



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Keveyis (dichlorofenamid) we wskazaniach:  
hiperkaliemiczne porażenie okresowe,  
hipokaliemiczne porażenie okresowe**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.34.2023

(Aneks do opracowania nr: OT.431.4.2017)

Data ukończenia: 8 lutego 2024 r.

## Wykaz skrótów

<b>AOTM/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>DCP</b>	dichlorofenamid
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HyperPP, HIP</b>	hiperkaliemiczne porażenie okresowe (ang. <i>hyperkalemic periodic paralysis</i> )
<b>HypoPP, HOP</b>	hipokaliemiczne porażenie okresowe (ang. <i>hypokalemic periodic paralysis</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Technologia</b>	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
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## 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).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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 przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

- 1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)
- 2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia .....	5
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>11</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	11
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	11
3.3. Wyniki publikacji włączonych do przeglądu .....	12
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	16
3.5. Ograniczenia badań i analizy .....	16
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>18</b>
<b>6. Podsumowanie .....</b>	<b>20</b>
<b>7. Źródła .....</b>	<b>24</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>25</b>
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	25

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.431.4.2017 (nr zlecenia w BIP 032/2017<sup>1</sup>) we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2017<sup>2</sup> oraz rekomendacja Prezesa nr 46/2017<sup>3</sup> wydane na podstawie ww. opracowania były negatywne, z powodu braku badań porównujących dichlorofenamid ze wskazanymi komparatorami, potwierdzających skuteczność dichlorofenamidu względem technologii alternatywnych w ocenianych wskazaniach.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do ekspertów klinicznych.

24 stycznia 2024 r. MZ w korespondencji mailowej przekazało dodatkowe dane do zlecenia, wskazując, iż w leczeniu porażenia okresowego hipokaliemicznego oraz porażenia okresowego hiperkaliemicznego pacjenci stosowali acetazolamid, bez efektu klinicznego. Napady osłabienia przed leczeniem, jak również po zastosowaniu acetazolamidu występowały codziennie. Ponadto również występowały działania niepożądane w postaci ciężkiej kwasicy metabolicznej. Po zastosowaniu leku Keveyis zaobserwowano redukcję częstości i ciężkości napadów.

Należy podkreślić, iż w poprzednim opracowaniu AOTMiT jako technologie alternatywne do dichlorofenamidu w ocenianych wskazaniach wymieniono acetazolamid i hydrochlorotiazyd jako leki dostępne i stosowane obecnie w Polsce. Jak wynika z przekazanych dodatkowych danych do obecnego zlecenia MZ, acetazolamid stosowano u pacjenta bez efektu klinicznego.

### 1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.2924.2023.AD z dnia 20.12.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Keveyis wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania w okresie maj 2021 – sierpień 2023 r.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, szacunkowa cena netto produktu leczniczego Keveyis, który jest zarejestrowany oraz dostępny w USA, wynosi 221 000 zł za 100 tabletek (podmiot odpowiedzialny Xeris Pharmaceutical Inc) oraz 119 000 za 100 tabletek - lek generyczny Dichlorphenamide 50 mg (podmiot odpowiedzialny Torrent Pharma). Ponadto podano informację, że dotychczas sprowadzany w ramach importu docelowego był lek podmiotu odpowiedzialnego Strongbridge Biopharma w cenie netto 31 500 PLN za 100 tabletek, jednakże firma Strongbridge Biopharma połączyła się z firmą Xeris Pharmaceuticals Inc w 2021 r. co powoduje, że lek firmy Strongbridge Biopharma może już nie być dostępny.

W okresie maj 2021 – sierpień 2023 r. wydano łącznie 6 zgód na refundację produktu Keveyis (w tym 4 zgody na refundację leku podmiotu odpowiedzialnego Strongbridge Biopharma (12 opakowań) oraz 2 podmiotu Xeris Pharmaceuticals (6 opakowań)) dla 4 pacjentów w analizowanych wskazaniach, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 1,40 mln zł.

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4891-032-2017-zlc>

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/032/SRP/U\\_27\\_243\\_170710\\_stanowisko\\_75\\_KEVEYNIS\\_import\\_docelowy.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/032/SRP/U_27_243_170710_stanowisko_75_KEVEYNIS_import_docelowy.pdf)

<sup>3</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/032/REK/RP\\_46\\_2017\\_Keveyis.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/032/REK/RP_46_2017_Keveyis.pdf)

**Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Keveyis w okresie maj 2021 – sierpień 2023 r.**

Wskazanie	Podmiot odpowiedzialny	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
<b>Hipokaliemiczne porażenie okresowe</b>	Strongbridge Biopharma	1	1	3	94 500	brak
	Xeris Pharmaceuticals	1	1	3	663 000	
<b>Hiperkaliemiczne porażenie okresowe</b>	Strongbridge Biopharma	1	3	9	283 500	
	Xeris Pharmaceuticals	1	1	3	663 000	
<b>Łącznie*</b>	Strongbridge Biopharma	2	4	12	378 000	brak
	Xeris Pharmaceuticals	2	2	6	1 326 000	

\* Oszacowania własne analityków

Do pisma zlecającego MZ załączono również informację, że w ramach importu docelowego w okresie maj 2021 – sierpień 2023 r. nie sprowadzono innych produktów leczniczych w analizowanych wskazaniach.

Zgodnie z raportem Agencji nr OT.4211.15.2021<sup>4</sup> w 2020 r. wydano ponadto 2 zgody na refundację produktów zawierających meksyletynę w ramach importu docelowego we wskazaniu porażenie okresowe hiperkaliemiczne (dla jednego unikalnego numeru PESEL) na kwotę łącznie 5 524 zł.

<sup>4</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/074/RPT/OT.4211.15.2021\\_Mexiletine\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/074/RPT/OT.4211.15.2021_Mexiletine_BIP.pdf)

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 08.01.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w poprzednim opracowaniu AOTMiT dla produktu Keveyis w roku 2017 (OT.431.4.2017) dla wskazań: hiperkaliemiczne porażenie okresowe i hipokaliemiczne porażenie okresowe.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>
- Turning Research into Practice (TRIP), <https://www.tripdatabase.com/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- National Health and Medical Research Council, <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>,
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *periodic paralysis*, *hyperkalemic periodic paralysis*, *hypokalemic periodic paralysis*, *hiperkaliemiczne porażenie okresowe*, *hipokaliemiczne porażenie okresowe*.

Poniżej zamieszczono odnalezione wytyczne opublikowane po dacie wyszukiwania w poprzednim opracowaniu Keveyis (data wyszukiwania: 07.06.2017 r.).

**Tabela 2 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Kanałopatie mięśniowe: miotonie i porażenia okresowe (w tym hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe)</b>	
<p><b>Matthews 2023</b> (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Zalecenia dotyczące badania i postępowania z kanałopatiami mięśni szkieletowych u dzieci – w tym hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe</b></p> <p>Nie ma zaleceń dotyczących opieki ani danych z randomizowanych, kontrolowanych badań dotyczących leczenia dzieci z kanałopatiami mięśniowymi. Możliwości leczenia zazwyczaj ekstrapoluje się na podstawie niepotwierdzonych opisów przypadków lub dowodów pochodzących z kohort dorosłych.</p> <p><u>Hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Zaleca się unikanie czynników wyzwalających, takich jak posiłki o wysokiej zawartości węglowodanów i/lub soli.</li> <li>– Żywność bogata w K<sup>+</sup>.</li> <li>– Osoby, u których występuje wiotki niedowład czterokończynowy mogą zgłosić się na oddział ratunkowy i wymagać doraźnego leczenia dyskalemii.</li> <li>– Opcje leczenia obejmują doustne lub dożylnie (IV) podawanie potasu – istnieje ryzyko hiperkaliemii, dlatego monitorowanie stężenia potasu należy kontynuować przez kilka godzin po normalizacji jego poziomu.</li> </ul> <p>Poziom i jakość dowodów: brak informacji.</p>
<p><b>Jitpimolmard 2020</b> (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Zalecenia dotyczące badania i postępowania z kanałopatiami mięśni szkieletowych u dzieci – w tym hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe</b></p> <p><u>Autorzy rekomendacji wymienili następujące grupy leków mających zastosowanie kliniczne w leczeniu porażień okresowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory anhidrazy węglanowej (stosowane szeroko w zapobieganiu atakom w hiper- i hipokaliemicznym porażeniu okresowym) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Acetazolamid</li> <li>– <b>Dichlorofenamid</b></li> </ul> </li> </ul> <p>Autorzy zaznaczyli także, że chociaż acetazolamid był pierwszym inhibitorem z powodzeniem zastosowanym w porażeniach okresowych i pomimo iż (a może dlatego) pozostaje łatwo dostępny i niedrogi, ponieważ jest dopuszczony do stosowania w innych wskazaniach, poziom dowodów naukowych jest lepszy dla <b>dichlorofenamidu</b>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blokery kanałów sodowych i diuretyki</li> </ul> <p><u>Leczenie w ostrej fazie</u></p> <p>Opcje leczenia obejmują doustne lub dożylnie (IV) podawanie potasu.</p>



