pacjentów stwierdza się wieloletnią remisję lub wyleczenie (w porównaniu z mniej niż 2% u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca bez LEMS).

Źródło: raport OT.4331.27.2018, orpha net

2.3. Liczebność populacji

Poniżej przytoczono opinię eksperta uzyskaną w trakcie prac na Analizą weryfikacyjną Agencji nr OT.4331.27.2018 przygotowaną na potrzeby oceny zasadności refundacji leku Firdapse w objawowym leczeniu LEMS w ramach programu lekowego. Na podstawie otrzymanej opinii od eksperta nie jest możliwe do przeprowadzenia oszacowanie populacji docelowej.

Tabela 1. Liczba pacjentów wg opinii eksperta [źródło: raport OT.4331.27.2018]

Ekspert	Prof. Jarosław Sławek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Trudna do oszacowania, brak danych epidemiologicznych, schorzenie ultraradkie.</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 dożylne (ang. intravenous immunoglobulins)

Źródło: opinia eksperta

Dodatkowo poniżej przedstawione dane NFZ, uzyskane w trakcie prac nad Analizą weryfikacyjną OT.4331.27.2018, 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 z rozpoznaniem G73.1 leczonych immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67.

Z danych otrzymanych od NFZ wynika, że liczba pacjentów, u których postawiono rozpoznanie G73.1 wynosi od 25 do 27 osób, w 2016 roku immunoglobuliny w tym programie B.67 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.

Tabela 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem G73.1 (dane NFZ) [źródło: raport OT.4331.27.2018]

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

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, pismem z dnia 29 kwietnia 2020 r., znak PLD.46434.2715.2018.16.PG wynika, że od lipca 2016 r. do Ministerstwa Zdrowia nie wpłynęły żadne wnioski z prośbą o sprowadzenie w ramach importu docelowego leku Firdapse, ani innych produktów we wskazaniu zespół miasteniczny Lamberta-Eatona.

Biorąc powyższe informacje pod uwagę można przyjąć, że liczba pacjentów z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10 G73.1) w Polsce wynosi średnio 26 osób rocznie.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Technologia oceniana

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt Firdapse (fosforan amifamprydyny) w postaci tabletek we wskazaniu zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej w 2009 roku, ale nie jest dostępny w sprzedaży na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Produkt Firdapse został dopuszczony do obrotu w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Wiąże się to również z następującymi czynnościami do wykonania przez podmiot odpowiedzialny: ustalenie rejestru pacjentów z zespołem Lamberta-Eatona zgodnie z ustaleniami w planie zarządzania ryzykiem (RMP) i z włączeniem miar skuteczności oraz przedkładanie rocznych raportów jako część dokumentacji dla ponownej oceny przeprowadzanej raz w roku przez EMA.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące ocenianej technologii na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Firdapse.

Tabela 1. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa produktu (substancja czynna)	Firdapse (fosforan amifamprydyny)*
Skład jakościowy i ilościowy	Opakowanie leku Firdapse zawiera 100 tabletek o mocy 10 mg
Postać farmaceutyczna	Tabletki doustne
Zarejestrowane wskazania	Objawowe leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (ang. Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) u osób dorosłych
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.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą • Padaczka • Niewyrównana astma oskrzelowa • Jednoczesne stosowanie sultoprydu • Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym • Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QTc. • U pacjentów z wrodzonymi zespołami QT
Mechanizm działania	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 przewodności nerwowo-mięśniowego.
Podmiot odpowiedzialny	BioMarin International Limited Shanbally, Ringaskiddy County Cork, P43 R298 Irlandia

*istnieją dwie amifamprydyny: 3,4-diaminopirydyna w formie zasady oraz fosforan 3,4-diaminopirydyny; 3,4-diaminopirydyna w formie zasady wykazywała zmienność pomiędzy poszczególnymi partiami. Aby poprawić stabilność i zmniejszyć zmienność produktu, 3,4-diaminopirydyna (3,4-DAP) zmodyfikowano w preparat soli, fosforan amifamprydyny (Źródło: EMA_Assessment Report_Zenas(Firdapse))

3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ na potrzeby niniejszego opracowania, do Ministerstwa Zdrowia od lipca 2016 r. nie wpłynęły żadne wnioski z prośbą o sprowadzenie w ramach importu docelowego leku Firdapse,

tym samym lek ten nie był sprowadzany w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu tj. zespół miasteniczny Lamberta-Eatona.

Produkt leczniczy Firdapse był przedmiotem oceny Agencji w 2018 roku. Zlecenie MZ dotyczyło oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Firdapse w ramach programu lekowego: "Leczenie amifamprydyną w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1)". Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne objęcie refundacją leku Firdapse pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2019, Rekomendacja Prezesa Agencji nr 5/2019). Procedowane w 2018 r. wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Firdapse było tożsamym ze wskazaniem, którego dotyczy aktualne zlecenie MZ. Kryteria włączenia i wyłączenia z proponowanego w 2018 r. programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wnioskowane wskazanie o objęcie refundacją leku Firdapse w 2018 r. [źródło: raport OT.4331.27.2018]

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 znamienego torowania.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 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 odstępek QT; 8. występowanie wrodzonego zespołu QT.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 marca 2020 r. produkt leczniczy Firdapse nie jest refundowany w żadnym wskazaniu.

3.3. Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii eksperta oraz Obwieszczenia MZ z dnia 28 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

Opinię eksperta zaczerpnięto z Analizy weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.27.2018 przygotowanym na potrzeby oceny zasadności refundacji leku Firdapse w objawowym leczeniu LEMS w ramach programu lekowego.

W opinii eksperta (opinia z dnia 05.09.2018 r.), aktualną praktykę kliniczną w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona stanowią leki immunosupresyjne oraz immunoglobuliny dożylnie (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 4. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego [źródło: raport OT.4331.27.2018]

Ekspert	Prof. Jarosław Sławek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne (% stosujących je pacjentów)	<i>Leczenie operacyjne i inne raka drobnokomórkowego płuca (zalecane poszukiwanie i leczenie nowotworu u wszystkich chorych).</i> W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w opinii eksperta odsetek ten się nie zmienia.

Ekspert	Prof. Jarosław Sławek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii
	<p><i>Podawanie immunoglobulin we wlewach dożylnych (leczenie objawowe).</i> W opinii eksperta aktualne leczenie może zostać zastąpione przez technologię wnioskowaną w przypadku jej refundacji.</p> <p><i>Kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne jak np. azatiopryna czy rituximab – leczenie bardzo zindywidualizowane (nie podano odsetka osób stosujących wymienione leki).</i> W opinii eksperta odsetek osób leczonych ww. lekami a technologią wnioskowaną powinien być podobny, <i>ale leczenie ocenianym lekiem ma charakter objawowy, poprawia transmisję nerwowo-mięśniową i tym samym samopoczucie chorych.</i></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 style="text-align: center;">Jw.</p> <p><i>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.</i></p>

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w pierwszej kolejności w leczeniu LEMS należy zastosować terapię objawową np. 3,4-diaminopirydynę. Wytyczne EFNS 2010 podają, że dodatkowy efekt terapeutyczny można uzyskać poprzez leczenie skojarzone 3,4-diaminopirydyny z pirydostygminą. Ponadto w przypadku gdy terapia objawowa nie przynosi rezultatów jako zalecane terapie wymieniane są: steroidy, azatiopryna, dożylne immunoglobuliny, plazmafereza. Wytyczne EFNS 2010 wskazują również na możliwość zastosowania cyklosporyny i mykofenolanu, zaznaczając że dowody odnośnie ich korzystnego wpływu na chorych z LEMS są ograniczone do serii przypadków. Zalecenia brytyjskiego NHS z 2016 r. określają 3,4-diaminopirydynę i pirydostygminę jako powszechnie stosowane leki wspomagające przepływ sygnałów nerwowych do mięśni oraz, że w przypadku pacjentów z rakiem płuc leczenie nowotworu może znacznie złagodzić objawy LEMS.

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)”. Do obecnie finansowanego PL kwalifikowani są chorzy z LEMS dopiero, gdy wykazano u nich brak skuteczności lub przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami.

Ponadto w ramach refundacji aptecznej w miastenii oraz zespołach miastenicznych refundowane są:

- pirydostygmina (refundacja w miastenii),
- takrolimus (refundacja w miastenii)
- prednizon (refundacja w miastenii, zespole miastenicznym)

Dodatkowo lekami wymienianymi w wytycznych leczenia LEMS, które mogą być zrefundowane pacjentom w Polsce są:

- azatiopryna (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL),
- metotreksat (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL),
- cyklosporyna (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL).

