



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

BioMarin Pharmaceutical Sp. z o.o.

Warszawa, 12 grudnia 2018

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

11 grudnia 2018 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.27.2018.AKa_JW.2. Pierwotnie analiza została zakończona 11.12.2017 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości; ⊕ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Dostosowanie modelu; ⊕ Wnioski i dyskusja; ⊕ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊕ Analiza wrażliwości; ⊕ Opracowanie wyników; ⊕ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊕ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊕ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy BioMarin Pharmaceutical Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
5.1. Skuteczność kliniczna	15
5.2. Profil bezpieczeństwa	17
6. Technika analityczna.....	17
7. Modelowanie.....	18
7.1. Struktura modelu.....	19
7.2. Podstawowe parametry demograficzne.....	20
7.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	21
7.3.1. Modelowanie wartości QMG.....	21
7.3.2. Prawdopodobieństwo zgonu	23
7.4. Jakość życia w modelu Markowa	25
7.5. Dyskontowanie.....	27
8. Analiza kosztów.....	27
8.1. Amifamprydyna	28

8.2. Koszt leków.....	29
8.2.1. Dawkowanie leków.....	30
8.2.2. Ceny leków	33
8.3. Koszt świadczeń ambulatoryjnych i hospitalizacji.....	34
8.4. Koszty związane z wykonaniem programu lekowego	37
8.5. Całkowity koszt różniący	40
9. Założenia i dane wejściowe	40
10. Wyniki analizy.....	42
10.1. Analiza kosztów-użyteczności.....	42
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	43
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	45
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	67
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	67
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	68
13. Walidacja modelu	69
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	69
13.2. Walidacja konwergencji.....	71
13.3. Walidacja zewnętrzna	71
14. Ograniczenia i założenia	72
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	73
16. Dyskusja	74
17. Załączniki	75

17.1. Analiza uzasadnienia ceny	75
17.2. Dawkowanie.....	76
17.3. Wycena kosztów różniących	77
17.3.1. Koszt substancji medycznych.....	77
17.3.2. Koszt punktu rozliczeniowego	78
17.3.3. Wizyta u neurologa	79
17.3.4. Hospitalizacja	80
17.3.5. Rehabilitacja	81
17.3.6. Koszty związane z wykonaniem programów lekowych	82
17.4. Wycena kosztów nieuwjętych w analizie podstawowej	82
17.4.1. Koszt plazmaferezy	82
17.5. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	83
17.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	83
17.5.2. Strategia wyszukiwania	83
17.5.3. Selekcja badań.....	84
17.5.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	86
17.5.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	86
17.6. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	87
17.6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	87
17.6.2. Strategia wyszukiwania	88
17.6.3. Selekcja badań.....	89

17.6.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	91
17.6.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	91
17.7. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...	91
17.8. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	92
18. Spis tabel	96
19. Spis rysunków	100
20. Bibliografia.....	101

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
AZA	Azatiopryna
BSC	ang. <i>best-supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CD-LEMS	ang. <i>LEMS with Cancer Detected</i> – LEMS paranowotworowy/paraneoplastyczny
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CMAP	ang. <i>compound muscle action potential</i> – amplituda złożonego potencjału czynnościowego rejestrowanego z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DAP	Amifamprydyna
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IVig	Immunoglobuliny dożylnie
LEMS	ang. <i>Lambert-Eaton myasthenic syndrome</i> – zespół miasteniczny Lamberta-Eatona
MET	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
NCD-LEMS	ang. <i>LEMS with No Carcinoma Detected</i> – LEMS nieparanowotworowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QMG	ang. <i>Quantitative Myasthenia Gravis score</i> – skala ilościowej oceny miastonii
SCLC	ang. <i>small cell lung carcinoma</i> – drobnokomórkowy rak płuca
TLV	szw. <i>Tandvårds-Och Läkemedelsförmånsverket</i> – agencja oceny korzyści farmaceutycznych i stomatologicznych

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce amifamprydyny (Firdapse[®]) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona.

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (zespół miastenopodobny, z osłabieniem mięśniowym kończyn i oszczędzeniem mięśni gąłkoruchowych i opuszkowych) to bardzo rzadka choroba autoimmunologiczna wywołana przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko zależnym od napięcia kanałom wapniowym w błonie presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. LEMS według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) klasyfikuje się do grupy ICD-10: G70.8 Choroba ta występuje 20 razy rzadziej niż miastenia i ma dwie formy:

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

Dotychczas stosowane jest wyłącznie leczenie wspomagające (BSC) przy pomocy pirydystygminy oraz leków immunosupresyjnych, które nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to nie zapobiega pogorszenia stanu chorego mierzonego za pomocą skali QMG (im wyższy wynik tym bardziej nasilone jest osłabienie mięśni). Stosowanie amifamprydyny (DAP) pozwala poprawić stan zdrowia chorego (w badaniach klinicznych odnotowano obniżenie wyniku QMG w ramieniu DAP vs BSC), czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. W obliczeniach analizy uwzględniono też założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS),

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie DAP komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego* jest BSC w skład którego wchodzi azatiopryna, metotreksat i pirydostygmina.

Do oceny opłacalności stosowania DAP względem BSC wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa dostosowano dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

- ⊕ koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia;
- ⊕ koszt świadczeń ambulatoryjnych (wizyty u neurologa, rehabilitacja lecznicza)
- ⊕ koszt hospitalizacji
- ⊕ koszty związane z wykonaniem programu lekowego:
 - ⊕ koszty podania leku w programie lekowym
 - ⊕ koszty diagnostyki w programie lekowym

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Wyniki w wersji z uwzględnieniem RSS

W wyniku zastosowania DAP zamiast BSC chorzy zyskują 2,2 lat życia w pełnym zdrowiu przy poniesieniu dodatkowych kosztów na poziomie [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego oraz na poziomie [REDACTED] w perspektywie wspólnej. Współczynnik ICUR przyjmuje wartość [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] w perspektywie wspólnej.

Progowa cena zbytu netto leku Firdapse® 10 mg tabletki, wynosi [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego oraz [REDACTED] w perspektywie wspólnej.