	<p>Wziewni beta-agoniści, np. salbutamol stosowane są w leczeniu napadów HyperPP, a także w standardowym dożylnym leczeniu obniżającym poziom potasu z użyciem glukozy i insuliny.</p> <p>Poziom i jakość dowodów: brak informacji.</p>
<p><b>Stunnenberg 2020</b> (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii miotonii niedystroficznej praca zbiorowa, międzynarodowa Stunnenberg 2020 – w tym: porażenie okresowe hiperkaliemiczne</b> <u>Autorzy rekomendacji wymienili następujące grupy leków mających zastosowanie kliniczne w leczeniu miotonii niedystroficznych (w tym hiperkaliemiczne porażenie okresowe)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory anhidrazy węglanowej <ul style="list-style-type: none"> <li>– Acetazolamid</li> <li>– <b>Dichlorofenamid</b></li> </ul> </li> <li>• Blokery kanałów sodowych <ul style="list-style-type: none"> <li>– Meksyletyna w dawce od 150 mg 2 razy dziennie ze zwiększaniem dawki do 200/300 mg trzy razy dziennie.</li> <li>– Lamotrygina w dawce od 25 mg dziennie z powolnym zwiększaniem dawki do 300 mg dziennie.</li> <li>– Ranolazyna w dawce 500 mg 2 razy dziennie, następnie zwiększając do 1000 mg 2 razy dziennie.</li> <li>– Prokainamid (postać doustna nie jest dostępna w Stanach Zjednoczonych).</li> </ul> </li> <li>• Inne rodzaje leków: leki przeciwdepresyjne, blokery kanału wapniowego, inhibitory anhidrazy węglanowej (w tym <b>dichlorofenamid</b>)</li> </ul> <p>Chinina miała zastosowanie w leczeniu miotonii, jednak obecnie nie jest stosowana ze względu na rzadkie, ale ciężkie hematologiczne działania niepożądane.</p> <p>Autorzy zwracają uwagę na potrzebę dalszych badań nad poszukiwaniem skutecznych rozwiązań terapeutycznych leczenia miotonii.</p> <p>Poziom i jakość dowodów: brak informacji.</p>
<b>Porażenia okresowe (hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe)</b>	
<p><b>Statland 2018</b> (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Diagnostyka i leczenie pierwotnego porażenia okresowego (PP) – zalecenia oparte na opublikowanym piśmiennictwie i doświadczeniu klinicystów w leczeniu pacjentów z PP, praca zbiorowa, międzynarodowa Statland 2018</b> <u>Porażenia okresowe – zalecenia ogólne</u></p> <p>Interwencje farmakologiczne obejmują terapię, mającą na celu przerwanie ostrych ataków oraz przewlekłą terapię zapobiegawczą mającą na celu zmniejszenie częstotliwości ataków.</p> <p>Możliwości leczenia porażenia okresowego są ograniczone i poza niedawnym zatwierdzeniem <b>dichlorofenamidu</b> przez Food and Drug Administration (FDA), opierają się głównie na niepotwierdzonych doświadczeniach.</p> <p><b>Inhibitory anhidrazy węglanowej</b> również mogą być skuteczne w leczeniu trwałego osłabienia w HypoPP poprzez zmniejszenie wewnątrzkomórkowej akumulacji sodu.</p> <p>Inne farmakologiczne metody leczenia porażenia okresowego zależą od stężenia potasu w surowicy i konkretnego rozpoznania, ale obejmują suplementację potasu, diuretyki tiazydowe lub oszczędzające potas lub leki beta-adrenergiczne.</p> <p>W przypadku pacjentów otrzymujących przewlekłą suplementację potasu z powodu hipopotasemii, lekarze mogą rozważyć dodanie magnezu, który może być pomocny w promowaniu retencji nerkowej K<sup>+</sup>, a tym samym zmniejszyć dawkę przyjmowanego potasu.</p> <p><b>Hipokaliemiczne porażenie okresowe (HypoPP)</b> <u>Postępowanie w ostrej fazie</u></p> <p>Opcje leczenia obejmują doustne lub dożylnie (IV) podawanie potasu. Doustne podawanie potasu jest zalecane w przypadku leczenia ambulatoryjnego. Zwykle należy unikać stosowania preparatów o opóźnionym uwalnianiu. Dożylnie podanie potasu rekomendowane jest w przypadku braku możliwości przyjmowania potasu w formie doustnej.</p> <p><u>Prewencja ataków</u></p> <p>Unikanie czynników wyzwalających, takich jak posiłki o wysokiej zawartości węglowodanów i/lub soli, alkohol i stres.</p> <p><b>Dichlorofenamid</b> jest zatwierdzony do stosowania w leczeniu HypoPP i wiąże się ze zmniejszeniem częstotliwości ataków, nasilenia i czasu trwania ataków podczas przewlekłego leczenia.</p> <p>Na podstawie niepotwierdzonych doniesień, acetazolamid w dawce 125-1000 mg/dobę może być skuteczny w leczeniu przewlekłego HypoPP.</p> <p>W leczeniu przewlekłym potencjalną opcją są także leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, eplerenon).</p> <p><b>Hiperkaliemiczne porażenie okresowe (HyperPP)</b> <u>Postępowanie w ostrej fazie</u></p> <p>Postępowanie w ostrej fazie może obejmować łagodny wysiłek fizyczny na początku ataku i przekąskę węglowodanową. Beta-agoniści (salbutamol) mogą być skuteczną terapią obniżającą poziom potasu w przypadku hiperPP.</p>



<b>Prewencja ataków</b>		
Należy rozważyć zalecenie spożywania wielu małych przekąsek węglowodanowych i unikanie pokarmów bogatych w potas.		
<b>Dichlorofenamid</b> może być skuteczny w leczeniu przewlekłym.		
Opcją przewlekłego leczenia HyperPP są diuretyki tiazydowe (lekiem z wyboru jest hydrochlorotiazyd), natomiast należy unikać leków moczopędnych oszczędzających potas.		
<b>Tabela 3 Leczenie pierwotnego paraliżu okresowego – podsumowanie zaleceń</b>		
	<b>Hiperkaliemiczne porażenie okresowe</b>	<b>Hipokaliemiczne porażenie okresowe</b>
<b>Postępowanie w ostrej fazie</b>		
Terapia niefarmakologiczna	Łagodny wysięk fizyczny; węglowodany	Łagodny wysięk fizyczny na początku ataku; suplementy potasu
Suplementacja potasem	nie dotyczy*	Doustnie K+ mEq/kg do 200 mEq/24h. Unikać preparatów o opóźnionym uwalnianiu
Beta-agoniści	2 dawki po 0,1 mg	nie dotyczy*
<b>Prewencja ataków</b>		
Acetazolamid	Dorośli: 125-1000 mg dziennie Dzieci: 5-10 mg/kg/d	
<b>Dichlorofenamid</b>	50-200 mg dziennie	
Suplementacja potasem	nie dotyczy*	Doustnie K+30-60 mEq/dzień; preparat o przedłużonym uwalnianiu może być preferowany
Potas + leki moczopędne	nie dotyczy*	Triamteren 50-150 mg/d Spironolakton 25-100 mg/d Eplerenon 50-100 mg/d
Hydrochlorotiazyd	25-75 mg dziennie	nie dotyczy*
Terapia niefarmakologiczna	Częste posiłki o wysokiej zawartości węglowodanów; Unikać: postu; forsownych ćwiczeń; ekspozycji na zimno; Żywność bogata w K+	Dieta o niskiej zawartości sodu i węglowodanów dieta; suplementy potasu; Unikać stanów hiperosmolarnych (odwodnienie, hiperglikemia)
* ang. not applicable		
Autorzy zwracają uwagę na potrzebę dalszych badań nad poszukiwaniem skutecznych rozwiązań terapeutycznych leczenia porażenia okresowego (szczególną uwagę zwrócono na potrzebę dalszych badań porównujących acetazolamid i <b>dichlorofenamid</b> ).		
Poziom i jakość dowodów: brak informacji.		

HypoPP – hipokaliemiczne porażenie okresowe; HyperPP – hiperkaliemiczne porażenie okresowe; PP – pierwotny paraliż okresowy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty wytycznych tj.: prace zbiorowe ekspertów klinicznych: Matthews z 2023 r. oraz Jitpimolmard z 2020 r. dot. zaleceń postępowania z kanałopatiami mięśni szkieletowych u dzieci, pracę zbiorową ekspertów z 2020 r. (Stunnenberg 2020) dotyczącą terapii miotonii niedostroficznych (w tym porażenia okresowego hiperkaliemicznego) oraz pracę zbiorową ekspertów z 2018 r. (Statland 2018) dot. leczenia porażenia okresowego.

**Dichlorofenamid** obok acetazolamidu jest wskazany jako opcja leczenia przewlekłego w zapobieganiu atakom choroby w hiperkaliemicznym porażeniu okresowym (Stunnenberg 2020, Statland 2018, Jitpimolmard 2020) oraz hipokaliemicznym porażeniu okresowym (Statland 2018, Jitpimolmard 2020). Według Statland 2018 **dichlorofenamid** wiąże się ze zmniejszeniem częstotliwości ataków HipoPP, zmniejszeniem nasilenia i czasu trwania ataków podczas przewlekłego leczenia, dodatkowo wytyczne Jitpimolmard 2020 wskazują na lepszą jakość dostępnych dowodów naukowych na stosowanie **dichlorofenamidu** w porównaniu do acetazolamidu.

Jako inne opcje leczenia przewlekłego hiperkaliemicznych porażenia okresowego (zapobieganie atakom) wskazywane są: blokery kanałów sodowych (Jitpimolmard 2020, Stunnenberg 2020) i blokery kanału wapniowego (Stunnenberg 2020) oraz diuretyki (Jitpimolmard 2020, Statland 2018). Natomiast jako inne opcje

leczenia przewlekłego hipokaliemicznych porażień okresowych wskazywane są leki moczopędne oszczędzające potas (Statland 2018).

W publikacji Matthews 2023 w hiperkaliemicznym i hipokaliemicznym porażeniu okresowym u dzieci wskazano na zastosowanie potasu podawanego doustnie lub dożylnie, nie odniesiono się do leków wymienianych przez pozostałe dokumenty wytycznych.