Biorąc pod uwagę powyższe w ramach niniejszego raportu przyjęto, że alternatywą dla fosforanu amifamprydyny są inne leki stosowane jako najlepsze leczenie wspomagające, czyli leczenie immunosupresyjne, pirydostygmina, dożylne immunoglobuliny. Wytyczne kliniczne wskazują, że Firdapse będzie terapią dodaną do obecnie stosowanego leczenia.

4. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad analizą nie otrzymano opinii eksperckich.

5. Rekomendacje kliniczne i finansowe dot. ocenianej technologii medycznych

5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazę informacji naukowej Medline,
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>);
- National Health Service (<https://www.nhs.uk/>);
- Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (<https://www.ahrq.gov>);
- Medscape (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- strony towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne,
 - American Academy of Neurology;
 - American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine;
 - European Academy of Neurology,
 - Association of British Neurologists,

Korzystano również z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.03.2020 r.

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych uwzględniających rekomendacje dotyczące leczenia miastenicznego zespołu Lamberta-Eatona (LEMS): zalecenia Wojskowego Instytutu Medycznego (WIM 2014), stanowisko polskich ekspertów z 2011 r., zalecenia amerykańskie (AAAAI 2017, AANEM 2009), zalecenia szkockie (DH 2008) oraz europejskie z 2011 i 2010 roku (EFNS 2011, EFNS 2010). 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. Ponadto odnaleziono zalecenia brytyjskiej służby zdrowia dotyczące leczenia LEMS.

Spśród 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 cholinoesterazy.

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, plazmofereza.

Zalecenia brytyjskiej NHS 2016 wskazują, że w przypadku występowania podłoża paranowotworowego LEMS złagodzenie objawów może przynieść wdrożenie leczenia nowotworu. Jako leki wspomagające przepływ sygnałów nerwowych do mięśni w terapii LEMS wymieniają 3,4-diaminopirydynę oraz pirydostygminę. Ponadto zalecają stosowanie immunosupresantów (steroidy w tabletkach (prednizolon), azatiopryna i metotreksat), immunoglobulin oraz plazmoferezy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie wytyczne kliniczne	
<p>WIM 2014 (polskie). <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi. Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania amifamprydyny. Immunoglobuliny powinny być stosowane w LEMS, jeżeli leczenie podstawowe (glukokortykosteroidy, 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. <u>Poziom dowodów:</u> A – wysoka jakość – dowody oparte na wynikach wystarczająco dużych prospektywnych randomizowanych badań klinicznych <u>Siła zaleceń:</u> 2 – zalecenia słabe, korzyści prawdopodobnie przeważają nad efektami niekorzystnymi, ale nie jest to pewne. Korzyści i wady prawie się równoważą <u>Źródło finansowania:</u> Ministerstwo Zdrowia</p>
<p>Stanowisko grupy ekspertów 2011 (polskie) <i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</i></p>	<p>Zalecenia grupy ekspertów dotyczą stosowania dożylnych immunoglobulin (IVIg) w leczeniu chorób układu nerwowego. Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania amifamprydyny. Grupa ekspertów EFNS stwierdza, że można podjąć próbę leczenia IVIG u chorych na LEMS o etiologii paranowotworowej. Zgodnie z zaleceniami EFNS, w leczeniu LEMS można stosować kortykosteroidy, leki immunosupresyjne, plazmaferezę oraz IVIG. W zaleceniach amerykańskich (AANEM) za stosowaniem IVIG w LEMS przemawiają dane naukowe I klasy wiarygodności. <u>Poziom dowodów:</u> 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: <ul style="list-style-type: none"> • ukrycie kodu randomizacji, • jasna definicja pierwszorzędowych punktów końcowych, • jasno określone kryteria włączenia i wykluczenia, • odpowiednie uwzględnienie przypadków utraty z badania i zamiany schematów leczenia, występujące w liczbie niegenerującej błędów systematycznych, • wyczerpująca prezentacja charakterystyki wyjściowej pacjentów, równomierne rozmieszczenie pacjentów w grupach pod względem ich charakterystyki lub zastosowanie odpowiednich metod statystycznych w celu zneutralizowania różnic. <u>Siła zaleceń:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
Zagraniczne wytyczne kliniczne i zalecenia	
<p>AAAAI 2017 (amerykańskie) <i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</i></p>	<p>Wytyczne dot. stosowania immunoglobulin m.in. w leczeniu LEMS. Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania amifamprydyny. Stosowanie immunoglobulin w LEMS przynosi prawdopodobnie korzystne efekty (siła zaleceń B, poziomy dowodów Ib). Immunoglobuliny dożylne (IVIg) mogą być stosowane w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają lub nie tolerują innego leczenia LEMS. <u>Poziomy dowodów:</u> Ib – dowody pochodzące z ≥ 1 RCT <u>Siła zaleceń:</u> B – na podstawie dowodów klasy II (≥ 1 badanie kontrolowane bez randomizacji lub ≥ 1 badanie quasi-eksperymentalne innego typu) lub ekstrapolacji dowodów klasy I <u>Źródło finansowania:</u> granty od CSL Behring, Grifols, Shire</p>
<p>NHS (last reviewed 6 November 2019) (brytyjskie) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Informacje na stronie NHS przedstawiają zalecenia dotyczące terapii LEMS w Wielkiej Brytanii. Obecnie nie ma żadnej terapii skutkującej trwałym wyleczeniem LEMS ale istnieje kilka terapii, które mogą być pomocne w zmniejszeniu objawów choroby tj.: <ul style="list-style-type: none"> • leczenie raka płuc - w przypadku występowania raka płuc, leczenie nowotworu może znacznie złagodzić objawy LEMS, </p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> leki wspomagające przepływ sygnałów nerwowych do mięśni – powszechnie stosowane leki to 3,4-diaminopirydyna i pirydstymina, leczenie zmniejszające aktywność układu immunologicznego (immunosupresanty) – powszechnie używane leki to steroidy w tabletkach (prednizolon), azatiopryna i metotreksat, terapia immunoglobulinami – zastrzyki przeciwciał z krwi dawcy, które tymczasowo powstrzymują układ odpornościowy atakujący nerwy; plazmafereza – odfiltrowanie z krwi przeciwciał wywołujących reakcję autoimmunologiczną; <p>Główną terapią jest leczenie farmakologiczne, wysokie dawki immunoglobulin dożylnych i plazmaferezę można zastosować w krótkim okresie lub w przypadku chorych ze znacznym osłabieniem siły mięśniowej, nieodpowiadającym na leczenie standardowe,</p> <p><i>Poziom i siła dowodów: nie dotyczy</i> <i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>
<p>DH 2008 (aktualizacja 2011) (szkockie) <i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą stosowania immunoglobulin m.in. w leczeniu LEMS.</p> <p>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 cholinesterazy i 3,4-diaminopirydynę (siła dowodów: Ib, poziom rekomendacji: A).</p> <p><i>Siła dowodów:</i> <i>Ib – dowody na podstawie co najmniej jednego randomizowanego badania z próbą kontrolną</i></p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i> <i>A – wymagane jest co najmniej jedno randomizowane badanie z próbą kontrolną spośród spójnych badań wysokiej jakości, na podstawie których można wydać odpowiednie rekomendacje</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>EFNS 2011* (europejskie) <i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku neurologicznych zespołów paranowotworowych, w tym LEMS</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>Poziom rekomendacji i siła dowodów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: Komisja Europejska</i></p>
<p>EFNS 2010 (europejskie) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w autoimmunologicznych zaburzeniach transmisji nerwowo-mięśniowej, w tym w LEMS</p> <ul style="list-style-type: none"> 3,4-diaminopirydyna jest zalecana jako leczenie objawowe, IVIg odznaczają się krótkotrwałą skutecznością w LEMS (zalecenia wynikające z dobrej praktyki). 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). Pierwszą linię leczenia stanowi 3,4-diaminopirydyna. Dodatkowy efekt terapeutyczny można uzyskać poprzez leczenie skojarzone z pirydstyminą. 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). 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><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.</i></p> <p><i>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 błędów systematycznego,</i> <i>wyczerpująca prezentacja charakterystyki 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</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przeprowadzone w ramach reprezentacyjnej próby niespełniające jednego z powyżej wyszczególnionych kryteriów.</p> <p>III Wszystkie pozostałe badania z grupą kontrolną przeprowadzone w obrębie reprezentacyjnej próby, w których ocena punktów końcowych jest niezależna od interwencji.</p> <p>IV Dowody pochodzące z badań niekontrolowanych, serii lub opisów przypadków, opinii eksperckich.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> C – interwencja prawdopodobnie skuteczna/nieskuteczna/szkodliwa (przynajmniej dwa przekonujące źródła dowodów klasy III). Zlecenia wynikające z dobrej praktyki – zalecenia oparte o doświadczenia autorów wytycznych, dowody jedynie poziomu IV. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>
<p>AANEM 2009 (amerykańskie) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Konsensus na temat. stosowania IVIg w leczeniu zaburzeń nerwowo-mięśniowych. Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania amifamprydyny.</p> <p>Istnieją dowody poziomu I potwierdzające zasadność stosowania IVIg w LEMS.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> I – dowody na podstawie RCT z zaślepioną oceną punktów końcowych, przeprowadzonych w obrębie reprezentatywnej próby.</p> <p>Konieczna jest obecność następujących elementów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jasno zdefiniowane pierwszorzędowe punkty końcowe, • jasno zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia, • odpowiednie uwzględnienie przypadków utraty z badania i zamiany schematów leczenia, występujące w liczbie niegenerującej błędu systematycznego, • wyczerpująca prezentacja charakterystyki wyjściowej pacjentów, równomierne rozmieszczenie pacjentów w grupach pod względem ich charakterystyki lub zastosowanie odpowiednich metod statystycznych w celu zneutralizowania różnic. <p><u>Siła rekomendacji jest równa poziomowi dowodów.</u> <u>Źródło finansowania:</u> Crescent Healthcare</p>

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

*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 [źródło: AWA OT.4331.27.2018_Firdapse].