Wyniki w wersji bez uwzględnienia RSS

W wyniku zastosowania DAP zamiast BSC chorzy zyskują 2,20 lat życia w pełnym zdrowiu przy poniesieniu dodatkowych kosztów na poziomie [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego oraz na poziomie [REDACTED] w perspektywie wspólnej. Współczynnik ICUR przyjmuje wartość [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego oraz [REDACTED] w perspektywie wspólnej.

Progowa cena zbytu netto leku Firdapse® 10 mg tabletki, wynosi [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego oraz [REDACTED] w perspektywie wspólnej.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Amifamprydyna jest pierwszą terapią dedykowaną chorym z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona. Jej zastosowanie związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują poprawę jakości życia i wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że stosowanie amifamprydyny zamiast BSC jest droższe, co wynika z różnic w kosztach leków, jak również z dłuższego czasu wolnego od progresji wygenerowanego dla amifamprydyny.

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania leku Firdapse®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie amifamprydyny z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Podkreślić należy również fakt, że do leczenia potencjalnie kwalifikowałyby się niewielka liczba chorych, przez co wydatek płatnika jest ograniczony.

W analizie wykazano, że koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu substancja zamiast komparator są wyższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 139 953 PLN).

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce amifamprydyny (Firdapse®) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊗ Dorośli chorzy z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS¹).

Interwencja:

- ⊗ Amifamprydyna (fosforan 3,4-diaminopirydyny) podawana doustnie w dawce od 15 mg/dobę do maksymalnie 60-80 mg/dobę (dozwolone zwiększanie o 5 mg co 4-5 dni) – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Firdapse®. (DAP).

Komparator:

- ⊗ BSC (najlepsze leczenie wspomagające), w ramach którego mogą być stosowane takie leki jak:
 - ⊗ glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon);
 - ⊗ leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat);
 - ⊗ Immunoglobuliny dożyłne, IVIg;
 - ⊗ pirydostygmina.

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu LEMS [19].

¹ ang. *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [19, 18].

Ponadto przeprowadzono analizę uzasadnienia ceny, w której odniesiono się do statusu leku sierocego, kosztów badań i rozwoju oraz wartości ICUR innych leków stosowanych w chorobach rzadkich. Analizę uzasadnienia ceny przedstawiono w załączniku 17.1

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostarczonym przez Zamawiającego modelu Markowa, który dostosowano do warunków Polskich. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY).

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań²*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [42]);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [36].

² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 36].

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 40-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej –7.3.1. Odsetek pacjentów dożywających w modelu po 40 latach wynosi 5%.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Porównanie względem BSC przedstawiono na podstawie 6 badań eksperymentalnych oraz 1 badania obserwacyjnego. Okres obserwacji w badaniach eksperymentalnych był stosunkowo krótki (1-14 dni), jednakże z uwagi na mechanizm działania leku, wpływający objawowo na układ nerwowy jedynie przez kilka godzin po podaniu, można uznać, iż taki okres obserwacji jest wystarczający do wnioskowania o skuteczności DAP.

Na podstawie oceny badań eksperymentalnych stwierdzono, iż **DAP jest skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu chorych z LEMS i wykazuje istotnie wyższą skuteczność względem stosowanego samodzielnie BSC** (w badaniach określane jako PLC). W porównaniu z PLC, DAP istotnie statystycznie redukuje częstość występowania objawów (większy odsetek chorych ze zmniejszeniem nasilenia objawów) oraz wpływa na zmniejszenie wyniku w skali QMG względem wartości początkowych. Również u większego odsetka chorych niż w grupie kontrolnej stwierdzano istotną poprawę wyniku skali QMG (redukcja o co najmniej 2 punkty) – wartość parametru NNT świadczyła o dużej sile interwencji. Wyższość amifamprydyny raportowano również na podstawie innych skal, tj. skale SGI, CGI-I, NDS, SS, LEMS, MRC. Jak wynika z badań, podawanie DAP już w krótkim okresie obserwacji (1-3 dni) wpływało korzystnie na zwiększenie izometrycznej siły

mięśni u chorych. Znamienne statystycznie korzyści ze stosowania amifamprydyny względem BSC obserwowano również w ocenie spoczynkowej amplitudy CMAP oraz dekrementu miastenicznego. Zmiany spoczynkowej amplitudy CMAP względem wartości początkowych były istotne klinicznie w grupie badanej, a wartości parametru NNT świadczyły o dużej sile interwencji.

W przeciwieństwie do wyników badań eksperymentalnych, ocena skuteczności praktycznej nie wykazała istotnych statystycznie różnic porównując DAP względem BSC, zarówno w odniesieniu do oceny jakości życia (kwestionariusz EQ-5D), wyników w skali QMG oraz siły mięśni ocenianej w 5-punktowej skali. Wynikać to mogło z samej metodyki przeprowadzonego badania, analizującego rejestry chorych. W badaniu tym nie podano informacji na temat wyjściowego stanu zdrowia chorych przed rozpoczęciem leczenia, co uniemożliwiło określenie homogeniczności porównywanych grup.

DAP – uzupełniająca ocena skuteczności

W celu uzupełnienia wyników, zaprezentowano wyniki z badań jednoramiennych oraz przedłużonych etapów badań z grupą kontrolną.

Ocena chorych z LEMS otrzymujących w badaniach DAP, z badań obserwacyjnych, wskazuje jednoznacznie na to, iż ta jednostka chorobowa ma istotny wpływ na pogorszenie jakości życia poprzez utrzymujące się objawy, tj. osłabienie mięśni nóg, suchość w jamie ustnej czy problemy ze skupieniem wzroku.