Autorzy odnalezionych publikacji zwracają uwagę na potrzebę dalszych badań nad poszukiwaniem skutecznych rozwiązań terapeutycznych leczenia porażień okresowych.

W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych w 2017 r. (OT.431.4.2017 Keveyis) odnaleziono dwa dokumenty niemieckiej organizacji DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) dotyczących leczenia hiperkaliemicznego i hipokaliemicznego porażenia okresowego. Odnalezione wytyczne jako profilaktykę ataków w hiperkaliemicznym porażeniu okresowym wskazały leki moczopędne i acetazolamid, natomiast w porażeniu hipokaliemicznym **dichlorofenamid**, acetazolamid i leki moczopędne.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 9 stycznia 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Keveyis we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe i hipokaliemiczne porażenie okresowe. Jako datę odjęcia przyjęto dzień 1.05.2017 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.431.4.2017. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

**Tabela 4. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)**

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Populacja pacjentów z hiperkaliemicznym porażeniem okresowym lub hipokaliemicznym porażeniem okresowym.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
<b>Interwencja</b>	Dichlorofenamid	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem dichlorofenamidu.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje poglądowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania,</li> <li>doniesienia konferencyjne,</li> <li>badania nierandomizowane,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul>
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

#### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono:

- przegląd systematyczny Desaphy 2021, dotyczący leczenia farmakologicznego kanałopatii mięśniowych oraz zbadania możliwego związku między leczeniem a podłożem genetycznym choroby;
- publikację Sansone 2021 - analiza post-hoc do badania Sansone 2016, uwzględnionego w raporcie AOTMiT z 2017 r., w której przedstawiono długoterminowe wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dichlorofenamidu u pacjentów z pierwotnym porażeniem okresowym (hiper- i hipokaliemicznym), którzy ukończyli 61-tygodniowy okres badania Sansone 2016;
- publikację Ciafaloni 2019 - analiza post-hoc do badania Tawil 2000, uwzględnionego w raporcie AOTMiT z 2017 r., w której porównano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dichlorofenamidu u dorosłych i nastolatków.

### 3.3. Wyniki publikacji włączonych do przeglądu

#### Desaphy 2021

Celem przeglądu Desaphy 2021 było przedstawienie dowodów dotyczących wpływu leczenia farmakologicznego na kanałopatie mięśniowe (w tym porażenia okresowe), w przypadku których zanik mięśni nie jest dominujący, oraz zbadanie możliwego związku między leczeniem a podłożem genetycznym choroby. W przeglądzie wyszukiwano wszelkiego rodzaju badania (także *in vivo* i *in vitro*) i klasyfikowano je według poziomu dowodów, z naciskiem na badania randomizowane. Nie ograniczono wyszukiwania ze względu na punkty końcowe. Przeszukano bazy Pubmed, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform i European Clinical Trials Database. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 4 września 2020 r. Uwzględniono badania opisane w języku angielskim, francuskim lub włoskim.

W ogólnych wnioskach autorów podano, iż w przypadku porażenia okresowego, leczenie farmakologiczne może powodować przerwanie ataków lub zmniejszenie ich częstotliwości. W hipokaliemicznym porażeniu okresowym podanie potasu (dożylnie lub doustnie) przerywa atak, natomiast częstotliwość ataków redukują inhibitory anhidrazy węglanowej (acetazolamid i dichlorofenamid), które są lekami preferowanymi. Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon lub spironolakton) mogą być terapią dodatkową do powyższych, lub mogą być stosowane jako alternatywa dla osób niereagujących / nietolerujących leczenia acetazolamidem lub dichlorofenamidem. W hiperkaliemicznym porażeniu okresowym leczenie poważnych ataków ma na celu normalizację stężenia potasu w surowicy, poprzez np. wlew glukozy i insuliny, niewielka liczba opisów przypadków sugeruje także, że pomocne bywa wziewne podanie salbutamolu. Terapia przewlekła polega na stosowaniu inhibitorów anhidrazy węglanowej lub tiazydowych leków moczopędnych.

Autorzy przeglądu podkreślają, iż na dzień publikacji przeglądu dichlorofenamid był jedyną zatwierdzoną przez FDA metodą leczenia zarówno hipokaliemicznego, jak i hiperkaliemicznego porażenia okresowego, podczas gdy wszystkie inne opcje opierają się na indywidualnej wiedzy klinicznej.

#### Badania kliniczne z randomizacją (I klasa dowodów)

Autorzy przeglądu wskazali, że acetazolamid jest stosowany od dawna w leczeniu porażenia okresowego, jednak nie udokumentowano przeprowadzonego randomizowanego badania z jego udziałem. Natomiast w przypadku dichlorofenamidu przeprowadzone badanie z pojedynczym zaślepieniem kontrolowanym placebo (Dalakas 1983), w którym wykazano skuteczność dichlorofenamidu w redukcji utrzymującego się osłabienia mięśni u 3/3 pacjentów z HOP opornych na leczenie acetazolamidem. Autorzy przeglądu przedstawiają także wyniki badania Tawil 2000, uwzględnionego w raporcie AOTMiT z 2017 r. oraz analizy post-hoc do tego badania (Ciafaloni 2019), która wykazała, że dichlorofenamid był podobnie skuteczny i tolerowany w małych dawkach zarówno u młodzieży, jak i u dorosłych, chociaż w obu grupach wystąpiły różne rodzaje działań niepożądanych. W ocenie autorów oba te badania wykazały skuteczność dichlorofenamidu w zmniejszaniu częstości występowania i nasilenia ataków zarówno w HOP, jak i HIP. Autorzy przeglądu omówili także wyniki badania Sansone 2016, uwzględnionego w raporcie AOTMiT 2017.

Według autorów przeglądu, badanie RCT wykazało jedynie częściową odpowiedź na dichlorofenamid w porównaniu z placebo.

#### Inne badania (II-IV klasa dowodów)

Według autorów przeglądu, wyniki niektórych badań retrospektywnych mogą sugerować, iż odpowiedź na acetazolamid przy HIP może nie być specyficzna genetycznie, ale specyficzna dla danej mutacji, stąd istnieje potrzeba projektowania badań RCT sprawdzających wrażliwość indywidualnych mutacji w HIP na inhibitory anhidrazy węglanowej.

#### Sansone 2021

Publikacja Sansone 2021 jest analizą post-hoc do badania Sansone 2016, uwzględnionego w raporcie AOTMiT 2017, w której przedstawiono długoterminowe wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dichlorofenamidu u pacjentów z pierwotnym porażeniem okresowym (hiper- i hipokaliemicznym), którzy ukończyli 61-tygodniowy okres badania Sansone 2016 (9 tygodniowe badanie RCT, podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo oraz 52-tygodniowa otwarta faza badania, w której wszyscy pacjenci, którzy ukończyli fazę RCT otrzymywali dichlorofenamid) w podziale na pacjentów z HIP i HOP. Wyniki w publikacji Sansone 2021 zostały przedstawione w podziale na grupy pacjentów, którzy w fazie RCT badania otrzymywali placebo lub dichlorofenamid, bez rozróżniania typu porażenia okresowego (hiper- i hipokaliemicznego) dla takich punktów końcowych jak wskaźnik ataków na tydzień oraz wskaźnik nasilenia ataków, oceniany od 1 do 10 – im wyższa ocena, tym cięższy atak. Wskaźnik nasilenia ataków obliczono przez zsumowanie nasilenia wszystkich ataków i podzielenie przez liczbę tygodni badania.

Fazę RCT ukończyło 63 osoby dorosłe (w wieku 19–76 lat), 47 pacjentów (75%) z nich ukończyło 61 tygodni badania. Większość z nich stanowili pacjenci z hipokaliemicznym porażeniem okresowym (66%).

Odnotowano IS spadek wskaźnika tygodniowych ataków i wskaźnika nasilenia ataków na tydzień po 61 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej w obu grupach pacjentów, różnice median wyniosły odpowiednio: DCP/DCP [n = 25], -1,00 [p < 0,0001]; placebo/DCP [n = 20], -0,63 [p= 0,01] i DCP/DCP, -2,25 [p < 0,0001]; placebo/DCP, -1,69 [p= 0,01], dane przedstawiono w tabeli poniżej. Stosunkowo mniejszą różnicę mediany wskaźnika tygodniowych ataków i wskaźnika nasilenia ataków odnotowano od 9. do 61. tygodnia wśród pacjentów otrzymujących DCP w sposób ciągły (n = 26; -0,14 [p= 0,1] i -0,24 [p= 0,09]) niż wśród osób przechodzących z placebo na DCP po pierwszych 9 tygodniach badania (n = 16; -1,04 [p= 0,049] i -2,72 [p= 0,08]), dane nie przedstawione w tabeli.

**Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności, Sansone 2021**

Punkt końcowy		DCP/DCP N=26		Placebo/DCP N=21	
		Mediana	Różnica median	Mediana	Różnica median
Wskaźnik ataków na tydzień	Wartość początkowa	1,75*	<b>-1,00</b> <b>p&lt;0,0001</b>	3,00**	<b>-0,63</b> <b>p=0,01</b>
	Wartość po 61 tygodniu	0,06		0,25	
Wskaźnik nasilenia ataków w przeliczeniu na tydzień	Wartość początkowa	2,25*	<b>-2,25</b> <b>p&lt;0,0001</b>	5,88**	<b>-1,69</b> <b>p=0,01</b>
	Wartość po 61 tygodniu	0,06		0,50	

\* N=25

\*\* N=20

W analizie bezpieczeństwa podano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 75% pacjentów, z czego u 60% pacjentów zdarzenia niepożądane były związane z leczeniem, natomiast u 6% były to poważne działania niepożądane. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były parestezje i zdarzenia niepożądane związane z funkcjami poznawczymi, które zazwyczaj po raz pierwszy wystąpiły w okresie 1. miesiąca od rozpoczęcia leczenia i w rzadkich przypadkach prowadziły do przerwania leczenia. Zmniejszenie dawki leku często wiązało się z ustępowaniem działań niepożądanych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Wyniki analizy bezpieczeństwa, Sansone 2021**

Zdarzenie niepożądane	Po 61 tyg. od początku badania, N=63 n (%)	Od 9 tyg. do 61 tyg. N=58 n (%)
$\geq 1$ AE	47 9 (74,6)	35 (60,3)
$\geq 1$ AE związane z leczeniem	38 (60,3)	20 (34,5)
$\geq 1$ poważne AE	4 (6,3)	3 (5,2)
parestezje	25 (39,7)	9 (15,5)
zaburzenia poznawcze	9 (14,3)	5 (8,6)
upadek	7 (11,1)	6 (10,3)
ból głowy	7 (11,1)	3 (5,2)
biegunka	6 (9,5)	4 (6,9)
zaburzenia smaku	6 (9,5)	2 (3,4)
zmęczenie	6 (9,5)	2 (3,4)
świąd	5 (7,9)	2 (3,4)
wysypka	5 (7,9)	2 (3,4)
splątanie	4 (6,3)	0
skurcze mięśni	4 (6,3)	1 (1,7)
zapalenie nosogardzieli	3 (4,8)	3 (5,2)
kamica nerkowa*	3 (4,8)	3 (5,2)
ból kończyny	3 (4,8)	3 (5,2)



\* Jeden pacjent przerwał udział w badaniu z powodu tego zdarzenia niepożądanego, nie zaobserwowano żadnych zmian na USG

Autorzy wskazali na ograniczenia analiz, obejmujące subiektywne pomiary skuteczności, brak komparatora oraz brak oceny skuteczności pomiędzy 9. a 61. tygodniem badania.

W ocenie autorów badanie potwierdziło, że stosowanie dichlorofenamidu pozostaje bezpieczne i skuteczne w przypadku przewlekłego stosowania, natomiast odnotowane zdarzenia niepożądane (parestezje, działania niepożądane związane z funkcjami poznawczymi) były u większości pacjentów możliwe do opanowania.

### Ciafaloni 2019

Publikacja Ciafaloni 2019 jest analizą post-hoc do badania Tawil 2000, uwzględnionego w raporcie AOTMiT 2017, w której porównano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dichlorofenamidu u dorosłych i nastolatków. W badaniu Tawil 2020 pacjenci z pierwotnym porażeniem okresowym uczestniczyli w podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją typu *cross-over*, losowo przydzielani do grupy otrzymującej dichlorofenamid lub placebo przez dziewięć tygodni, z dziewięcioletnią lub dłuższą przerwą pomiędzy leczeniem (okres wypłukiwania).

Do analizy post-hoc zakwalifikowano siedmiu nastolatków (w wieku od 10 do 17 lat) i 66 dorosłych. Całkowita dobową dawką dichlorofenamidu u nastolatków wynosiła 50 mg (n = 1) lub 100 mg (n = 5), a u dorosłych 105,7 mg (średnia; n = 61). Odnotowano większy spadek częstości cotygodniowych napadów w porównaniu z wartością wyjściową w grupie dichlorofenamidu w porównaniu z placebo zarówno u nastolatków, jak i u dorosłych. Zaobserwowano także poprawę w zakresie stopnia nasilenia ataków względem wartości początkowych, który zmniejszył się bardziej w przypadku dichlorofenamidu niż w przypadku placebo, zarówno u nastolatków, jak i u dorosłych. W publikacji nie odniesiono się do oceny istotności statystycznej wyników.

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem dichlorofenamidu u nastolatków była wysypka skórna (dwóch pacjentów [33%]). U dorosłych najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było drętwienie (26 pacjentów [48%]); wysypka skórna występowała rzadziej (10 pacjentów [19%]).

W ocenie autorów dichlorofenamid był porównywalnie skuteczny w zmniejszeniu częstotliwości i nasilenia ataków oraz tolerowany zarówno u nastolatków, jak i u dorosłych, natomiast obie grupy różniły się rodzajem działań niepożądanych.

Ograniczeniami tej analizy jest jej charakter i niewielka liczba nastolatków, brak potwierdzenia genetycznego rozpoznania pierwotnego porażenia okresowego u któregośkolwiek z pacjentów. Ponadto badanie to nie obejmowało fazy przedłużonej, stąd potencjalne długoterminowe korzyści i ryzyko stosowania dichlorofenamidu u nastolatków jest nieznane.

### Poprzednia ocena Agencji

W poprzednim raporcie Agencji nr OT.431.4.2017 wskazano, że głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących DCP z acetazolamidem i hydrochlorotiazidem, wskazywanymi przez ekspertów i rekomendacje kliniczne jako technologie alternatywne dla dichlorofenamidu w leczeniu HOP i HIP. Należy zaznaczyć, że w obecnym zleceniu przekazano dodatkowe informacje, iż w leczeniu porażenia okresowego hipokaliemicznego oraz porażenia okresowego hiperkaliemicznego pacjenci stosowali acetazolamid, bez efektu klinicznego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji w 2017 r. znaleźli 2 badania:

- badanie Sansone 2016 (wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, w którym w I fazie 9-tygodniowej pacjenci przyjmowali placebo lub dichlorofenamid, a następnie przez 1 rok pacjenci z obu ramion badania dichlorofenamid);
- badanie Tawil 2000 (wieloośrodkowe, randomizowane, III fazy, podwójnie zaślepienie, które składało się z 4 faz: I faza przygotowania – 8 tygodni, II faza - podawanie interwencji lub placebo – 9 tygodni, III faza - okres wypłukiwania – 9 tygodni, IV faza – (cross-over) podawanie interwencji lub placebo – 9 tygodni.

Obydwa badania zostały uwzględnione w przeglądzie Desaphy 2021, przedstawionym w ramach aktualizacji wyszukiwania.

### Hipokaliemiczne porażenie okresowe (HOP)

W badaniach Sansone 2016 i Tawil 2000 przedstawiono wyniki dla punktów końcowych związanych z jakością życia oraz z przebiegiem choroby. *W grupie DCP w porównaniu do PLC wykazano IS większą poprawę jakości życia w komponencie fizycznej kwestionariusza (SF-36 PCS). Spośród aspektów zdrowia fizycznego w grupie DCP w porównaniu z PLC odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w domenach funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie aktywności z powodu braku zdrowia fizycznego i odczuwanie bólu. Jedynie w domenie „ogólny stan zdrowia” nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.*

*W komponencie związanej ze zdrowiem psychicznym (SF-36 MCS) zarówno w grupie DCP jak i PLC zaobserwowano pogorszenie jakości życia, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.*

*W zakresie punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby w badaniu Sansone 2016 w grupie DCP w porównaniu z grupą PLC wykazano istotnie statystycznie mniejszą liczbę ataków w przeliczeniu na tydzień, mniejszy wskaźnik nasilenia ataków i krótszy sumaryczny czas trwania ataku w przeliczeniu na tydzień.*

*Zarówno w badaniu Sansone 2016, jak i Tawil 2000 w grupie DCP istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie PLC obserwowano nagłe pogorszenie stanu zdrowia.*

*W ramach analizy bezpieczeństwa nie odnotowano zgonów (badania Sansone 2016 i Tawil 2000). Najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym zarówno w badaniu Sansone 2016, jak i Tawil 2000 była parestezja. Występowała ona istotnie statystycznie częściej w grupie DCP niż w grupie PLC (Sansone 2016). Ponadto w badaniu Sansone 2016 w grupie DCP w porównaniu z grupą PLC zaobserwowano istotne statystycznie pogorszenie wyniku Symbol Digit Modalities Test, obniżenie ciśnienia skurczowego, obniżenie tętna i spadek wagi.*

#### Hiperkaliemiczne porażenie okresowe (HIP)

*W badaniu Sansone 2016 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami DCP i PLC w zakresie zmiany wyników w komponencie fizycznej (SF-36 PCS) oraz psychicznej (SF-36 MCS) jakości życia, przy czym w zakresie zmiany wyników SF-36-MCS w grupie DCP zaobserwowano pogorszenie, a w grupie PLC poprawę wyniku w porównaniu do stanu wyjściowego.*

*W zakresie punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby w badaniu Sansone 2016 w grupie DCP w porównaniu z grupą PLC wykazano istotnie statystycznie mniejszy wskaźnik ataków w przeliczeniu na tydzień, jednak w zakresie liczby ataków oraz czasu trwania ataków w przeliczeniu na tydzień obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.*

*Bezpieczeństwo stosowania DCP w HIP oceniano w badaniu Sansone 2016, w którym nie odnotowano zgonów. Najczęstszym działaniem niepożądanym była parestezja, jednak różnica pomiędzy grupami DCP i PLC nie była istotna statystycznie. Ponadto w grupie DCP w porównaniu z grupą PLC wykazano istotne statystycznie pogorszenie wyniku Symbol Digit Modalities Test i wyniku testu łączenia punktów A, a także obniżenie ciśnienia skurczowego.*



### 3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Informacje na podstawie ulotki Keveyis (FDA)

Opisano następujące poważne działania niepożądane:

- Nadwrażliwość / reakcja anafilaktyczna / reakcje idiosynkratyczne
- Hipokaliemia
- Kwasica metaboliczna
- Upadki

Oprócz ww. poważnych działań niepożądanych podano informacje, że przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie preparatu Keveyis i wysokiej dawki aspiryny. Preparat Keveyis należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących małe dawki aspiryny.