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Firdapse (wcześniej Zenas), we wskazaniu: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (LEMS) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony 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/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- 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 24.04.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Firdapse, Zenas, amifamprydine. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje. 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.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Rekomendacje refundacyjne dla amifamprydyny (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. Złożone przez wnioskodawcę uzasadnienie kosztów leczenia było niewystarczające w obliczu uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Dodatkowo wnioskodawca wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC.
HAS 2010/2017 (Francja)	Objawowe leczenie dorosłych pacjentów z LEMS	2010 r. 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% 2017 r. Podtrzymanie pozytywnej decyzji Po uwzględnieniu wszystkich nowych danych oraz przeprowadzonej debacie wnioski z opinii z 2010 r. nie zostały zmienione. Proponowany poziom refundacji pozostał na poziomie 100%.

Skróty: 3,4-DAP – diaminopirydyna (amifamprydyna)

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Opis metodyki

Z uwagi na fakt, iż lek Firdapse w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona stanowił przedmiot oceny Agencji na przełomie 2018 i 2019 roku (Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.27.2018) w ramach prac nad niniejszym raportem dokonano aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych przeprowadzonego dnia 04.01.2019 r. przez analityków Agencji.

Przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Embase) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 24.04.2020 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 10.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS).	Inne jednostki chorobowe.
Interwencja	Fosforan amifamprydyny (fosforan 3,4-diaminopirydyny, fosforan 3,4-DAP) podawany doustnie zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL w dawce od 15 mg/dobę do maksymalnie 60 mg/dobę (dozwolone zwiększanie o 5 mg co 4-5 dni). Brano pod uwagę również badania, w których podawano chorym 3,4-diaminopirydynę w formie nieufosforylowanej.*	Inne drogi podania, inne dawkowanie
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care)	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanych wskazaniach.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki leku.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne badań RCT, • Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, • Badania kliniczne bez randomizacji, • Przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych, • Badania obserwacyjne, • Serie przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy będą kwalifikowane badania o najwyższej jakości.	Publikacje poglądowe, opisy przypadków.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty konferencyjne, publikacje w językach innych niż polski i angielski.

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

6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy jeden przegląd systematyczny Yoon 2020 obejmujący łącznie 8 badań: 6 badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania 3,4-diaminopirydyny (3,4-DAP) oraz dwa badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fosforanu amifamprydyny (Firdapse) w leczeniu LEMS. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu obejmowały m.in. wiek pacjentów ≥ 18 r.ż., badania kliniczne fazy II lub III oraz publikacje w języku angielskim. 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). Z uwagi na powyższe celem badania Yoon 2020 był przegląd literatury dotyczącej zarówno 3,4-DAP jak i fosforanu amifamprydyny w leczeniu LEMS.

W każdym z badań włączonych do przeglądu systematycznego Yoon 2020 skuteczność leczenia oceniano za pomocą różnych testów, w poniższej tabeli przedstawiono opis wszystkich testów zastosowanych do oceny skuteczności terapii we włączonych badaniach.

Tabela 6. Skale i testy zastosowane we włączonym badaniu

Test	Opis	Ocena nasilenia
QMG (Quantitative myasthenia gravis)	Skala służąca do oceny nasilenia objawów miastenicznych, składająca się z 13 domen dotyczących typowych objawów miastonii, które ocenia się od 0 (brak osłabienia) do 3 punktów (osłabienie o ciężkim nasileniu). Maksymalna ilość punktów: 39. 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 $> 2,6$ punkta. Natomiast w badaniu Oh 2016 wskazano, że klinicznie istotna różnica to 3 pkt.	Niższy wynik oznacza poprawę (większą siłę mięśni).
SGI (Subject Global Impression)	Skala służąca do oceny skuteczności leczenia przez chorego w zakresie od 1 do 7, gdzie 1 oznacza pogorszenie, a 7 znaczącą poprawę; Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie zmianie/różnicy.	Wyższy wynik oznacza większą satysfakcję z leczenia.
CGI-I (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; Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie zmianie/różnicy.	Niższy wynik oznacza większą satysfakcję z leczenia.
T25FW (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. Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie zmianie/różnicy.	Wyższy wynik oznacza poprawę.
Amplituda CMAP (Compound Muscle Action Potential)	Badanie służy do oceny zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej (przewodnictwa nerwowego). W badaniu tym przy pomocy stymulacji elektrycznej wywołuje się powstanie fali depolaryzacji nerwu i mierzy czas (latencję) w jakim trafia ona do miejsca ułożenia elektrod odbiorczych. Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie zmianie/różnicy.	Wyższy wynik oznacza poprawę.
NDS (Neurological 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, odruchy mierzy się w obrębie 5 mięśni w 3-punktowej skali. Wynik stanowi sumę wyników otrzymanych w zakresie oceny siły mięśni i odruchów. Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie zmianie/różnicy.	Niższy wynik oznacza poprawę.
3TUG (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 powrocie do krzesła, aby na nim usiąść. Wynikiem jest średni czas dla 3 powtórzeń. W badaniu Sanders 2018 z istotne klinicznie uznano pogorszenie $>30\%$ wyniku testu 3TUG.	Niższy wynik oznacza poprawę.
SS (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. Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie zmianie/różnicy.	Niższy wynik oznacza poprawę.
MRC (Medical Research Council)	Skala służąca do oceny siły 22 partii mięśni. Prawidłowy wynik całkowity dla zdrowego chorego wynosi 110. Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie zmianie/różnicy.	Wyższy wynik oznacza poprawę.
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). Nie odnaleziono informacji o minimalnej istotnej klinicznie zmianie/różnicy.	Im wyższa klasa, tym wyższy stopień zaawansowania choroby

6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Analicyści Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia włączonego badania:

- przegląd systematyczny Yoon 2020 obejmuje jedynie dwa opublikowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fosforanu amifamprydyny (Firdapse), pozostałe badania dotyczą oceny skuteczności 3,4-diaminopirydyny;
- w badaniach włączonych do przeglądu Yoon 2020 komparatorem było placebo. Jedynie w badaniu Wirtz 2009 pirydostygmina + placebo była podawana w ramach interwencji. 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 pirydostygminę podawano w postaci dożyłnej, a nie doustnej, co może wpływać na uzyskiwane wyniki;
- badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego Yoon 2020 obejmują niewielką liczbę chorych, choć należy mieć na uwadze, że LEMS to choroba rzadka;

Jakość badania analitycy Agencji ocenili za pomocą skali AMSTAR.

Badanie Yoon 2020 stanowi przegląd o niskiej jakości. Uzyskał on 6 punktów na 16 możliwych. 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.

6.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki badań dotyczących stosowania 3,4-DAP oraz fosforanu amifamprydyny w leczeniu LEMS u dorosłych pacjentów na podstawie przeglądu Yoon 2020.