Natomiast wyniki badań eksperymentalnych świadczą o osiąganiu poprawy w ocenie nasilenia objawów chorobowych, po przyjmowaniu przez chorych amifamprydyny (zmniejszenie nasilenia objawów lub znaczne zmniejszenie nasilenie objawów raportowano u 72-96% chorych). Analiza zmiany nasilenia objawów wg skali QMG pozwoliła na zaobserwowanie stopniowej poprawy w postaci istotnego zmniejszenia nasilenia objawów po 6 miesiącach stosowania DAP w porównaniu do 6 dni-owego okresu leczenia (88,0% vs 58,3% chorych). Co więcej stosowanie DAP przez 7 dni skutkowało istotnym klinicznie zmniejszeniem nasilenia objawów u 70% chorych. Również ocena chorych w skali NDS wykazała istotną statystycznie redukcję wyniku, tj. zmniejszenia niepełnosprawności chorych w 8-dniowym okresie obserwacji.

Ocena funkcji układu autonomicznego pozwoliła na stwierdzenie zwiększenia potliwości oraz wydzielania śliny u chorych leczonych DAP, a także na przywrócenie zdolności seksualnych

u niektórych badanych. Nie wykazano, aby DAP istotnie wpływał na funkcje układu krążenia u chorych.

W ocenie amplitudy CMAP, stwierdzono iż DAP prowadziła do istotnego statystycznie wzrostu amplitudy spoczynkowej. Zmiany pozostałych pomiarów amplitudy CMAP nie były istotne statystycznie, jednakże obserwowano tendencję do poprawy tego parametru.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych wskazuje na **brak istotnych statystycznie różnic w ocenie profilu bezpieczeństwa między chorymi otrzymującymi DAP a BSC**. Ponadto w grupie DAP nie raportowano żadnego przypadku działania niepożądanego oraz ciężkiego zdarzenia niepożądanego, a w grupie PLC w jednym z badań randomizowanych stwierdzono 2 przypadki działań niepożądanych u chorych. Zdarzenia niepożądane obserwowano u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych: 18,8% w grupie badanej oraz 27,3% w grupie kontrolnej.

Jedyną istotną statystycznie różnicę między grupami stwierdzono w ocenie długości odcinka QT u chorych w badaniu obserwacyjnym – u chorych leczonych 3,4-diaminopirydyną względem BSC. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą chorych otrzymujących fosforan 3,4-diaminopirydyny, a grupą kontrolną. Niemniej jednak biorąc pod uwagę wyniki skorygowanego odcinka QT u chorych, w żadnej z grup otrzymane wyniki względem grupy kontrolnej nie były istotne statystycznie. Co więcej warto zwrócić uwagę również na fakt, iż w żadnej z grup wyniki średnie skorygowanej długości odcinka QT nie przekraczały wartości przyjętej przez autorów badania za prawidłową (440 ms).

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*³ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [36, 40].

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

W analizie nie mierzono efektów zdrowotnych za pomocą liczby lat życia ponieważ, przyjęto, że wnioskowana technologia nie ma wpływu na czas przeżycia całkowitego chorych. Ekspert kliniczny stwierdził, że umieralność pacjentów z LEMS bez obecności nowotworu jest zgodna z umieralnością notowaną w populacji generalnej. W związku z powyższym odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [40]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [41]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016* [28] PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania DAP vs. BSC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano niejednorodny model Markowa dostarczony przez Zamawiającego (model centralny), który dostosowano do polskich warunków.

³ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

Model centralny został pierwotnie opracowany na potrzeby oceny technologii medycznych w warunkach Szwedzkich zgodnie z wytycznymi TLV⁴. Wybór modelu Markova związany jest z faktem, że w populacji chorych na LEMS widoczne jest pogorszenie wyniku w skali QMG w czasie. Opracowany model odzwierciedla progresję choroby za pomocą stanów zdrowia zdefiniowanych na przedziałach skali QMG.

Dostosowanie modelu do warunków polskich objęło wycenę kosztów, wprowadzenie polskich danych populacyjnych oraz zapewnienie zgodności z *Wytycznymi AOTMiT* [1] i *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [36].

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 480 cyklom. Przyjęto więc czas modelowania równy 480 cyklom, co przekłada się na 40-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni⁵). W Populacji generalnej przeżycie po tym okresie wyniosło 4% co odpowiada przeżyciu chorych na LEMS bez obecności nowotworu, przy czym przeżycie chorych na LEMS z drobnokomórkowym rakiem płuc będzie jeszcze mniejsze. Przemawia to za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

W modelu uwzględniono cztery wzajemnie wykluczające się i wyczerpujące stany zdrowia oraz stan ZGON:

1. Bezobjawowy: stan zdrowia charakteryzujący się wynikiem w skali QMG od 0 do 1.

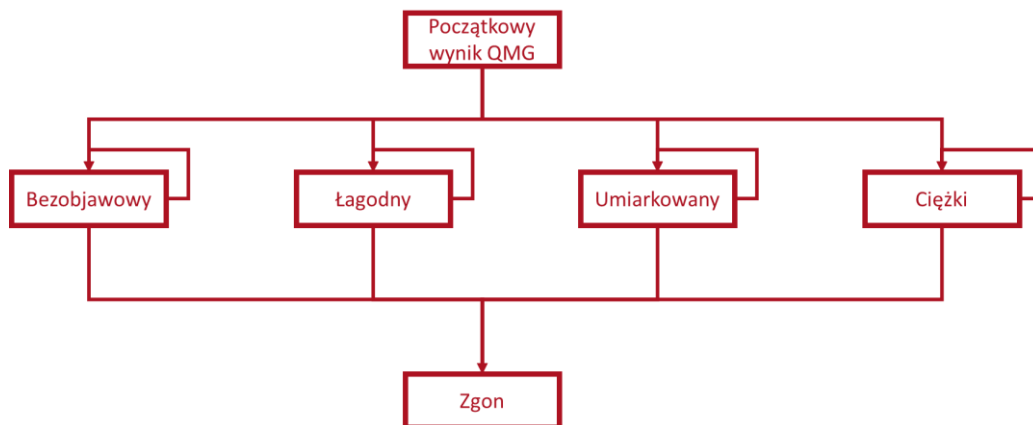
⁴ TLV (szw. *Tandvårds-Och Läkemedelsförmånsverket* – agencja oceny korzyści farmaceutycznych i stomatologicznych) jest rządową agencją, której zadaniem jest ocenianie technologii medycznych pod kątem zasadności ich refundacji ze środków medycznych. Wytyczne TVL determinują zakres analiz ekonomicznych składanych wraz z wnioskiem o refundację [12]