Na stronach URPL oraz EMA nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania Keveyis.

### 3.5. Ograniczenia badań i analizy

W ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono jedynie analizy post-hoc (Sansone 2021 i Ciafaloni 2019) do badań uwzględnionych w poprzednim raporcie AOTMiT oraz przegląd Desaphy 2021, który także uwzględnia badania przedstawione w poprzednim raporcie. Autorzy publikacji Sansone 2021 wskazują na ograniczenia przeprowadzonych analiz, obejmujące subiektywne pomiary skuteczności, brak komparatora oraz brak oceny skuteczności pomiędzy 9. a 61. tygodniem badania. Z kolei ograniczeniami analizy Ciafaloni 2019 jest niewielka liczba uwzględnionych nastolatków, brak potwierdzenia genetycznego rozpoznania pierwotnego porażenia okresowego u któregokolwiek z pacjentów oraz brak fazy przedłużonej, stąd potencjalne długoterminowe korzyści i ryzyko stosowania dichlorofenamidu u nastolatków jest nieznane.

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich.

W raporcie AOTMiT z 2017 r. uwzględniono 3 opinie eksperckie dotyczące interwencji stosowanych we wskazaniach hiperkaliemiczne porażenie okresowe i hipokaliemiczne porażenie okresowe: [REDAKTOWANE], dr hab. n. med. Iwony Sarzyńskiej-Długosz, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii oraz [REDAKTOWANE]. Wszystkie ekspertki wskazały acetazolamid jako technologię medyczną obecnie stosowaną w Polsce w ocenianych wskazaniach. Dr Sarzyńska-Długosz jako inną terapię alternatywną wskazała również na diuretyk tiazydowy (hydrochlorotiazyd) oraz doraźnie salbutamol i glukonian wapnia lub potas w trakcie napadów osłabienia. Należy jednak zauważyć, iż zlecenie w ramach importu docelowego dotyczy pacjentów, którzy wyczerpali opcje leczenia dostępne w Polsce. Ponadto, zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi przez MZ w ramach aktualnego zlecenia *w leczeniu porażenia okresowego hipokaliemicznego oraz porażenia okresowego hiperkaliemicznego pacjenci stosowali acetazolamid, bez efektu klinicznego.*

*(...) Wszystkie ekspertki uważają za zasadne finansowanie dichlorofenamidu (Keveyis) ze środków publicznych we wskazaniu HOP. Jako argumenty za finansowaniem ekspertki podają wyniki badania klinicznego opublikowanego w 2016 roku (Sansone 2016), które wykazało znamiennej statystycznie redukcję częstości napadów w hipokaliemicznym porażeniu okresowym. W przypadku HOP [REDAKTOWANE] zaznaczyła: Nie widzę uzasadnienia dla odmowy finansowania. Jedynie [REDAKTOWANE] uważa, że finansowanie leku Keveyis w HOP należy ograniczyć do sytuacji, gdy porażenia są częste i nasilone.*

*We wskazaniu HIP dwie ekspertki uważają finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, [REDAKTOWANE] ograniczyłaby stosowanie leku do przypadków z ciężkimi i częstymi atakami ze względu na niewielką ilość danych potwierdzających skuteczność dichlorofenamidu w zapobieganiu epizodom HIP (...) grupa pacjentów z hipokaliemicznym porażeniem okresowym była mała i liczyła odpowiednio 12 otrzymujących aktywny lek i 9 otrzymujących placebo. [REDAKTOWANE] uważa, że finansowanie leku Keveyis w tym wskazaniu nie jest konieczne, ponieważ większość pacjentów funkcjonuje bez leków.*

Według dr hab. n. med. Iwony Sarzyńskiej-Długosz, zarówno w HIP jak i w HOP *leczenie za pomocą Keveyis (dichlorofenamid) może być refundowane w ramach importu docelowego w przypadku, gdy wykorzystano w leczeniu pacjenta dostępne na terenie Polski metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.*

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

W okresie maj 2021 – sierpień 2023 r. wydano łącznie 6 zgód na refundację produktu Keveyis (w tym 4 zgody na refundację leku podmiotu odpowiedzialnego Strongbridge Biopharma (12 opakowań) oraz 2 podmiotu Xeris Pharmaceuticals (6 opakowań)) dla 4 pacjentów w analizowanych wskazaniach, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 1,40 mln zł.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, szacunkowa cena netto produktu leczniczego Keveyis, który jest zarejestrowany oraz dostępny w USA, wynosi 221 000 zł za 100 tabletek (podmiot odpowiedzialny Xeris Pharmaceutical Inc) oraz 119 000 za 100 tabletek - lek generyczny Dichlorphenamide 50 mg (podmiot odpowiedzialny Torrent Pharma). Podano ponadto informację, że dotychczas sprowadzany w ramach importu docelowego był lek podmiotu odpowiedzialnego Strongbridge Biopharma w cenie netto 31 500 PLN za 100 tabletek, jednakże firma Strongbridge Biopharma połączyła się z firmą Xeris Pharmaceuticals Inc w 2021 r. co powoduje, że lek firmy Strongbridge Biopharma może już nie być dostępny. Należy zauważyć, że w raporcie AOTMiT z 2017 przedstawiono szacowane koszty dla płatnika publicznego na podstawie ceny zbytu netto za opakowanie wynoszącej 31 185,00 zł. Z tego względu przedstawiono poniżej oszacowania uwzględniające aktualne ceny leku Keveyis.

Na podstawie opinii ekspertów przedstawionych w raporcie AOTMiT z 2017 r. można oszacować populację docelową na maksymalnie 20 osób rocznie we wskazaniu hiperkaliemiczne porażenie okresowe i 120 osób rocznie we wskazaniu hipokaliemiczne porażenie okresowe, a zatem łącznie populacja docelowa będzie wynosiła nie więcej niż 140 osób rocznie. Należy mieć jednak na uwadze, że z danych udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że w okresie maj 2021 – sierpień 2023 r. wydano łącznie 6 zgód na refundację produktu Keveyis (18 opakowań leku) dla 4 pacjentów w analizowanych wskazaniach. Oznacza to, że oszacowanie populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów klinicznych może mieć charakter konserwatywny, a tym samym zawyżać wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet. Dodatkowo należy podkreślić, że w przedstawionych opiniach szacowana populacja dotyczy prawdopodobnie wszystkich osób z ocenianymi rozpoznaniem, natomiast zlecenie dotyczy pacjentów, którzy wykorzystali wszystkie możliwe opcje leczenia dostępne w Polsce. Ze względu na powyższe, oszacowano koszty terapii lekiem Keveyis przypadające na czterech pacjentów, zgodnie z informacjami dot. dotychczasowej refundacji Keveyis..

Dla dichlorofenamidu dobową dawkę leku (DDD) nie została ustalona w ocenianym wskazaniu, stąd w obliczeniach przyjęto konserwatywnie, że dobową dawkę wynosi 150 mg, czyli 3 tabletki leku (dzienna dawka maksymalna wynosi 200 mg, a minimalna wynosi 50 mg na podstawie ulotki leku zatwierdzonej przez FDA<sup>5</sup>). Zgodnie z informacją z ulotki, po 2 miesiącach leczenia lekiem Keveyis należy ocenić odpowiedź pacjenta na leczenie, w celu podjęcia decyzji o ewentualnej kontynuacji.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od MZ, dichlorofenamid stosowało 4 pacjentów i wykorzystano 18 opakowań, co oznacza, że na jednego pacjenta przypadło średnio 4,5 opakowania leku, które przy przyjęciu średniej dawki dobowej 150 mg wystarczą na 150 dni stosowania (około 5 miesięcy). Przyjęto zatem, że leczenie lekiem Keveyis u jednego pacjenta trwa średnio 5 miesięcy.

Ponadto ze względu na to, iż dane MZ wskazują, że w ramach importu docelowego sprowadzono dichlorofenamid w różnych cenach netto, w obliczeniach uwzględniono dwa scenariusze oszacowań, dla ceny leku oryginalnego i generycznego.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, koszt leczenia dichlorofenamidem czterech pacjentów przez 5 miesięcy, przy przyjęciu dziennej dawki leku wynoszącej 150 mg, wyniesie, w zależności od sprowadzonego produktu leczniczego, 2,14 mln zł lub 3,98 mln zł. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>5</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/011366s030lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/011366s030lbl.pdf)

**Tabela 7. Koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Keveyis na 4 pacjentów- oszacowania Agencji**

Produkt leczniczy / Podmiot odpowiedzialny	Dawkowanie [mg/dzień]	Liczba opakowań / liczba dawek w opakowaniu	Cena netto sprzedaży [PLN] / opakowanie	Cena dla płatnika publicznego [zł]	
				5 miesięcy / 1 pacjenta	5 miesięcy / 4 pacjentów
Keveyis (dichlorofenamid) / Xeris Pharmaceutical Inc	150 mg	1 / 33,3	221 000 zł / 100 tabletek	994 500	3 978 000
Dichlorphenamide 50 mg / Torrent Pharma	150 mg	1 / 33,3	119 000 / 100 tabletek	535 500	2 142 000

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są: niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz brak informacji o rodzaju sprowadzanego leku (dotychczas sprowadzono produkty w różnych cenach). Dane MZ z ostatnich 2 lat wskazują, że liczba pacjentów jest niewielka (4 osoby), natomiast na podstawie opinii ekspertów trudno jest prognozować wzrost tej populacji.