Tabela 7. Wyniki przeglądu systematycznego Yoon 2020 dotyczącego 3,4-DAP oraz fosforanu amifamprydyny w leczeniu miastenniczego zespołu Lamberta-Eatona (LEMS)

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p>Yoon 2020</p> <p><u>Źródło</u> <i>finansowania:</i> autorzy nie otrzymali żadnego finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów</p>	<p>Metodyka: Przegląd literatury</p> <p>Cel opracowania: Przegląd literatury dotyczącej zastosowania fosforanu amifamprydyny oraz 3,4-DAP w leczeniu miastenniczego zespołu Lamberta-Eatona (LEMS).</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Tripp database, Embase, clinicaltrials.gov</p> <p>Data publikacji: czerwiec 2019 (brak daty wstecznej)</p> <p>Zastosowane hasła: amifampridine, 3,4-diaminopyridine, Lambert-Eaton myasthenic syndrome</p> <p>Kryteria włączenia do przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ≥ 18 r.ż., badania kliniczne fazy II lub III, publikacje w języku angielskim. <p>Włączone badania: <u>Dotyczące fosforanu amifamprydyny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Oh 2016 – randomizowane, 	<p>Badania dotyczące fosforanu amifamprydyny:</p> <p>➤ Badanie Oh 2016</p> <p>Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie III fazy typu withdrawal, obejmujące 38 pacjentów z LEMS. W pierwszej kolejności pacjenci brali udział w fazie wstępnej open-label (ang. run-in phase) i otrzymywali od 15 do 80 mg amifamprydyny w 3-4 podzielonych dawkach od 7. do 91. dni. Następnie pacjenci zostali zrandomizowani do kontynuowania terapii amifamprydyną (N=16) lub do przyjmowania placebo (N=22) przez 14 dni. Początkowe wyniki SGI i QMG były porównywalne między grupami.</p> <p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: zmiana wyniku w subiektywnej skali oceny stanu pacjenta (SGI) oraz zmiana wyniku w skali oceny nasilenia objawów miastennicznych (QMG) po 14 dniach terapii</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana wyniku w skali oceny stanu pacjenta przez badacza (CGI-I) oraz zmiana szybkości w skali oceny mobilności i sprawności nóg pacjenta T25FW</p> <p><u>Wyniki skuteczności:</u></p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p><u>Wyniki bezpieczeństwa</u></p> <p>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.</p> <p>➤ Badanie Shieh 2019</p> <p>Podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie III fazy kontrolowane placebo, typu withdrawal obejmujące 26 pacjentów z LEMS. Pacjenci przed włączeniem do badania musieli przyjmować stałą dawkę amifamprydyny przez przynajmniej tydzień. Następnie pacjenci zostali zrandomizowani do grupy amifamprydyny (N=13) lub placebo (N=13) na 4 dni. Nie zidentyfikowano różnic w wynikach wyjściowych pomiędzy ramionami badania.</p> <p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: zmiana wyniku w skali SGI oraz zmiana wyniku w skali QMG w 4 dniu</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: wynik w skali CGI-I</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki
	<p>podwójnie zaślepienie badanie III fazy kontrolowane placebo typu withdrawal**</p> <ul style="list-style-type: none"> • Shieh 2019 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy kontrolowane placebo, typu withdrawal** <p><u>Dotyczące 3,4-DAP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ McEvoy 1989 – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, kontrolowane placebo, typu cross-over ➤ Sanders 1993 – podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, typu cross-over (brak danych na temat randomizacji pacjentów) ➤ Sanders 2000 – randomizowane, zaślepienie, badanie kliniczne kontrolowane placebo ➤ Wirtz 2009 – podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo, typu cross-over ➤ Oh 2009 – podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo typu cross-over ➤ Sanders 2018 – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy II typu withdrawal** 	<p><u>Wyn ki skuteczności</u></p> <p>Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ramienia amifamprydyny w porównaniu z grupą placebo w 4. dniu leczenia w skali QMG (wyn ki końcowe: 8,5 vs 15,0, p=0,0004) oraz w skali SGI (wyniki końcowe: 5,8 vs 2,4, p=0,0003).</p> <p>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).</p> <p><u>Wyn ki bezpieczeństwa</u></p> <p>Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, ani zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Zdarzenia niepożądane zareportowano u 3 pacjentów w badaniu (23,1%) otrzymujących amifamprydynę. Zdarzenia te miały nasilenie umiarkowane i obejmowały ból pleców, kończyn i ból głowy.</p> <p>Badania dotyczące 3,4-diaminopirydyny (3,4-DAP)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Badanie McEvoy 1989 Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, kontrolowane placebo typu cross-over obejmujące 12 pacjentów z LEMS. Faza open-label badania miała na celu zbadanie tolerancji stosowania leku do maksymalnej dawki 25 mg cztery razy na dobę. Kolejno pacjentów randomizowano do grupy placebo lub 3,4-DAP na 3 dni, a następnie przez 3 dni na przemian pacjenci otrzymujący 3,4-DAP otrzymali placebo, a pacjenci otrzymujący placebo otrzymali 3,4-DAP (cross-over). Pierwszorzędowe punkty końcowe: wynik w skali neurologicznych zaburzeń (NDS), izometryczna siła mięśni, funkcje autonomiczne, amplituda złożonego mięśniowego potencjału czynnościowego (CMAP) <u>Wyn ki skuteczności</u> 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 wyn ku w skali neurologicznych zaburzeń 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 znamienne wzrósł (do 35, p<0,001). U stosujących 3,4-DAP podczas fazy otwartej izometryczna siła mięśni ramion i nóg znamienne wzrosła (odpowiednio z 70% do 81% oraz 45% to 65%, p<0,001). Podczas fazy podwójnie zaślepionej izometryczna siła mięśni ramion i nóg była znamienne wyższa w grupie 3,4-DAP w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 11%, p<0,005; 22%, p<0,001). ➤ Badanie Sanders 1993 Podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, typu cross-over obejmujące 18 pacjentów z LEMS (55,6%) lub miastenia (44,4%). Po ustaleniu efektywnej dawki leku, pacjenci otrzymywali 3,4-DAP lub placebo w sposób zaślepiony przez tydzień, a następnie przeprowadzano cross-over. Brak informacji na temat randomizacji pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy: wyn k w skali QMG <u>Wyn ki skuteczności</u> U 10 pacjentów z LEMS wyn k QMG był istotnie statystycznie niższy w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem placebo (p<0,001). <u>Wyn ki bezpieczeństwa</u> 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 okoloustne.