⁵ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

2. Łagodny: stan zdrowia charakteryzujący się wynikiem w skali QMG od 1 do 7.
3. Umiarkowany: stan zdrowia charakteryzujący się wynikiem w skali QMG od 7 do 15.
4. Ciężki: stan zdrowia charakteryzujący się wynikiem w skali QMG od 15 do 39.
5. Zgon.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia), w horyzoncie dożywotnym.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.4.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Podstawowe parametry demograficzne

W celu modelowania prawdopodobieństw zdarzeń w czasie oraz kosztów konieczne jest przyjęcie założeń dotyczących charakterystyk demograficznych populacji docelowej: wieku, płci, masy ciała. Ponadto do analizy wymagane było przyjęcie założeń dotyczących rozkładu stanów zdrowia w pierwszym cyklu modelu oraz występowania nowotworu u pacjentów z LEMS. W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe charakterystyki demograficzne uwzględnione w analizie:

Tabela 1.
Parametry demograficzne

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek początkowy	56,75	Średnia z danych z publikacji <i>Oh 2016</i> [30] i <i>Mantegazza 2015</i> [22]
Płeć (% mężczyzn)	45,9%	Średnia z danych z publikacji <i>Oh 2016</i> [30] i <i>Mantegazza 2015</i> [22]
Masa ciała	74,81 kg	<i>Waga i nadwaga Polaków</i> [44]
Występowanie SCLC	55%	Średnia z danych z <i>Mantegazza 2015</i> [22]
Odsetek chorych w stanie bezobjawowym	18%	<i>Dane dostarczone przez Zamawiającego</i> [11]*
Odsetek chorych w stanie łagodnym	53%	<i>Dane dostarczone przez Zamawiającego</i> [11]*
Odsetek chorych w stanie umiarkowanym	22%	<i>Dane dostarczone przez Zamawiającego</i> [11]*
Odsetek chorych w stanie ciężkim	7%	<i>Dane dostarczone przez Zamawiającego</i> [11]*

*dane zostały dostarczone przez Zamawiającego wraz z modelem centralnym i oszacowane na podstawie rejestru chorych na LEMS

7.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

7.3.1. Modelowanie wartości QMG

Stan pacjenta modelowano za pomocą rozkładu beta, za pomocą którego w każdym cyklu wyznaczono odsetek chorych znajdujących się w jednym ze stanów: bezobjawowy, łagodny, umiarkowany i ciężki. Parametry rozkładu beta uzależniono od przeciętnej wartości QMG, która zależy od czasu oraz stosowanej terapii.

Na podstawie publikacji *Mantegazza 2015* [22] przyjęto, że początkowa wartość QMG wynosi 7,2 (SD⁶ 6,8)

Efekt zdrowotny związany ze stosowaniem amifamprydyny oszacowano na podstawie danych z publikacji *Oh 2009* [29], *Oh 2016* [30], *Sanders 2000* [37] i *Mantegazza 2015*. W tym celu wyznaczono średnią ważoną danych z ramion DAP i BSC wykorzystując liczebność poszczególnych ramion jako wagi. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

⁶ ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

Tabela 2.
Efekt zdrowotny DAP vs BSC

Badanie	DAP			BSC		
	Średnia	SD	N	Średnia	SD	N
<i>Oh 2016</i>	6,70	4,09	16	7,90	2,85	20
<i>Oh 2009</i>	10,30	7,53*	7	13,40	7,94*	7
<i>Sanders 2000</i>	6,50	4,75*	12	13,00	7,70*	14
<i>Mantegazza 2015</i>	7,40	6,30	21	5,70	4,70	9
Ogółem	7,37	2,98	56	9,70	2,81	50

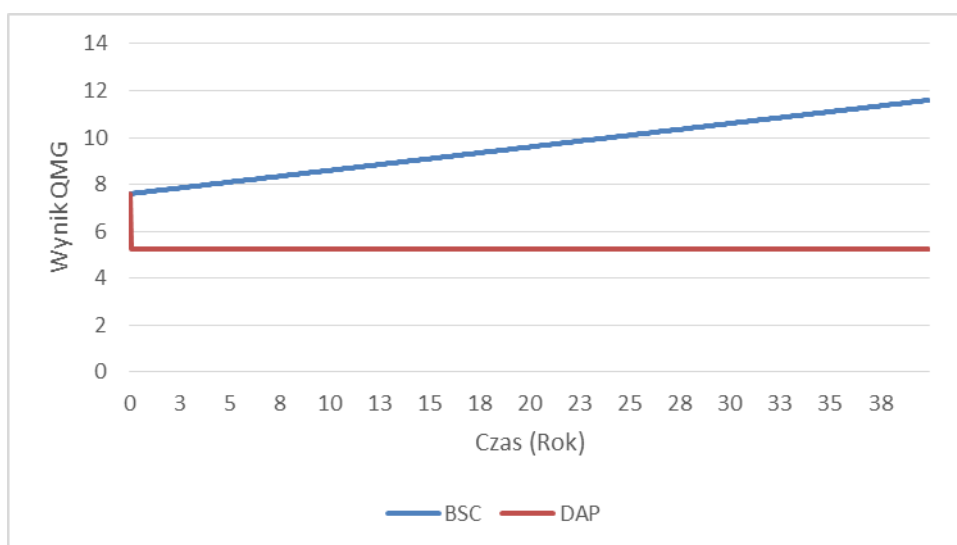
*wyznaczono poprzez pomnożenie średniej przez przeciętny stosunek odchylenia standardowego z publikacji *Oh 2016* i *Mantegazza 2015*

Wynik zdrowotny DAP wyniósł 7,37 natomiast wynik zdrowotny BSC 9,70. Różnica pomiędzy DAP i BSC wyniosła 2,33. W związku z tym uwzględniono, że stosowanie DAP powoduje zmianę wyniku QMG o -2,33 (SD 0,56).