## 6. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.431.4.2017 (nr zlecenia w BIP 032/2017<sup>6</sup>) we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2017<sup>7</sup> oraz rekomendacja Prezesa nr 46/2017<sup>8</sup> wydane na podstawie ww. opracowania były negatywne, z powodu braku badań porównujących dichlorofenamid ze wskazanymi komparatorami, potwierdzających skuteczność dichlorofenamidu względem technologii alternatywnych w ocenianych wskazaniach.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do ekspertów klinicznych.

24 stycznia 2024 r. MZ w korespondencji mailowej przekazało dodatkowe dane do zlecenia, wskazujące, iż w leczeniu porażenia okresowego hipokaliemicznego oraz porażenia okresowego hiperkaliemicznego pacjenci stosowali acetazolamid, bez efektu klinicznego. Napady osłabienia przed leczeniem, jak również po zastosowaniu acetazolamidu występowały codziennie. Ponadto również występowały działania niepożądane w postaci ciężkiej kwasicy metabolicznej. Po zastosowaniu leku Keveyis zaobserwowano redukcję częstości i ciężkości napadów.

Należy podkreślić, iż w poprzednim opracowaniu AOTMiT jako technologie alternatywne do dichlorofenamidu w ocenianych wskazaniach wymieniono acetazolamid i hydrochlorotiazyd jako leki dostępne i stosowane obecnie w Polsce. Jak wynika z przekazanych dodatkowych danych do obecnego zlecenia MZ, acetazolamid stosowano u pacjenta bez efektu klinicznego.

### Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty wytycznych tj.: prace zbiorowe ekspertów klinicznych: Matthews z 2023 r. oraz Jitpimolmard z 2020 r. dot. zaleceń postępowania z kanałopatiami mięśni szkieletowych u dzieci, pracę zbiorową ekspertów z 2020 r. (Stunnenberg 2020) dotyczącą terapii miotonii niedostroficznymi (w tym porażenia okresowego hiperkaliemicznego) oraz pracę zbiorową ekspertów z 2018 r. (Statland 2018) dot. leczenia porażenia okresowego.

Dichlorofenamid obok acetazolamidu jest wskazany jako opcja leczenia przewlekłego w zapobieganiu atakom choroby w hiperkaliemicznym porażeniu okresowym (Stunnenberg 2020, Statland 2018, Jitpimolmard 2020) oraz hipokaliemicznym porażeniu okresowym (Statland 2018, Jitpimolmard 2020). Według Statland 2018 dichlorofenamid wiąże się ze zmniejszeniem częstotliwości ataków HipoPP, zmniejszeniem nasilenia i czasu trwania ataków podczas przewlekłego leczenia, dodatkowo wytyczne Jitpimolmard 2020 wskazują na lepszą jakość dostępnych dowodów naukowych na stosowanie dichlorofenamidu w porównaniu do acetazolamidu.

Jako inne opcje leczenia przewlekłego hiperkaliemicznych porażenia okresowego (zapobieganie atakom) wskazywane są: blokery kanałów sodowych (Jitpimolmard 2020, Stunnenberg 2020) i blokery kanału wapniowego (Stunnenberg 2020) oraz diuretyki (Jitpimolmard 2020, Statland 2018). Natomiast jako inne opcje leczenia przewlekłych hipokaliemicznych porażenia okresowego wskazywane są leki moczopędne oszczędzające potas (Statland 2018).

W publikacji Matthews 2023 w hiperkaliemicznym i hipokaliemicznym porażeniu okresowym u dzieci wskazano na zastosowanie potasu podawanego doustnie lub dożylnie, nie odniesiono się do leków wymienianych przez pozostałe dokumenty wytycznych.

<sup>6</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4891-032-2017-zlc>

<sup>7</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/032/SRP/U\\_27\\_243\\_170710\\_stanowisko\\_75\\_KEVEYNIS\\_import\\_docelowy.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/032/SRP/U_27_243_170710_stanowisko_75_KEVEYNIS_import_docelowy.pdf)

<sup>8</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/032/REK/RP\\_46\\_2017\\_Keveyis.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/032/REK/RP_46_2017_Keveyis.pdf)

Autorzy odnalezionych publikacji zwracają uwagę na potrzebę dalszych badań nad poszukiwaniem skutecznych rozwiązań terapeutycznych leczenia porażień okresowych.

W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych w 2017 r. (OT.431.4.2017 Keveyis) odnaleziono dwa dokumenty niemieckiej organizacji DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) dotyczących leczenia hiperkaliemicznego i hipokaliemicznego porażenia okresowego. Odnalezione wytyczne jako profilaktykę ataków w hiperkaliemicznym porażeniu okresowym wskazały leki moczopędne i acetazolamid, natomiast w porażeniu hipokaliemicznym dichlorofenamid, acetazolamid i leki moczopędne.

### Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny Desaphy 2021, badanie post-hoc Sansone 2021 do badania Sansone 2016, uwzględnionego w raporcie AOTMiT 2017, w którym przedstawiono długoterminowe wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dichlorofenamidu u pacjentów z pierwotnym porażeniem okresowym (hiper- i hipokaliemicznym), którzy ukończyli 61-tygodniowy okres badania Sansone 2016 oraz badanie post-hoc Ciafaloni 2019 do badania Tawil 2020 z raportu AOTMiT z 2017 r., które porównywało skuteczność i bezpieczeństwo dichlorofenamidu z placebo stosowanych u nastolatków i dorosłych z pierwotnym porażeniem okresowym.

Autorzy przeglądu Desaphy 2021 w ogólnych wnioskach podkreślają, iż na dzień publikacji dichlorofenamid (DCP) jest jedyną zatwierdzoną przez FDA metodą leczenia zarówno hipokaliemicznego, jak i hiperkaliemicznego porażenia okresowego, podczas gdy stosowanie wszystkich innych opcji opiera się na indywidualnej wiedzy klinicznej. W przypadku dichlorofenamidu przeprowadzone badanie z pojedynczym zaślepieniem kontrolowanym placebo wykazało skuteczność dichlorofenamidu w redukcji utrzymującego się osłabienia mięśni u 3/3 pacjentów z HOPP opornych na leczenie acetazolamidem. Wyniki badania Tawil 2020, uwzględnionego w raporcie AOTMiT z 2017 r. oraz analizy post-hoc do tego badania (Ciafaloni 2019) wykazały skuteczność dichlorofenamidu w zmniejszaniu częstości występowania i nasilenia ataków zarówno w HOP, jak i HIP. Autorzy przeglądu omówili także wyniki badania Sansone 2016, uwzględnionego w raporcie AOTMiT 2017. Według autorów przeglądu, badanie RCT wykazało jedynie częściową odpowiedź na dichlorofenamid w porównaniu z placebo.

Wyniki w publikacji Sansone 2021 zostały przedstawione w podziale na grupy pacjentów, którzy w fazie RCT badania otrzymywali placebo lub dichlorofenamid, bez rozróżniania typu porażenia okresowego (hiper- i hipokaliemicznego). Odnotowano IS spadek wskaźnika tygodniowych ataków i wskaźnika nasilenia ataków na tydzień po 61 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej w obu grupach pacjentów, różnice median wyniosły odpowiednio: DCP/DCP [n = 25], -1,00 [p < 0,0001]; placebo/DCP [n = 20], -0,63 [p = 0,01] i DCP/DCP, -2,25 [p < 0,0001]; placebo/DCP, -1,69 [p = 0,01]. Stosunkowo mniejszą różnicę mediany wskaźnika tygodniowych ataków i wskaźnika nasilenia ataków odnotowano od 9. do 61. tygodnia wśród pacjentów otrzymujących DCP w sposób ciągły (n = 26; -0,14 [p = 0,1] i -0,24 [p = 0,09]) niż wśród osób przechodzących z placebo na DCP po pierwszych 9 tygodniach badania (n = 16; -1,04 [p = 0,049] i -2,72 [p = 0,08]).

W analizie bezpieczeństwa przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów po 61 tygodniach obserwacji. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 75% pacjentów, z czego u 60% pacjentów zdarzenia niepożądane były związane z leczeniem, natomiast u 6% były to poważne działania niepożądane. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były parestezje i zdarzenia niepożądane związane z funkcjami poznawczymi, które zazwyczaj po raz pierwszy wystąpiły w okresie 1. miesiąca od rozpoczęcia leczenia i w rzadkich przypadkach prowadziły do przerwania leczenia. Zmniejszenie dawki leku często wiązało się z ustępowaniem działań niepożądanych. W ocenie autorów badanie potwierdziło, że stosowanie dichlorofenamidu pozostaje bezpieczne i skuteczne w przypadku przewlekłego stosowania, natomiast odnotowane zdarzenia niepożądane (parestezje, działania niepożądane związane z funkcjami poznawczymi) były u większości pacjentów możliwe do opanowania. Autorzy publikacji Sansone 2021 wskazują na ograniczenia przeprowadzonych analiz, obejmujące subiektywne pomiary skuteczności, brak komparatora oraz brak oceny skuteczności pomiędzy 9. a 61. tygodniem badania.

Do analizy post-hoc Ciafaloni 2019 zakwalifikowano siedmiu nastolatków (w wieku od 10 do 17 lat) i 66 dorosłych. Odnotowano większy spadek częstości cotygodniowych napadów w porównaniu z wartością wyjściową w grupie dichlorofenamidu w porównaniu z placebo, zarówno u nastolatków, jak i u dorosłych. Zaobserwowano także poprawę w zakresie stopnia nasilenia ataków względem wartości początkowych, który zmniejszył się bardziej w przypadku dichlorofenamidu niż w przypadku placebo zarówno u nastolatków, jak i dorosłych. W publikacji nie odniesiono się do oceny istotności statystycznej wyników.