Źródło	Metodyka	Wyniki
		<p>➤ <u>Badanie Sanders 2000</u></p> <p>Randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo obejmujące 26 pacjentów z LEMS: 12 pacjentów stosujących 3,4-DAP w dawce 20 mg doustnie 3 razy na dobę oraz 14 pacjentów w ramieniu placebo. Po 6 dniach badania, wszyscy pacjenci przeszli fazę wypłukania (ang. wash-out), a następnie otrzymywali 10 lub 20 mg 3,4-DAP trzy razy dziennie przez 24 godziny.</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: wynik w skali QMG</p> <p><u>Wyniki skuteczności</u></p> <p>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 znamienne przewagę 3,4-DAP w porównaniu z placebo w zakresie zmiany wyniku QMG względem wartości początkowej (p=0,01).</p> <p>Po fazie zaślepienia, 25 pacjentów kontynuowało przyjmowanie 3,4-DAP w skojarzeniu pirydostygminą w fazie otwartej i 88% pacjentów uzyskało 2 punktową redukcję wyniku w skali QMG. Kliniczną odpowiedź uzyskano stosując dawkę od 30 do 40 mg/dobę.</p> <p><u>Wyniki bezpieczeństwa*</u></p> <p>Autorzy publikacji Sanders 2000 określili działania niepożądane 3,4-DAP, które wystąpiły w fazie w zaślepienia 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.</p> <p>➤ <u>Badanie Wirtz 2009</u></p> <p>Podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kontrolowane placebo typu cross-over obejmujące 9 pacjentów z LEMS. Pacjentów zrandomizowano do ramienia terapii 3,4-DAP dożylniej, pirydostygminy dożylniej lub placebo, a następnie przeprowadzano cross-over do ramienia 3,4-DAP, pirydostygminy lub terapii skojarzonej 3,4-DAP z pirydostygminą.</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: różnica średnich wyników izometrycznej siły mięśni oraz różnica średnich amplitud CMAP</p> <p><u>Wyniki skuteczności</u></p> <p>W porównaniu z grupą placebo izometryczna siła mięśni wzrosła znamienne 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 znamienne 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)</p> <p>U pacjentów stosujących terapię skojarzoną 3,4-DAP z pirydostygminą nie odnotowano addytywnego działania w porównaniu z monoterapią 3,4-DAP.</p> <p><u>Wyniki bezpieczeństwa</u></p> <p>U trzech pacjentów po rozpoczęciu stosowania 3,4-DAP lub terapii skojarzonej 3,4-DAP z pirydostygminą zareportowano 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.</p> <p>➤ <u>Badanie Oh 2009</u></p> <p>Podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kontrolowane placebo typu cross-over, obejmujące 8 pacjentów z LEMS. Pacjenci byli początkowo zrandomizowani do ramienia 3,4-DAP lub ramienia placebo, a dawki były zwiększane przez 3 lub 8 dni. Trzej pacjenci mieli zwiększoną dawkę do 80 mg w ciągu 8 dni, a u pozostałych pacjentów zwiększono dawkę do 75 mg w ciągu 3 dni, przed rozpoczęciem fazy cross-over.</p> <p>Pierwszorzędownymi punktami końcowymi był wynik w skali subiektywnej oceny symptomów (SS), klasyfikacja LEMS, wynik MRC (Medical Research Council), wynik w skali QMG i amplituda CMAP.</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki																										
		<p><u>Wyniki skuteczności</u></p> <p>Odnotowano znamienne poprawę w zakresie wszystkich 5 punktów końcowych na korzyść ramienia interwencji. Wyniki poniżej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy (test)</th> <th colspan="2">Wynik w danej skali na koniec badania (N=8)</th> <th rowspan="2">p value</th> </tr> <tr> <th>3,4-DAP</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SS</td> <td>-0,69</td> <td>0,5</td> <td>0,0112</td> </tr> <tr> <td>Klasa LEMS</td> <td>-0,85</td> <td>0,33</td> <td>0,0017</td> </tr> <tr> <td>MRC</td> <td>1,23</td> <td>-0,12</td> <td>0,0062</td> </tr> <tr> <td>QMG</td> <td>-2,36</td> <td>0,4</td> <td>0,0223</td> </tr> <tr> <td>amplituda CMAP</td> <td>1,79</td> <td>-0,90</td> <td>0,0246</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Wyniki bezpieczeństwa*</u></p> <p>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.</p> <p>➤ Badanie Sanders 2018</p> <p>Podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kontrolowane placebo, typu withdrawal obejmujące 32 pacjentów z LEMS.</p> <p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: >30% pogorszenie w teście wstawania i chodzenia (3TUG)</p> <p>Wyjściowe wartości oceniono podczas przyjmowania leku w fazie wstępnej, a test 3TUG przeprowadzono po każdej dawce. Następnie pacjenci zostali zrandomizowani i kontynuowali przyjmowanie 3,4-DAP w tej samej dawce w warunkach domowych (N=14) lub zostali przydzieleni do ramienia placebo i zaczęli zmniejszanie dawki 3,4-DAP (N=18).</p> <p><u>Wyniki skuteczności</u></p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło 72,2% pacjentów z ramienia placebo (zmniejszania 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 wyników) w porównaniu z grupą zmniejszającą dawkę leku (grupa placebo) (p<0,001).</p> <p><u>Wyniki bezpieczeństwa*</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (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.</p>	Punkt końcowy (test)	Wynik w danej skali na koniec badania (N=8)		p value	3,4-DAP	Placebo	SS	-0,69	0,5	0,0112	Klasa LEMS	-0,85	0,33	0,0017	MRC	1,23	-0,12	0,0062	QMG	-2,36	0,4	0,0223	amplituda CMAP	1,79	-0,90	0,0246
Punkt końcowy (test)	Wynik w danej skali na koniec badania (N=8)			p value																								
	3,4-DAP	Placebo																										
SS	-0,69	0,5	0,0112																									
Klasa LEMS	-0,85	0,33	0,0017																									
MRC	1,23	-0,12	0,0062																									
QMG	-2,36	0,4	0,0223																									
amplituda CMAP	1,79	-0,90	0,0246																									

Skróty: 3,4-DAP – 3,4-diaminopirydyna, 3TUG - triple timed up-and-go walking test, CGI-I - Clinical Global Impression of Improvement, CMAP - Compound Muscle Action Potential, EEG – elektroencefalografia, EKG – elektrokardiografia, LEMS – zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, MRC - Medical Research Council, NDS - Neurological Disability Score, PLC – placebo, QMG - Quantitative myasthenia gravis, SGI – Subject Global Impression, SS – Subjective Symptom Score, T25FW – Timed 25-Foot Walk test, TEAE – (ang. treatment-emergent adverse event) zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia

* uzupełniono w oparciu o tekst źródłowy

**badanie oceniające wpływ odstawienia leku

Komentarz do analizy skuteczności i bezpieczeństwa Firdapse na podstawie dowodów naukowych

W przeglądzie Yoon 2020 uwzględniono łącznie 8 badań eksperymentalnych: 6 badań dotyczących 3,4-diaminopirydyny (3,4-DAP) oraz dwa badania dotyczące fosforanu amifamprydyny (Firdapse) w leczeniu LEMS. Badania odnalezione przez autorów przeglądu Yoon 2020 pokrywają się z badaniami eksperymentalnymi przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.27.2018 dla leku Firdapse w objawowym leczeniu LEMS, z wyjątkiem badania Wirtz 2009, którego wyników nie przedstawiono w AWA z uwagi na drogę podania 3,4-DAP inną niż ocenianego leku (podanie dożylnie). Ponadto AWA nie zawiera publikacji Shieh 2019 opublikowanej po zakończeniu pracy nad raportem OT.4331.27.2018, ale wyniki powyższego badania zostały w AWA przedstawione na podstawie danych zamieszczonych w rejestrze clinicaltrials.gov (badanie NCT02970162; LMS-003). W ramach Analizy weryfikacyjnej Agencji zaprezentowano również wyniki dwóch przeglądów systematycznych: Keogh 2011 dotyczącego oceny skuteczności różnych metod leczenia LEMS i Quartel 2010 skierowanego na ocenę skuteczności 3,4-DAP w LEMS, oraz 4 badań obserwacyjnych (jedno badanie z grupą kontrolną Mantegazza 2015 oraz trzy badania jednoramienne Abenroth 2016, Harms 2012, Tim 2000) dotyczących oceny skuteczności 3,4-DAP u chorych z LEMS. Poniżej przedstawiono podsumowanie oceny skuteczności zastosowania leku Firdapse w objawowym leczeniu LEMS z analizy OT.4331.27.2018.

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 miastenicznych.

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.

6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

ChPL Firdapse

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.

Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności w ChPL Firdapse wskazano:

- ryzyko znacznie zwiększonej ekspozycji na produkt leczniczy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby – zalecenia ścisłej obserwacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z uwagi na brak wystarczających danych nt. stosowania fosforanu amifamprydyny w takich populacjach;
- zależne od dawki zwiększone ryzyko występowania napadów drgawkowych;
- ryzyko działania rakotwórczego, stwierdzone na podstawie badania u szczurów, w którym zaobserwowano łagodne i złośliwe postacie nerwiaka osłonkowego (Schwannoma) – zaleca się ostrożność u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia Schwannoma takich jak pacjenci z nerwiakowłókniakowością typu 2 lub schwannomatozą w wywiadzie
- 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.

Baza ADRR

Na dzień 30 kwietnia 2020 r., w bazie ADRR dostępne były podejrzewane działania niepożądane zgłaszane do 25 kwietnia 2020 r. Łącznie do tego dnia podejrzewane działania niepożądane zgłoszono dla 190 pacjentów leczonych lekiem Firdapse i 208 pacjentów leczonych substancją czynną – amifamprydyną. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i w miejscu podania leku (odpowiednio 118 i 120 przypadków), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (odpowiednio 85 i 91), zaburzeń układu nerwowego (odpowiednio 83 i 90), zranień, zatruc i komplikacji proceduralnych (odpowiednio 79 i 80), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (odpowiednio 74 i 76).

WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Firdapse (amifamprydyna) zgromadzonych przez Uppsala Monitoring Center – łącznie 416 zgłoszeń (data wyszukiwania: 30.04.2020 r.). Najwięcej działań było związanych z zaburzeniami ogólnymi i w miejscu podania leku (168), układu nerwowego (149) oraz z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (137).

EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat Firdapse (amifamprydyna).

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W toku prac nad raportem Agencja wystąpiła do Ministerstwa Zdrowia o dane dotyczące dotychczasowych wniosków z prośbą o sprowadzenie z zagranicy produktu Firdapse oraz innych produktów leczniczych w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z pismem otrzymanym z MZ, od lipca 2016 r. nie wpłynął żaden wiasek z prośbą o sprowadzenie w ramach importu docelowego przedmiotowego produktu leczniczego, ani innych produktów we wskazaniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla leku Firdapse złożonym w 2018 r. proponowana cena zbytu netto za opakowanie 10 mg x 100 tabl. leku Firdapse wynosiła [redacted] (cena hurtowa brutto [redacted] zł). Obecnie cena leku jest [redacted] i zgodnie z danymi ze strony <https://www.drugs.com/price-guide/firdapse> w Stanach Zjednoczonych koszt jednej tabletki 10 mg leku wynosi ok. 187,8 dolarów, co w przeliczeniu na polski złoty wynosi ok. 783,5 zł. Przy powyższym koszcie tabletki koszt brutto opakowania leku Firdapse zawierającego 100 tabletek po 10 mg wyniesie 78 353 zł. Z informacji odnalezionych na różnych stronach internetowych^{1,2} wynika, że po rejestracji leku w Stanach Zjednoczonych (listopad 2018 r.) nastąpiła znaczna podwyżka ceny leku Firdapse w Stanach Zjednoczonych.