W przypadku pacjentów stosujących BSC przyjęto, że wynik QMG pogarsza się w tempie 10% rocznie (założenie modelu centralnego). Na potrzebę przeprowadzenia analizy ekonomicznej niezbędne jest modelowanie przebiegu choroby. Nie istnieją badania w populacji chorych na LEMS, które umożliwiłyby oszacowanie długookresowego trendu nasilenia choroby. W badaniu klinicznym *Oh 2016* [30] w ramieniu BSC wynik QMG w okresie 2 tygodni wzrósł z 5,9 do 8,2 co stanowi wzrost o ok. 39%. Biorąc pod uwagę, że przebieg LEMS charakteryzuje się fluktuacjami nasilenia objawów choroby (występują okresy pogorszenia) można przyjąć, że uwzględnienie wzrostu rocznego na poziomie 10% jest założeniem konserwatywnym.

Wartość QMG w ramieniu technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono na wykresie poniżej:

Rysunek 2.
Wartość QMG w ramieniu DAP i BSC



Następnie wyznaczono parametry rozkładu beta: α i β , ze wzorów:

$$\alpha_t = \frac{\frac{QMG_t - 0}{39 - 0} (QMG_t - 0)(39 - QMG_t)}{SD^2 - 1}$$

$$\beta_t = \alpha_t \cdot \frac{(39 - QMG_t)}{(QMG_t - 0)}$$

Korzystając z rozkładu beta wyznaczono prawdopodobieństwo, że pacjent ma stan QMG znajdujący się w jednym z przedziałów odpowiadających definicji stanów uwzględnionych w modelu: bezobjawowym, łagodnym, umiarkowanym i ciężkim (patrz rozdział 7.1). W ten sposób wyznaczono odsetek pacjentów znajdujących się w każdym stanie. Przykładowo odsetek chorych w stanie łagodnym w czasie t wyznacza wzór:

$$P(QMG_t < 7 | \alpha_t, \beta_t) - P(QMG_t < 1 | \alpha_t, \beta_t)$$

7.3.2. Prawdopodobieństwo zgonu

7.3.2.1. Prawdopodobieństwo zgonu chorych na NCD-LEMS

Zgodnie z opinią eksperta klinicysty umieralność chorych z LEMS bez obecności nowotworu jest zgodna z umieralnością notowaną w populacji generalnej. W związku z powyższym prawdopodobieństwo zgonu chorych na NCD-LEMS wyznaczono na podstawie danych z Głównego Urzędu Statystycznego (dalej GUS) [14].

Na podstawie tablic trwania życia z 2015 wyznaczono prawdopodobieństwo zgonu na miesiąc w zależności od wieku u mężczyzn i u kobiet. Prawdopodobieństwo roczne przeliczono na miesięczne wykorzystując rozkład wykładniczy:

$$p_t = 1 - \exp\left(\frac{\ln(1 - P_t)}{12}\right)$$

Gdzie:

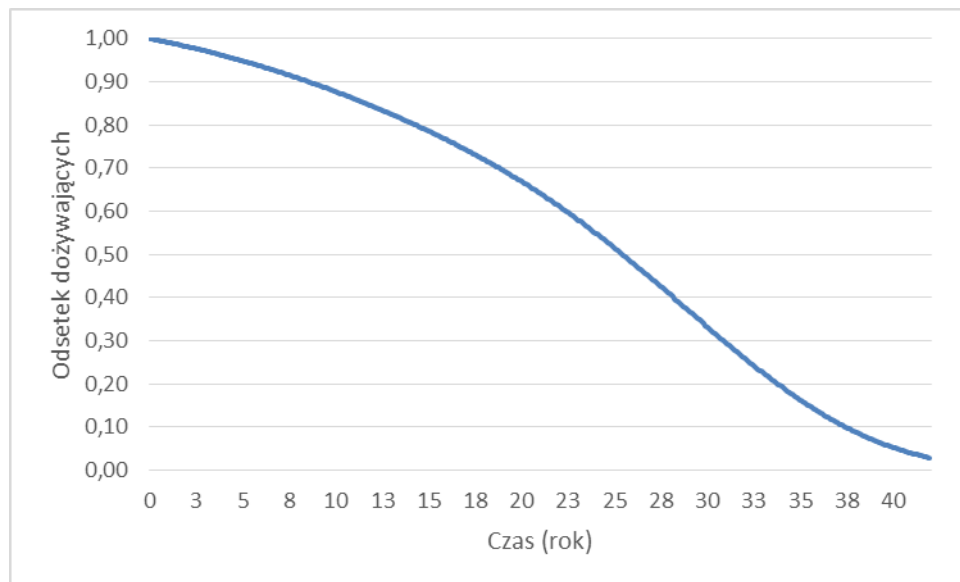
P_t – prawdopodobieństwo zgonu osoby w wieku t w ciągu roku

p_t – prawdopodobieństwo zgonu osoby w wieku t w ciągu miesiąca

Następnie wyznaczono przeciętną krzywą przeżycia całkowitego dla mężczyzn, kobiet oraz ogólną dla całej populacji wykorzystując odsetek mężczyzn i kobiet (patrz Tabela 1).

Na rysunku poniżej przedstawiono krzywą przeżycia całkowitego 57-latka z populacji generalnej (w modelu przyjęto, że chorzy w momencie rozpoczęcia leczenia mają około 57 lat).