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem dichlorofenamidu u nastolatków była wysypka skórna (dwóch pacjentów [33%]). U dorosłych najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było drętwienie (26 pacjentów [48%]); wysypka skórna występowała rzadziej (10 pacjentów [19%]).



W ocenie autorów dichlorofenamid był porównywalnie skuteczny w zmniejszeniu częstotliwości i nasilenia ataków oraz tolerowany zarówno u nastolatków, jak i u dorosłych, natomiast obie grupy różniły się rodzajem działań niepożądanych. Ograniczeniami tej analizy jest jej charakter i niewielka liczba nastolatków oraz brak potwierdzenia genetycznego rozpoznania pierwotnego porażenia okresowego u któregośkolwiek z pacjentów. Ponadto badanie to nie obejmowało fazy przedłużonej, stąd potencjalne długoterminowe korzyści i ryzyko stosowania dichlorofenamidu u nastolatków pozostaje nieznane.

### Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich.

W raporcie AOTMiT z 2017 r. uwzględniono 3 opinie eksperckie dotyczące interwencji stosowanych we wskazaniach hiperkaliemiczne porażenie okresowe i hipokaliemiczne porażenie okresowe: [REDAKTOWANE], dr hab. n. med. Iwony Sarzyńskiej-Długosz, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii oraz [REDAKTOWANE]. Wszystkie ekspertki wskazały acetazolamid jako technologię medyczną obecnie stosowaną w Polsce w ocenianych wskazaniach. Dr Sarzyńska-Długosz jako inną terapię alternatywną wskazała również na diuretyk tiazydowy (hydrochlorotiazyd) oraz doraźnie salbutamol i glukonian wapnia lub potas w trakcie napadów osłabienia. Należy jednak zauważyć, iż zlecenie w ramach importu docelowego dotyczy pacjentów, którzy wyczerpali opcje leczenia dostępne w Polsce. Ponadto, zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi przez MZ w ramach aktualnego zlecenia w *leczeniu porażenia okresowego hipokaliemicznego oraz porażenia okresowego hiperkaliemicznego pacjenci stosowali acetazolamid, bez efektu klinicznego.*

*(...) Wszystkie ekspertki uważają za zasadne finansowanie dichlorofenamidu (Keveyis) ze środków publicznych we wskazaniu HOP. Jako argumenty za finansowaniem ekspertki podają wyniki badania klinicznego opublikowanego w 2016 roku (Sansone 2016), które wykazało znamiennej statystycznie redukcję częstości napadów w hipokaliemicznym porażeniu okresowym. W przypadku HOP [REDAKTOWANE] zaznaczyła: Nie widzę uzasadnienia dla odmowy finansowania. Jedyne [REDAKTOWANE] uważa, że finansowanie leku Keveyis w HOP należy ograniczyć do sytuacji, gdy porażenia są częste i nasilone.*

*We wskazaniu HIP dwie ekspertki uważają finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, [REDAKTOWANE] ograniczyłaby stosowanie leku do przypadków z ciężkimi i częstymi atakami ze względu na niewielką ilość danych potwierdzających skuteczność dichlorofenamidu w zapobieganiu epizodom HIP (...) grupa pacjentów z hipokaliemicznym porażeniem okresowym była mała i liczyła odpowiednio 12 otrzymujących aktywny lek i 9 otrzymujących placebo. [REDAKTOWANE] uważa, że finansowanie leku Keveyis w tym wskazaniu nie jest konieczne, ponieważ większość pacjentów funkcjonuje bez leków.*

Według dr hab. n. med. Iwony Sarzyńskiej-Długosz, zarówno w HIP jak i w HOP *leczenie za pomocą Keveyis (dichlorofenamid) może być refundowane w ramach importu docelowego w przypadku, gdy wykorzystano w leczeniu pacjenta dostępne na terenie Polski metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.*

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W okresie maj 2021 – sierpień 2023 r. łączna kwota zgód na refundację dichlorofenamidu wyniosła ok. 1,4 mln zł.

Na podstawie opinii ekspertów przedstawionych w raporcie AOTMiT z 2017 r. oszacowano populację docelową na maksymalnie 20 osób rocznie we wskazaniu hiperkaliemiczne porażenie okresowe i 120 osób rocznie we wskazaniu hipokaliemiczne porażenie okresowe, a zatem łącznie populacja docelowa będzie wynosiła nie więcej niż 140 osób rocznie. Należy mieć jednak na uwadze, że z danych udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że w okresie maj 2021 – sierpień 2023 r. wydano łącznie 6 zgód na refundację dichlorofenamidu (18 opakowań leku) dla 4 pacjentów w analizowanych wskazaniach. Oznacza to, że oszacowanie populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów klinicznych może mieć charakter konserwatywny, a tym samym zawyżać koszty. Dodatkowo należy podkreślić, że w przedstawionych opiniach szacowana populacja dotyczy prawdopodobnie wszystkich osób z ocenianymi rozpoznaniem, natomiast zlecenie obejmuje pacjentów, którzy wykorzystali wszystkie możliwe opcje leczenia dostępne w Polsce. Ze względu na powyższe, oszacowano koszty terapii lekiem Keveyis przypadające na czterech pacjentów.

Dla dichlorofenamidu dobową dawkę leku (DDD) nie została ustalona w ocenianym wskazaniu. W związku z powyższym w obliczeniach przyjęto konserwatywnie, że dobową dawkę wynosi 150 mg, czyli 3 tabletki leku (dzienna dawka maksymalna wynosi 200 mg, a minimalna wynosi 50 mg na podstawie ulotki leku zatwierdzonej



przez FDA<sup>9</sup>). Zgodnie z informacją z ulotki, po 2 miesiącach leczenia lekiem Keveyis należy ocenić odpowiedź na leczenie, w celu podjęcia decyzji o ewentualnej kontynuacji.

Na podstawie informacji przekazanych przez MZ przyjęto, że na jednego pacjenta przypadło średnio 4,5 opakowania leku, które przy przyjęciu średniej dawki dobowej 150 mg wystarczą na 150 dni stosowania (około 5 miesięcy leczenia). Przyjęto zatem na potrzeby oszacowań, że leczenie lekiem Keveyis u jednego pacjenta potrwa 5 miesięcy.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, szacunkowa cena netto produktu leczniczego Keveyis, który jest zarejestrowany oraz dostępny w USA, wynosi 221 000 zł za 100 tabletek (podmiot odpowiedzialny Xeris Pharmaceutical Inc) oraz 119 000 za 100 tabletek - lek generyczny Dichlorphenamide 50 mg (podmiot odpowiedzialny Torrent Pharma). Podano ponadto informację, że dotychczas sprowadzany w ramach importu docelowego był lek podmiotu odpowiedzialnego Strongbridge Biopharma w cenie netto 31 500 PLN za 100 tabletek, jednakże firma Strongbridge Biopharma połączyła się z firmą Xeris Pharmaceuticals Inc w 2021 r. co powoduje, że lek firmy Strongbridge Biopharma może już nie być dostępny. Z uwagi na powyższe w obliczeniach uwzględniono dwa scenariusze oszacowań, dla ceny leku oryginalnego i generycznego.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, koszt leczenia dichlorofenamidem czterech pacjentów przez 5 miesięcy, przy przyjęciu dziennej dawki leku wynoszącej 150 mg, wyniesie, w zależności od sprowadzonego produktu leczniczego, 2,14 mln zł lub 3,98 mln zł.

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są: niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz brak informacji o rodzaju sprowadzanego leku (dotychczas sprowadzono produkty w różnych cenach). Dane MZ z ostatnich 2 lat wskazują, że liczba pacjentów jest niewielka (4 osoby), natomiast na podstawie opinii ekspertów trudno jest prognozować wzrost tej populacji.

---

<sup>9</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/011366s030lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/011366s030lbl.pdf)

## 7. Źródła

### Badania pierwotne

- Ciafaloni 2019 E. Ciafaloni et al., Efficacy and safety of dichlorphenamide for primary periodic paralysis in adolescents compared with adults, *Pediatric Neurology* 101 (2019) 43e46, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570296/>
- Desaphy 2021 J.-F. Desaphy et al., Targeted therapies for skeletal muscle ion channelopathies: systematic review and steps towards precision medicine, *Journal of Neuromuscular Diseases* 8 (2021) 357–381, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8203248/pdf/jnd-8-jnd200582.pdf>
- Sansone 2021 V. A. Sansone et al., Long-term efficacy and safety of dichlorphenamide for treatment of primary periodic paralysis, *Muscle & Nerve*. 2021;64:342–364, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9290603/>

### Rekomendacje kliniczne

- Jitpimolmard 2020 N. Jitpimolmard et al., Treatment updates for neuromuscular channelopathies, *Curr Treat Options Neurol* (2020) 22: 34, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32848354/>
- Matthews 2023 E. Matthews et al., Care recommendations for the investigation and management of children with skeletal muscle channelopathies, *Pediatric Neurology* 145 (2023) 102e111, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37315339/>
- Statland 2018 J. M. Statland et al., Review of the diagnosis and treatment of periodic paralysis, *Muscle Nerve* 57: 522–530, 2018, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29125635/>
- Stunnenberg 2020 B. C. Stunnenberg et al., Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias, *Muscle Nerve*. 2020;1–15, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270509/>