Nie odnaleziono aktualnej ceny leku Firdapse w krajach europejskich. Odnaleziono cenę prezentacji 10 mg x 100 tabl. we Francji na stronie <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> wynoszącą 2016,18 euro. Jednakże trudno stwierdzić czy jest to aktualna cena we Francji z uwagi na fakt, iż na powyżej stronie widnieje informacja, iż data oświadczenia marketingowego (fr. déclaration de commercialisation) to 24.06.2010 r. Przy uwzględnieniu średniego kursu walut ze strony NBP z dnia 02.05.2020 (1 euro = 4,5424 zł) cena leku Firdapse we Francji w przeliczeniu na polski złoty wynosi 9158,3 zł.

Tabela 8. Cena produktu leczniczego Firdapse w Stanach Zjednoczonych (źródło: drugs.com)

Liczba tabletek 10 mg w opakowaniu	Cena za tabletkę 10 mg		Cena za opakowanie	
	USD	PLN*	USD	PLN*
120	187,79	783,61	22 534,22	94 033,05
240	187,75	783,44	45 058,94	188 026,50

*cena oszacowana przy uwzględnieniu średniego kursu walut ze strony Narodowego Banku Polskiego dnia 02.05.2020 (1 USD = 4,1729 zł)

7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Liczebność populacji docelowej dla leku Firdapse oszacowano na podstawie danych otrzymanych z NFZ na potrzeby przygotowania Analizy weryfikacyjnej nr OT.4331.27.2018, z których wynika, że liczba pacjentów, u których postawiono rozpoznanie G73.1 w latach 2015-2017 wynosi od 25 do 27 osób. Tym samym roczną liczebność populacji docelowej oszacowano na 26 osób.

Tabela 9. Liczba pacjentów z rozpoznaniem G73.1 (dane NFZ) [źródło: raport OT.4331.27.2018]

Rok realizacji	2015	2016	2017	2018 (styczeń - czerwiec)
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem G73.1 (Zespół Lamberta-Eatona)	25	27	25	18

¹ <https://www.fiercepharma.com/pharma/catalyst-confirms-300-000-plus-net-firdapse-despite-bernie-sanders-demands-to-justify-price> [dostęp 04.05.2020 r.]

² <https://www.termedia.pl/mz/Bernie-Sanders-Lek-byl-za-darmo-a-dzisiaj-kosztuje-375-tysiecy-dolarow-Dlaczego-32988.html> [dostęp 04.05.2020 r.]

Koszt opakowania leku

Cenę leku Firdapse przyjęto na podstawie danych ze strony drugs.com przedstawiającej cenę leku w Stanach Zjednoczonych. Przy uwzględnieniu średniego kursu walut ze strony Narodowego Banku Polskiego dnia 02.05.2020 cena opakowania leku Firdapse 10 mg x 100 tabl. wyniesie 78 355 zł.

Ponadto przeprowadzono oszacowania na podstawie ceny podanej we wniosku refundacyjnym dla leku Firdapse z 2018 roku (cena hurtowa brutto [REDACTED]).

Dawkowanie leku

Zgodnie z ChPL Firdapse zalecana dawka początkowa fosforanu amifamprydyny wynosiła 15 mg na dobę, a następnie można ją zwiększać o 5 mg co 4-5 dni do dawki maksymalnej 60 mg na dobę. W badaniu Shieh 2019 średnia dawka dobową fosforanu amifamprydyny na początku fazy randomizowanej (stabilna dawka dobową przyjmowana podczas fazy otwartej) wyniosła 60,0±19,6 mg, natomiast w badaniu Oh 2016 nie podano średniej dawki dobowej, ale wskazano że zawierała się w zakresie od 15 do 80 mg/dobę. W ramach niniejszej analizy przyjęto, że dobową dawkę leku Firdapse wyniesie 60 mg.

Szacowanie kosztów refundacji leku Firdapse dla NFZ

Z uwagi na fakt, że LEMS jest chorobą przewlekłą przyjęto, że lek Firdapse będzie przyjmowany codziennie i koszty szacowano w horyzoncie rocznym. Należy mieć na uwadze, iż przeprowadzone oszacowania cechują się ograniczeniami dotyczącymi m.in. ceny leku Firdapse, wielkości populacji docelowej, średniej dawki dobowej.

Przy uwzględnieniu aktualnej ceny w Stanach Zjednoczonych roczny koszt terapii lekiem Firdapse jednego pacjenta wyniesie 1,7 mln zł, a 26 pacjentów 44,6 mln zł. Natomiast przy uwzględnieniu ceny zaproponowanej we wniosku refundacyjnym z 2018 r. roczny koszt terapii lekiem Firdapse jednego pacjenta wyniesie [REDACTED], a 26 pacjentów [REDACTED]. Szczegóły obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Oszacowanie rocznych wydatków NFZ na refundację leku Firdapse

Roczna wielkość populacji docelowej	Źródło ceny	Średni koszt brutto dnia terapii [PLN]	Średni koszt brutto rocznej terapii na pacjenta [PLN]	Roczny koszt brutto terapii populacji docelowej [PLN]
26	Strona drugs.com	4 701,2	1 715 922,2	44 613 978,0
	Wniosek refundacyjny z 2018 r.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 18.03.2020 r., znak PLD.46434.2715.2018.14.PG Minister Zdrowia 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. 2020 r., poz. 357) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Firdapse (amifamprydyna), w postaci tabletek we wskazaniu: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona.

Produkt Firdapse (fosforan amifamprydyny) posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej wydane przez Europejską Agencję Leków. Jednakże obecnie produkt ten nie jest dostępny w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, ale może być sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Produkt leczniczy Firdapse był przedmiotem oceny Agencji w 2018 roku. Zlecenie MZ dotyczyło oceny zasadności objęcia refundacją leku Firdapse w ramach programu lekowego: "Leczenie amifamprydyną w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1)". Procedowane w 2018 r. wnioski o wskazanie refundacyjne leku Firdapse było tożsamym ze wskazaniem, którego dotyczy aktualne zlecenie MZ. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne objęcie refundacją leku Firdapse pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2019, Rekomendacja Prezesa Agencji nr 5/2019).

Problem zdrowotny

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (LEMS) to bardzo rzadka choroba autoimmunologiczna wywołana przez przeciwciała skierowane przeciwko zależnym od napięcia kanałom wapniowym w błonie presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. Według portalu orpha.net szacunkowa częstość występowania zespołu miastenicznego Lamberta i Eatona na świecie wynosi 1/250 000–1/330 000.

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

Choroba może zaburzać codzienną aktywność i wpływać na jakość życia pacjentów. Oczekiwana długość życia zależy od obecności nowotworu, w przypadkach bez nowotworu pozostaje niezmienną.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia miastenicznego zespołu Lamberta-Eatona (LEMS). 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. Ponadto odnaleziono zalecenia brytyjskiej służby zdrowia (NHS) dotyczące leczenia LEMS.

Spośród 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 pirydostygmą. 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)).

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 m.in. prednizon, azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan, plazmofereza. Ponadto zalecenia brytyjskiej NHS z 2016 r. wskazują, że w przypadku występowania podłoża paranowotworowego LEMS złagodzenie objawów może przynieść wdrożenie leczenia nowotworu.

Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii eksperta oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u pacjentów z LEMS powinno zastosować się 3,4-diaminopyridynę, dożylnie immunoglobuliny i leczenie immunosupresyjne, przy czym 3,4-diaminopyridyna jest wskazywana jako pierwsza linia leczenia. 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.

W opinii ankietowanego eksperta leczenie pacjentów bez obecności nowotworu opiera się na leczeniu immunosupresyjnym oraz podawaniu immunoglobulin. Natomiast u pacjentów na paranowotworowy LEMS stosuje się przede wszystkim terapię przeciwnowotworową.

W Polsce we wskazaniu zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1) refundowana jest terapia immunoglobulinami w ramach programu lekowego B.67: „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych”. Ponadto w ramach refundacji aptecznej w miastenii oraz zespołach miastenicznych refundowane są: pirydostygmina (refundacja w miastenii), takrolimus (refundacja w miastenii), prednizon (refundacja w miastenii, zespole miastenicznym). Dodatkowo lekami wymienianymi w wytycznych leczenia LEMS, które mogą być zrefundowane pacjentom w Polsce są: azatiopryna (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL), metotreksat (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL), cyklosporyna (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL).