Rysunek 3.
Przeżycie całkowite w populacji generalnej



7.3.2.2. Prawdopodobieństwo zgonu chorych na CD-LEMS

Ryzyko zgonu u chorych na CD-LEMS będzie wynikać z obecności choroby nowotworowej, w związku z czym przeżycie całkowite chorych na CD-LEMS modelowano na podstawie

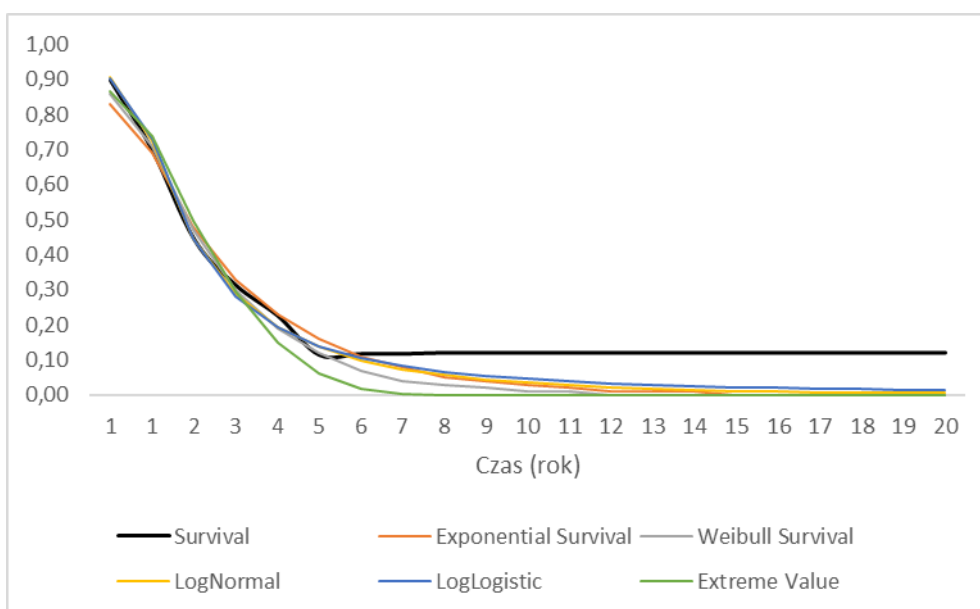
danych z publikacji *Maddison 2017* [21]. Do danych odczytanych z wykresu dopasowano 5 rozkładów parametrycznych: Weibulla, wykładniczy, log-logistyczny, log-normalny i wartości ekstremalnych w MS Excel. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów oraz wartości logarytmu wiarygodności.

Tabela 3.
Oszacowania parametrów funkcji przeżycia całkowitego

Rozkład	Logarytm wiarygodności	Parametr kształtu	Parametr skali
Weibulla	101,342	1,142	2,566
Wykładniczy	91,748	1,000	n.d.
Log-logistyczny	128,624	1,750	1,761
Log-normalny	123,797	1,760	1,047
Wartości ekstremalnych	80,921	1,000	3,762

Najlepszym dopasowaniem charakteryzuje się rozkład log-logistyczny (logarytm wiarygodności jest największy). Rozkład ten wykorzystano w analizie podstawowej. Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe przeżycia całkowitego testowanych rozkładów oraz dane empiryczne z publikacji *Maddison 2001*.

Rysunek 4.
Przeżycie całkowite chorych na LEMS z obecnością choroby nowotworowej



7.4. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku

z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

W przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia nie odnaleziono publikacji umożliwiających wyznaczenie użyteczności w stanach zdrowia uwzględnionych w analizie (patrz 17.4). W modelu centralnym wykorzystano dane z rejestru chorych na LEMS prowadzonego przez Zamawiającego [2]. W celu dostosowania modelu do warunków polskich poproszono eksperta o określenie jakości życia pacjentów stosujących obecne leczenie oraz amifamprydynę. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki ankiety:

Tabela 4.
Użyteczność określona przez klinicystę

EQ-5D-5L	chorzy bezobjawowi	chorzy z postacią łagodną	chorzy z postacią umiarkowaną	chorzy z postacią ciężką
	(QMG: 0)	(QMG: 1-6)	(QMG: 7-15)	(QMG: 16-39)
obecnie stosowane leczenie	1	0,7	0,5	0,2
obecnie stosowane leczenie + Firdapse®	1	0,9	0,8	0,7

Wartości wskazane przez klinicystę następnie przemnożono przez przeciętną wartość EQ-5D w populacji generalnej Polski dla osób w wieku 55-64 lat z publikacji *Golicki 2017* [15]. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie użyteczności z modelu centralnego oraz użyteczności określonych przez klinicystę skorygowanych o obniżkę użyteczności wynikającą z wieku:

Tabela 5.
Zestawienie użyteczności w modelu

Stan zdrowia	Model Centralny	Dane określone na podstawie ankiety	
		obecnie stosowane leczenie	obecnie stosowane leczenie + Firdapse®
Bezobjawowy	0,78	0,86	0,86
Łagodny	0,77	0,60	0,77
Umiarkowany	0,64	0,43	0,68
Ciężki	0,48	0,17	0,60

W analizie podstawowej wykorzystano dane określone na podstawie ankiety i publikacji *Golicki 2017*. W analizie wrażliwości wykorzystano dane z modelu centralnego.

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

7.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach terażniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia;
- ⊗ koszt plazmaferezy;
- ⊗ koszt świadczeń ambulatoryjnych (wizyty u neurologa, rehabilitacja lecznicza);
- ⊗ koszt hospitalizacji;
- ⊗ koszty związane z wykonaniem programu lekowego:
 - ⊗ koszty podania leku w programie lekowym;
 - ⊗ koszty diagnostyki w programie lekowym.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 6.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 6.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt przepisania i podania leków dostępnych na recepta	Technologie medyczne dostępne na receptę (pirydostygmina, azatiopryna, metotreksat) mogą być przepisywane w ramach wizyt ambulatoryjnych, które pacjent będzie regularnie odbywać. Chory może podawać sobie te leki samodzielnie.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.
Koszt monitorowania leczenia	W analizie uwzględniono koszt wizyt ambulatoryjnych, w ramach których może także odbywać się monitorowanie leczenia.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie odpowiedzi udzielonych przez eksperta-klinicystę [18], charakterystyk produktów leczniczych [8, 3, 6], opisu programu lekowego B.67. [27] *projektu Programu lekowego* oraz publikacji dotyczących problemu zdrowotnego [25].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, *Informatora o umowach NFZ, danych refundacyjnych NFZ* oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [46, 45, 47, 27]. Cenę jednostkową amifamprydyny uzyskano od Zamawiającego [11].