### Pozostałe publikacje

- Keveyis ulotka FDA Highlights of prescribing information, KEVEYIS (dichlorphenamide) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 1958, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/011366s030lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/011366s030lbl.pdf)
- Raport AOTMiT z 2017 r. Keveyis (dichlorofenamid) we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe i hipokaliemiczne porażenie okresowe. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.431.4.2017. Data ukończenia: 5 lipca 2017.
- Rekomendacja Prezesa nr 46/2017 Rekomendacja nr 46/2017 z dnia 25 lipca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Keveyis (dichlorofenamid), tabletki 50 mg, we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe i hipokaliemiczne porażenie okresowe, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/032/REK/RP\\_46\\_2017\\_Keveyis.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/032/REK/RP_46_2017_Keveyis.pdf)
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2017 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2017 z dnia 10 lipca 2017 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Keveyis (dichlorofenamid), we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe i hipokaliemiczne porażenie okresowe, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/032/SRP/U\\_27\\_243\\_170710\\_stanowisko\\_7\\_5\\_KEVEYNIS\\_import\\_docelowy.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/032/SRP/U_27_243_170710_stanowisko_7_5_KEVEYNIS_import_docelowy.pdf)

## 8. Załączniki

### 8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla wskazań hiperkaliemicznego porażenia okresowego i hipokaliemicznego porażenia okresowego (data wyszukiwania: 9.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	((("HOKPP"[Title/Abstract] OR "HYPOKPP"[Title/Abstract] OR ("diseas*" [Title/Abstract] AND "Westphall"[Title/Abstract]) OR "HYPOPP"[Title/Abstract] OR ("paralys*" [Title/Abstract] AND "periodic*" [Title/Abstract] AND "hypokalem*" [Title/Abstract]) OR "hypokalemic periodic paralysis"[MeSH Terms]) AND ("dichlorophenamide" [Title/Abstract] OR "Diclofenamide" [Title/Abstract] OR "Daranide" [Title/Abstract] OR "Diclofenamid" [Title/Abstract] OR "dichlorphenamide" [Title/Abstract] OR "dichlorphenamide" [MeSH Terms])) OR (((("heredit*" [Title/Abstract] AND "episod*" [Title/Abstract] AND "adynam*" [Title/Abstract]) OR ("myoton*" [Title/Abstract] AND "periodic*" [Title/Abstract] AND "paralys*" [Title/Abstract]) OR ("paralys*" [Title/Abstract] AND "periodic*" [Title/Abstract] AND "hyperkalem*" [Title/Abstract]) OR "HyperKPP" [Title/Abstract] OR "HyperPP" [Title/Abstract] OR "paralysis, hyperkalemic periodic" [MeSH Terms]) AND ("dichlorophenamide" [Title/Abstract] OR "Diclofenamide" [Title/Abstract] OR "Daranide" [Title/Abstract] OR "Diclofenamid" [Title/Abstract] OR "dichlorphenamide" [Title/Abstract] OR "dichlorphenamide" [MeSH Terms]))) AND (2017/4/1:3000/12/12[mdat]))	9
2	((("HOKPP"[Title/Abstract] OR "HYPOKPP"[Title/Abstract] OR ("diseas*" [Title/Abstract] AND "Westphall"[Title/Abstract]) OR "HYPOPP"[Title/Abstract] OR ("paralys*" [Title/Abstract] AND "periodic*" [Title/Abstract] AND "hypokalem*" [Title/Abstract]) OR "hypokalemic periodic paralysis"[MeSH Terms]) AND ("dichlorophenamide" [Title/Abstract] OR "Diclofenamide" [Title/Abstract] OR "Daranide" [Title/Abstract] OR "Diclofenamid" [Title/Abstract] OR "dichlorphenamide" [Title/Abstract] OR "dichlorphenamide" [MeSH Terms])) OR (((("heredit*" [Title/Abstract] AND "episod*" [Title/Abstract] AND "adynam*" [Title/Abstract]) OR ("myoton*" [Title/Abstract] AND "periodic*" [Title/Abstract] AND "paralys*" [Title/Abstract]) OR ("paralys*" [Title/Abstract] AND "periodic*" [Title/Abstract] AND "hyperkalem*" [Title/Abstract]) OR "HyperKPP" [Title/Abstract] OR "HyperPP" [Title/Abstract] OR "paralysis, hyperkalemic periodic" [MeSH Terms]) AND ("dichlorophenamide" [Title/Abstract] OR "Diclofenamide" [Title/Abstract] OR "Daranide" [Title/Abstract] OR "Diclofenamid" [Title/Abstract] OR "dichlorphenamide" [Title/Abstract] OR "dichlorphenamide" [MeSH Terms])))	25
3	((("heredit*" [Title/Abstract] AND "episod*" [Title/Abstract] AND "adynam*" [Title/Abstract]) OR ("myoton*" [Title/Abstract] AND "periodic*" [Title/Abstract] AND "paralys*" [Title/Abstract]) OR ("paralys*" [Title/Abstract] AND "periodic*" [Title/Abstract] AND "hyperkalem*" [Title/Abstract]) OR "HyperKPP" [Title/Abstract] OR "HyperPP" [Title/Abstract] OR "paralysis, hyperkalemic periodic" [MeSH Terms]) AND ("dichlorophenamide" [Title/Abstract] OR "Diclofenamide" [Title/Abstract] OR "Daranide" [Title/Abstract] OR "Diclofenamid" [Title/Abstract] OR "Dichlorphenamide" [Title/Abstract] OR "Dichlorphenamide" [MeSH Terms])) AND (2017/4/1:3000/12/12[mdat]))	6
4	((("heredit*" [Title/Abstract] AND "episod*" [Title/Abstract] AND "adynam*" [Title/Abstract]) OR ("myoton*" [Title/Abstract] AND "periodic*" [Title/Abstract] AND "paralys*" [Title/Abstract]) OR ("paralys*" [Title/Abstract] AND "periodic*" [Title/Abstract] AND "hyperkalem*" [Title/Abstract]) OR "HyperKPP" [Title/Abstract] OR "HyperPP" [Title/Abstract] OR "paralysis, hyperkalemic periodic" [MeSH Terms]) AND ("dichlorophenamide" [Title/Abstract] OR "Diclofenamide" [Title/Abstract] OR "Daranide" [Title/Abstract] OR "Diclofenamid" [Title/Abstract] OR "Dichlorphenamide" [Title/Abstract] OR "Dichlorphenamide" [MeSH Terms]))	12

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazań hiperkaliemicznego porażenia okresowego i hipokaliemicznego porażenia okresowego (data ostatniego wyszukiwania: 9.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	diclofenamide/	522
2	dichlorphenamide.ab,kw,ti.	80
3	Dichlofenamide.ab,kw,ti.	0
4	diclofenamid.ab,kw,ti.	2
5	glauconide.ab,kw,ti.	0
6	daranide.ab,kw,ti.	1
7	diclofenamide.ab,kw,ti.	10
8	dichlorophenamide.ab,kw,ti.	53
9	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	144

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
10	1 or 9	541
11	periodic paralysis/	1822
12	HyperPP.ab,kw,ti.	66
13	HyperKPP.ab,kw,ti.	29
14	"Hyperkalem*".ab,kw,ti.	13059
15	"periodic*".ab,kw,ti.	234906
16	"paralys*".ab,kw,ti.	57179
17	14 and 15 and 16	475
18	"myoton*".ab,kw,ti.	11006
19	15 and 16 and 18	435
20	"adynam*".ab,kw,ti.	1634
21	"Episod*".ab,kw,ti.	417272
22	"Heredit*".ab,kw,ti.	123297
23	20 and 21 and 22	15
24	12 or 13 or 17 or 19 or 23	752
25	11 or 24	2041
26	10 and 25	85
27	"Hypokalem*".ab,kw,ti.	16350
28	15 and 16 and 27	1391
29	HYPOPP.ab,kw,ti.	162
30	Westphall.ab,kw,ti.	4
31	"Diseas*".ab,kw,ti.	6481666
32	30 and 31	2
33	HYPOKPP.ab,kw,ti.	34
34	HOKPP.ab,kw,ti.	25
35	28 or 29 or 32 or 33 or 34	1439
36	11 or 35	2683
37	10 and 36	101
38	26 or 37	101
39	limit 26 to yr="2017 -Current"	28
40	limit 37 to yr="2017"	4

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazań hiperkaliemicznego porażenia okresowego i hipokaliemicznego porażenia okresowego (data ostatniego wyszukiwania: 9.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("dichlorphenamide"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28
#2	(dichlofenamide):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	(diclofenamid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#4	(glauconide):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#5	(Daranide):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#6	(diclofenamide):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#7	(dichlorophenamide):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#8	#1 or #5 or #6 or #7	28

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	(hyperkalemic periodic paralysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#10	(adynamia episodica hereditaria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#11	(myotonic periodic paralysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#12	(hyperPP):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#13	(hyperKPP):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#14	(hyperkalem*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1868
#15	(periodic*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7670
#16	(paralys*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4354
#17	#14 and #15 and #16	18
#18	(myoton*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	416
#19	#15 and #16 and #18	8
#20	(adynam*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	96
#21	(episod*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	44974
#22	(heredit*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3277
#23	#20 and #21 and #22	0
#24	#12 or #13 or #17 or #19 or #23	22
#25	#8 and #24 with Cochrane Library publication date from Apr 2017 to present	9
#26	(hypokalem*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) in Trials	2192
#27	(periodic*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7670
#28	(paralys*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4354
#29	#26 and #27 and #28	29
#30	(HYPOPP):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#31	(Westphall):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#32	(HYPOKPP):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#33	(HOKPP):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#34	#29 or #30	31
#35	#34 and #8 with Cochrane Library publication date from Apr 2017 to present	10
#36	#25 or #35	10
#29	#26 and #27 and #28	29
#30	(HYPOPP):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#31	(Westphall):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#32	(HYPOKPP):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#33	(HOKPP):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#34	#29 or #30	31
#35	#34 and #8 with Cochrane Library publication date from Apr 2017 to present	10
#36	#25 or #35	10