Biorąc pod uwagę powyższe w ramach niniejszego raportu przyjęto, że alternatywą dla fosforanu amifamprydyny są inne leki stosowane jako najlepsze leczenie wspomagające, czyli pirydostygmina, leczenie immunosupresyjne, dożylnie immunoglobuliny. Wytyczne kliniczne wskazują, że Firdapse będzie terapią dodaną do obecnie stosowanego leczenia. Jednakże wydaje się, że dodanie leku Firdapse może wpłynąć na dawki obecnie stosowanych leków.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno badanie wtórne spełniające kryteria włączenia do analizy – Yoon 2020. Przegląd systematyczny Yoon 2020 obejmuje łącznie 8 badań pierwotnych z czego 2 dotyczą stosowania fosforanu amifamprydyny (Firdapse) w terapii LEMS, a 6 badań dotyczy stosowania 3,4-diaminopyridyny (3,4-DAP) w terapii LEMS.

Badania odnalezione przez autorów przeglądu Yoon 2020 pokrywają się z badaniami eksperymentalnymi przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.27.2018 dla leku Firdapse w objawowym leczeniu LEMS, z wyjątkiem badania Wirtz 2009, którego wyników nie przedstawiono w AWA z uwagi na drogę podania 3,4-DAP inną niż ocenianego leku. Ponadto AWA nie zawiera publikacji Shieh 2019 opublikowanej po zakończeniu pracy nad analizą, ale wyniki powyższego badania zostały w AWA przedstawione na podstawie danych zamieszczonych w rejestrze clinicaltrials.gov. W ramach Analizy weryfikacyjnej Agencji zaprezentowano również wyniki dwóch przeglądów systematycznych: Keogh 2011 i Quartel 2010 oraz 4 badań obserwacyjnych dotyczących oceny skuteczności 3,4-DAP u chorych z LEMS.

Skuteczność

- Fosforan amifamprydyny (Firdapse)

Wyniki randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań fazy III - Oh 2016 oraz Shieh 2019 wskazują, że zastosowania fosforanu amifamprydyny 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). Wyniki badania Oh 2016 nie wykazały istotnych statystycznie różnic między grupami w teście mobilności i sprawności nóg pacjenta (T25FW).

Tabela 11. Wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych na podstawie badań Oh 2016 i Shieh 2019

Badanie Punkt końcowy	Oh 2016	Shieh 2019
	(wyniki końcowe badania; Firdapse vs placebo)	
QMG	6,7 vs 7,9 p=0,0452	8,5 vs 15,0, p=0,0004
SIG	4,9 vs 3,2, p=0,0028	5,8 vs 2,4, p=0,0003
CGI-I	3,6 vs 4,8; p=0,0252	3,8 vs 5,5, p=0,002

- 3,4-DAP

Spośród badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania 3,4-DAP u pacjentów z LEMS w pięciu badaniach stosowanie 3,4-DAP porównano z placebo. W jednym badaniu – Wirtz 2009 – stosowanie 3,4-DAP porównano ze stosowaniem pirydostygminy w monoterapii oraz z terapią skojarzoną 3,4-DAP + pirydostygmina. Jedynie w badaniu Wirtz 2009 3,4-DAP nie była przyjmowana doustnie ale dożylnie.

Wyniki badań pierwotnych włączonych do przeglądu Yoon 2020 dotyczących zastosowania 3,4-DAP u pacjentów z LEMS raportowane były za pomocą różnych testów w zależności od badania. W poniższej tabeli zestawiono pierwszorzędowe punkty końcowe oceniane w poszczególnych badaniach dotyczących zastosowania 3,4-DAP.

Tabela 12. Pierwszorzędowe punkty końcowe badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 3,4-DAP

Badanie	McEvoy 1989	Sanders 1993	Sanders 2000	Wirtz 2009	Oh 2009	Sanders 2018
Punkt końcowy	NDS, CMAP, izometryczna siła mięśni, funkcje autonomiczne	QMG	QMG	izometryczna siła mięśni, CMAP	SS, klasyfikacja LEMS, wyn k MRC, wynik QMG, CMAP	>30% pogorszenie w teście 3TUG

Skróty: NDS – skala neurologicznych zaburzeń, CMAP – amplituda złożonego mięśniowego potencjału czynnościowego, QMG – skala służąca do oceny nasilenia objawów miastenicznych, SS – skala służąca do oceny nasilenia objawów podmiotowych, MRC – skala służąca do oceny siły mięśni, klasyfikacja LEMS – ocena stopnia zaawansowania choroby, 3TUG – test wstawania i chodzenia

Wyniki wszystkich badań wskazują, że zastosowanie 3,4-DAP u chorych z LEMS skutkuje uzyskaniem istotnie statystycznie lepszych wyników na koniec badania we wszystkich pierwszorzędowych punktach końcowych w porównaniu ze stosowaniem placebo. W przypadku badania Wirtz 2009 odnotowano istotną statystycznie poprawę w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych zarówno w ramieniu 3,4-DAP jak i w ramieniu 3,4-DAP stosowanej w skojarzeniu z pirydostygminą.

Wyniki bezpieczeństwa

- Fosforan amifamprydyny

Zarówno w badaniu Oh 2016 jak i w badaniu Shieh 2015 nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, ani zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w badaniu Oh 2016 to parestezje jamy ustnej (39,6%) i palców (34%), natomiast w badaniu Shieh 2019 ból pleców, kończyn i ból głowy.

- 3,4-DAP

Ciężkie zdarzenie niepożądane zaraportowano u pacjenta z ramienia placebo w badaniu Sanders 2018 i doprowadziło ono do rezygnacji pacjenta z udziału w badaniu. Ponadto jeden pacjent w badaniu Oh 2009 zakończył udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych 3,4-DAP. W badaniu Sanders 2018 zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia raportowano częściej u pacjentów z ramienia placebo (67%) w porównaniu z ramieniem interwencji (36%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3,4-DAP raportowanych w badaniach zaliczono: ból nadbrzusza, wzmożone oddawanie moczu oraz wzmożone łzawienie (McEvoy 1989), drgawki (Sanders 1993), parestezje m.in. palców, okołoustne (Sanders 2000, Wirtz 2009), uczucie ciepła na ciele, odrętwienia języka i ust (Oh 2009), dolegliwości brzucha, infekcje dróg oddechowych (Sanders 2018).

Rekomendacje refundacyjne

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, a ponowa ocena HAS przeprowadzona w 2017 r. podtrzymała wcześniejszą decyzję. Natomiast szkocka rekomendacja z 2012 r. była negatywna, m.in. z uwagi na fakt, że uzyskiwane efekty zdrowotne nie uzasadniają zaproponowanych kosztów

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W toku prac nad raportem Agencja wystąpiła do Ministerstwa Zdrowia o dane dotyczące dotychczasowych wniosków z prośbą o sprowadzenie z zagranicy produktu Firdapse w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z pismem otrzymanym z MZ, od lipca 2016 r. nie wpłynął żaden wniosek z prośbą o sprowadzenie w ramach importu docelowego przedmiotowego produktu leczniczego, ani innych produktów we wskazaniu zespół miasteniczny Lamberta-Eatona. Ze względu na powyższe cenę leku Firdapse przyjęto na podstawie informacji ze strony internetowej drugs.com oraz zaproponowanej ceny zbytu netto z wniosku refundacyjnego dla leku Firdapse z 2018 r., a populację docelową na podstawie danych NFZ dotyczących osób z rozpoznaniem G73.1 (Zespół Lamberta-Eatona). Ponadto na podstawie ChPL oraz danych z badań klinicznych przyjęto, że średnia dawka dobową leku Firdapse wyniesie 60 mg. Obliczenia przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym z uwagi na przewlekły charakter choroby.

W Stanach Zjednoczonych koszt jednej tabletki 10 mg leku Firdapse wynosi ok. 187,8 dolarów, co w przeliczeniu na polski złoty wynosi ok. 783,5 zł. Przy wyższym koszcie tabletki koszt brutto opakowania leku Firdapse zawierającego 100 tabletek po 10 mg wyniesie 78 353 zł. Z informacji odnalezionych na różnych stronach internetowych wynika, że po rejestracji leku w Stanach Zjednoczonych (listopad 2018 r.) nastąpiła znaczna podwyżka ceny leku Firdapse w Stanach Zjednoczonych. Dla porównania proponowana cena zbytu netto leku Firdapse zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla leku Firdapse złożonym w 2018 r. wynosiła [REDACTED] (cena hurtowa brutto [REDACTED] zł). Tym samym cena brutto zaproponowana przez wnioskodawcę była [REDACTED] aktualna cena w USA.

Z danych NFZ wynika, że liczba pacjentów, u których postawiono rozpoznanie G73.1 w latach 2015-2017 wynosi od 25 do 27 osób. Tym samym roczną liczebność populacji docelowej oszacowano na 26 osób.