8.1. Amifamprydyna

Obecnie amifamprydyna (Firdapse®) nie jest finansowana w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.7.

Cenę zbytu netto amifamprydyny otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [REDACTED] [11]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [40]. Założono, że amifamprydyna będzie refundowana w odrębnej grupie limitowej, w której lek Firdapse® będzie wyznaczać podstawę limitu finansowania.

W obliczeniach analizy uwzględniono też założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), [REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej:

Tabela 7.
Charakterystyka cenowa leku Firdapse® (amifamprydyna)

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

8.2. Koszt leków

Zgodnie z opinią eksperta-klinicysty w analizie uwzględniono następujące substancje stosowane w leczeniu LEMS:

- ⊕ Amifamprydyna;
- ⊕ Pirydostygmina;
- ⊕ Leki immunosupresyjne (azatiopryna i metotreksat [18]);
- ⊕ Kortykosteroidy (prednizon)
- ⊕ IVIg.

W analizie nie brano pod uwagę kosztu leków onkologicznych stosowanych przez chorych z CD-LEMS ponieważ technologia wnioskowana nie ma wpływu na długość przeżycia całkowitego i nie modyfikuje przebiegu choroby nowotworowej. Koszt leków onkologicznych będzie zatem nieróżniący.

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [27] ustalono zakres wskazań rejestracyjnych i pozarejestracyjnych, w których opisane w poprzednim rozdziale technologie medyczne są refundowane. W przypadku leków, które nie są refundowane w LEMS przyjęto, że pacjent ponosi cały koszt nabycia leku.

Tabela 8.
Zakres wskazań refundacyjnych technologii medycznych uwzględnionych w analizie

Technologie refundowane	Technologie nierefundowane
<p>Azatiopryna</p> <p>Zgodnie z <i>Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych</i> azatiopryna jest refundowana w pozarejestracyjnym wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL i wydawana chorym za odpłatnością ryczałtową.</p>	
<p>Metotreksat</p> <p>Zgodnie z <i>Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych</i> metotreksat jest refundowany w pozarejestracyjnym wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL i wydawana chorym za odpłatnością ryczałtową.</p>	
<p>Prednizon</p> <p>Zgodnie z <i>Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych</i> metotreksat jest refundowany w pozarejestracyjnym wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL i wydawana chorym za odpłatnością ryczałtową.</p>	
<p>Immunoglobuliny</p> <p>Finansowana w Program Lekowy: Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, B73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2).</p>	
	<p>Pirydostygmina</p> <p>Pirydostygmina jest refundowana w miastenii i wydawana chorym z odpłatnością ryczałtową. W związku z powyższym przyjęto, że pacjenci z LEMS będą ponosili cały koszt nabycia leku.</p>

8.2.1. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Dawkowanie substancji w analizowanym wskazaniu zależy od stanu zdrowia pacjenta. Ekspert klinicysta na pytanie o określenie jakie terapie wchodziły w skład praktyki klinicznej (BSC) w populacji docelowej w Polsce wskazał, że pacjenci bez obecności nowotworu nie będą stosować leków w stanie bezobjawowym. W przypadku choroby o łagodnych objawach pacjenci stosują pirydostygminę i immunosupresanty. Wraz ze wzrostem zaawansowania choroby zwiększa się dawkowanie leków

immunosupresyjnych. Ponadto w stanie ciężkim w wypadku hospitalizacji podaje się immunoglobuliny.

Zdaniem eksperta-klinicysty odmiennie przebiega leczenie pacjentów z obecnością nowotworu. Leczenie pirydostygminą jest stosowane u takich chorych jedynie w przypadku umiarkowanego i ciężkiego stopnia zaawansowania choroby. Ponadto pacjenci będą stosować leki onkologiczne.

W przypadku refundacji amifamprydyny będzie ona stosowana w monoterapii u pacjentów w łagodnym stopniu zaawansowania choroby. Zdaniem eksperta pacjenci przyjmować będą niską dawkę leku. Wraz ze wzrostem zaawansowania choroby dołączona będzie immunosupresja o coraz większym nasileniu, przy czym pacjenci w umiarkowanym stopniu zaawansowania stosować będą prawdopodobnie niższe dawki immunosupresantów w skojarzeniu z amifamprydyną niż pacjenci nie stosujący amifamprydyny.

W załączniku 17.1 przedstawiono zestawienie zaleceń dotyczących dawkowania poniższych substancji. Na podstawie informacji udzielonych przez eksperta-klinicystę oraz zestawienia danych z badań klinicznych oraz charakterystyk produktów leczniczych opracowano prawdopodobny schemat dawkowania leków w analizowanym problemie zdrowotnym.

Zgodnie z odpowiedziami eksperta w przypadku pacjentów stosujących amifamprydynę u których nie stwierdzono obecności nowotworu, z łagodnymi objawami choroby, nie będą stosowane inne leki. Klinicysta wskazał, że u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim stopniem zaawansowania choroby będzie natomiast podawana amifamprydyna w skojarzeniu z immunosupresją o małej intensywności. W ramach dodatkowych wyjaśnień do ankiety klinicysta wskazał, że w skład leczenia immunosupresyjnego wchodzi azatiopryna (20%) i prednizon (80%). Ponadto, ok. 60% chorych stosuje jednocześnie amifamprydynę i pirydostygminę. Biorąc pod uwagę wcześniejsze odpowiedzi klinicysty, wywnioskowano, że muszą to być pacjenci w umiarkowanym lub ciężkim stopniu choroby. Klinicysta wskazał także, że IVig jest stosowane u bardzo niewielkiego odsetka chorych (10% lub mniej) i tylko przez ograniczony czas, co wiąże się tylko z zaostrzeniami choroby, np. związanymi z ciężką infekcją. Klinicysta udzielił obszernych wyjaśnień, z których wynika, że IVig w ramach programu lekowego jest dostępne tylko dla pacjentów z obecnością nowotworu. Te informacje są spójne z danymi przekazanymi przez NFZ, z których wynika, że w 2016 roku tylko 3 pacjentów z rozpoznaniem LEMS otrzymywało IVig w ramach programu lekowego i w kolejnych latach ta liczba spadała: w 2017 roku było to 2 pacjentów a w I połowie 2018 już tylko 1 pacjent. Wynika stąd, że IVig, o ile stosowane, może być podawane chorym tylko w

ramach hospitalizacji. Zgodnie z odpowiedziami klinicysty w ramieniu BSC uwzględniono bardziej intensywne dawkowanie leków immunosupresyjnych.