Przy uwzględnieniu aktualnej ceny w Stanach Zjednoczonych roczny koszt terapii lekiem Firdapse jednego pacjenta wyniesie 1,7 mln zł, a 26 pacjentów 44,6 mln zł. Natomiast przy uwzględnieniu ceny zaproponowanej we wniosku refundacyjnym z 2018 r. roczny koszt terapii lekiem Firdapse jednego pacjenta wyniesie [REDACTED], a 26 pacjentów [REDACTED].

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

McEvoy 1989	McEvoy K.M., Windebank A.J., Daube J.R., Low P.A., 3,4-diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome, <i>New England Journal of Medicine</i> 1989, 321, 23: 1567-1571
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, <i>Muscle and Nerve</i> 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, <i>Muscle and Nerve</i> 2016, 53: 717-725
Sanders 1993	Sanders D.B., Howard J.F., Massey J.M., 3,4-Diaminopyridine in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome and Myasthenia Gravis, <i>Annals New York Academy of Science</i> 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, <i>Neurology</i> 2000, 54: 603-607
Sanders 2018	Sanders D., Juel V., Harati Y. et al., 3,4-diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia, <i>Muscle Nerve</i> 2018, 57: 561-568
Shieh 2019	Shieh P, Sharma K, Kohrman B, et al., Amifampridine Phosphate (Firdapse) Is Effective in a Confirmatory Phase 3 Clinical Trial in LEMS, <i>Journal of Clinical Neuromuscular Disease</i> Vol. 20, Nr 3 March 2019.
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, <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> 2009, 86 (1): 44-48
Yoon 2020	Yoon C, H, Owusu-Guha J, Smith A, et al., Amifampridine for the Management of Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: A New Take on an Old Drug. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 2020; 54(1):56-63.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAAAI 2017	Perez E, E, Orange J, S, Bonilla F, et al., Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence, Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 2017.
AAN 2012	Patwa H, S, Chaudhry V, Katzberg H, et al., Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, 2012.
AANEM 2009	Donofrio P, D, Berger A, Brannagan T, H, et al. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the aanem ad hoc committee, 2009.
DH 2008	Department of Health (DH), Provan D., Nokes T., Agrawal S. i in., Clinical guidelines for immunoglobulin use, second edition, 2008
DH 2011	Department of Health (DH), Wimperis J., Lunn M., Jones A. i in., Clinical guidelines for immunoglobulin use, second edition update, 2011
EFNS 2010	European Federation of Neurological Societies (EFNS), Skeie G., Apostolski S., Evoli A. i in., Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, <i>European Journal of Neurology</i> 2010, 17: 893-902
EFNS 2011	Gilhus N.E., Barnes M.P., Brainin M. <i>European Handbook of Neurological Management, Volume 1</i> , Wiley-Blackwell 2011, wskazany na stronie European Academy of Neurology jako wytyczne EFNS.
HAS 2010/2017	Haute Autorité de Santé, Transparency committee Opinion 2 June 2010 Firdapse 10 mg, tablets B/100 Źródło: https://www.has-sante.fr/jcms/c_962465/fr/firdapse [dostęp: 24.04.2020] Źródło: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2757143/fr/firdapse [dostęp: 24.04.2020]
NHS 2019	National Health Service (NHS), Lambert-Eaton myasthenic syndrome, https://www.nhs.uk/conditions/lambert-eaton-myasthenic-syndrome/ [data dostępu 04.05.2020 r.]
SMC 2012	Scottish Medicines Consortium 2012, amifampridine 10mg tablet, as phosphate (Firdapse®) SMC No.(660/10) BioMarin UK Ltd Źródło: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/amifampridine-firdapse-fullsubmission-66010/ [dostęp: 24.04.2020]
Stanowisko grupy ekspertów 2011	Stępień A., Korsak J., Kozubski W. i in., Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego, <i>Neurologia i Neurochirurgia Polska</i> 2011, 45, 6: 525-535

WIM 2014 Korsak J, Baranowski W, Jung A, i in., Wytyczne w zakresie leczenia krwią I jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych, Wydanie II, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa 2014.

Pozostałe publikacje

ChPL Firdapse	Charakterystyka Produktu Leczniczego Firdapse. Źródło: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180713141881/anx_141881_pl.pdf [data dostępu: 04.05.2020r.]
Drugs.com	Informacje dotyczące ceny produktu leczniczego Firdapse Źródło: https://www.drugs.com/price-guide/firdapse [data dostępu: 04.05.2020 r.].
Opha.net	Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, Orpha number: ORPHA43393.
OT.4331.27.2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Firdapse (amifamprydyna) we wskazaniu objawowe leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona u osób dorosłych. Analiza Weryfikacyjna. Raport nr: OT.4331.27.2018. 17 stycznia 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/150/AWA/OT.4331.27.2018_Firdapse_BIP.pdf [data dostępu: 04.05.2020 r.]
Rekomendacja 5/2019	Rekomendacja nr 5/2019 z dnia 1 lutego 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Firdapse (amifamprydyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie amifamprydyną w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1)”. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/150/REK/rp_5_2019_firdapse_zolta.pdf [data dostępu 04.05.2020 r.]
Stanowisko RP 7/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/209 z dnia 28 stycznia 2019 roku w sprawie oceny leku Firdapse (amifampridinum) w ramach programu lekowego „Leczenie amifamprydyną w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10 G73.1)”. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/150/SRP/U_4_27_190128_stanowisko_7_Firdapse_amifampridinum_w_ref.pdf [data dostępu 04.05.2020 r.].

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Firdapse we wskazaniu zespół miasteniczny Lamberta-Eatona w bazie Medline (data wyszukiwania: 27.04.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome" [Mesh]	765
2	"Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome" [Title/Abstract]	817
3	"LEMS" [Title/Abstract]	571
4	"Lambert-Eaton" [Title/Abstract]	992
5	"Lambert Eaton" [Title/Abstract]	992
6	"Eaton-Lambert" [Title/Abstract]	173
7	"Eaton Lambert" [Title/Abstract]	173
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1465
9	Amifampridine [Mesh]	367
10	Amifampridine [Title/Abstract]	21
11	Firdapse [Title/Abstract]	9
12	"3,4-diaminopyridine" [Title/Abstract]	541
13	"3,4 diaminopyridine" [Title/Abstract]	541
14	"3,4-dap" [Title/Abstract]	180
15	"3,4 dap" [Title/Abstract]	180
16	Zenas [Title/Abstract]	1
17	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	639
18	#8 AND #17	128
19	#8 AND #17 Filters: Publication date from 2019/01/01 to 2020/12/31	11

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Firdapse we wskazaniu zespół miasteniczny Lamberta-Eatona w bazie Embase (data wyszukiwania: 27.04.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome/exp	2341
2	"Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome":ti,ab,kw	1095
3	'LEMS':ti,ab,kw	811
4	'Lambert-Eaton':ti,ab,kw	1376
5	'Lambert Eaton':ti,ab,kw	1376
6	'Eaton-Lambert':ti,ab,kw	229
7	'Eaton Lambert':ti,ab,kw	229
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2734
9	Amifampridine/exp	1166
10	Amifampridine:ti,ab,kw	39
11	Firdapse:ti,ab,kw	16
12	'3,4-diaminopyridine':ti,ab,kw	652
13	'3,4 diaminopyridine':ti,ab,kw	652
14	'3,4-dap':ti,ab,kw	227
15	'3,4 dap':ti,ab,kw	227
16	Zenas:ti,ab,kw	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
17	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1315
18	#8 AND #17	379
19	#8 AND #17 AND [embase]/lim	368
20	#8 AND #17 AND [embase]/lim AND [2019-2020]/py	17

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Firdapse we wskazaniu zespół miastyczny Lamberta-Eatona w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 27.04.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome] explode all trees	2
#2	(Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome):ti,ab,kw	38
#3	(LEMS):ti,ab,kw	48
#4	(Lambert-Eaton):ti,ab,kw	43
#5	(Lambert Eaton):ti,ab,kw	49
#6	(Eaton-Lambert):ti,ab,kw	15
#7	(Eaton Lambert):ti,ab,kw	49
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	78
#9	MeSH descriptor: [Amifampridine] explode all trees	24
#10	(Amifampridine):ti,ab,kw	38
#11	(Firdapse):ti,ab,kw	7
#12	(3,4 diaminopyridine):ti,ab,kw	54
#13	(3,4 dap):ti,ab,kw	40
#14	(Zenas):ti,ab,kw	0
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	73
#16	#8 AND #15	30

10.2. Diagram metodologii włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Firdapse w analizowanym wskazaniu