Ponadto uwzględniono, że immunosupresanty nie będą stosowane u pacjentów z obecnością nowotworu, zgodnie z odpowiedziami eksperta klinicysty. Wynika to z faktu, że immunosupresanty obniżają odporność organizmu i mogą prowadzić do progresji choroby nowotworowej.

W przypadku substancji: pirydostygmina, metotreksat i azatiopryna nie odnaleziono szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania leku u chorych na LEMS w związku z tym oparto się na wytycznych dotyczących miastonii lub przeciętnym dawkowaniu z ich charakterystyk leczniczych. W tabelach poniżej przedstawiono schematy dawkowania w ramieniu BSC oraz w ramieniu DAP:

Tabela 9.
Dawkowanie leków w ramieniu BSC uwzględnione w analizie

Stopień zaawansowania choroby		Bezobjawowy	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Pirydostygmina		0 mg/dobę	120 mg/dobę	120 mg/dobę	120 mg/dobę
Immunosupresanty	AZA*	0	1 mg/kg m.c./dobę	2 mg/kg m.c./dobę	3 mg/kg m.c./dobę
	MET**	0	10 mg/tydzień	17,5 mg/tydzień	25 mg/tydzień
Prednizon		0	20 mg/dobę	40 mg/dobę	60 mg/dobę
IVIg (tylko w trakcie hospitalizacji)		0	0	0	2 g/kg/miesiąc

*azatiopryna

**metotreksat

Tabela 10.
Dawkowanie leków w ramieniu DAP uwzględnione w analizie

Stopień zaawansowania choroby		Bezobjawowy	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Amifamprydyna		20 mg/dobę*	40 mg/dobę	60 mg/dobę	60 mg/dobę
Pirydostygmina		0	0	120 mg/dobę	120 mg/dobę
Immunosupresanty	AZA	0	0	1 mg/kg m.c./dobę	2 mg/kg m.c./dobę
	MET	0	0	10 mg/tydzień	17,5 mg/tydzień
Prednizon		0	0	20 mg/dobę	40 mg/dobę
IVIg (tylko w trakcie hospitalizacji)		0	0	0	2 g/kg/miesiąc

*konserwatywnie przyjęto, że pacjent będzie stosować dawkę podtrzymującą (pojedyncza dawka leku zgodna z *Charakterystyką produktu leczniczego Firdapse®* [5])

8.2.2. Ceny leków

Koszt amifamprydyny oszacowano na podstawie danych od Zamawiającego [11]. Koszty pozostałych leków w analizie podstawowej oszacowano na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [27]. W analizie wrażliwości uwzględniono także koszt leków oszacowany na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* [26] z okresu od stycznia do września 2018. Jednostkowy koszt leków oraz opakowania produktów leczniczych przedstawiono w załączniku 17.3.1. W tabeli poniżej przedstawiono koszt leków w przeliczeniu na cykl w zależności od stanu pacjenta w ramieniu BSC oraz DAP u chorych na NCD-LEMS.

Zgodnie z odpowiedziami klinicysty przyjęto, że w ramieniu DAP odsetek chorych stosujących pirydostygminę wynosi 60%.

W tabeli nie uwzględniono kosztu immunoglobulin, gdyż przyjęto, że są one rozliczane w ramach hospitalizacji i wyceniono je odrębnie w rozdziale 8.3.

Nie uwzględniono także metotreksatu ponieważ, ekspert klinicysta wskazał, że nie zna żadnego chorego, który stosuje ten lek. Uwzględniono natomiast, że 80% chorych w ramach immunosupresji stosuje prednizon a 20% azatioprynę.

Tabela 11.
Koszt leków w ramieniu BSC w przeliczeniu na cykl

Substancja	Bezobjawowy	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Perspektywa płatnika publicznego				
Pirydostygmina	0,00	0,00	0,00	0,00
Azatiopryna	0,00	2,41	4,81	7,22
Prednizon	0,00	21,83	43,66	65,50
Razem	0,00	24,24	48,48	72,72
Perspektywa wspólna				
Pirydostygmina	0,00	48,44	48,44	48,44
Azatiopryna	0,00	5,46	10,92	16,39
Prednizon	0,00	39,78	79,55	119,33
Razem	0,00	93,68	138,92	184,16

Tabela 12.
Koszt leków w ramieniu DAP w przeliczeniu na cykl w wersji z RSS

Substancja	Bezobjawowy	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki

[Redacted]				

Tabela 13.
Koszt leków w ramieniu DAP w przeliczeniu na cykl w wersji bez RSS

[Redacted]				
[Redacted]				

W przypadku chorych na CD-LEMS przyjęto, że nie stosują oni leków immunosupresyjnych: azatiopryny i metotreksatu. Pozostałe koszty uwzględniono takie same jak w populacji NCD-LEMS.

8.3. Koszt świadczeń ambulatoryjnych i hospitalizacji

W analizie uwzględniono następujące świadczenia: wizyta u neurologa, rehabilitacja, hospitalizacja związana z podaniem IVig. Szczegóły dotyczące wyceny tych świadczeń opisano w rozdziałach 17.3.2, 17.3.3, 17.3.4, 17.3.5. W tabeli poniżej przedstawiono jednostkowy koszt powyższych świadczeń.

Tabela 14.
Koszt jednostkowy świadczeń ambulatoryjnych i hospitalizacji

Świadczenie	Koszt jednostkowy (PLN)
Wizyta u neurologa	33,00
Rehabilitacja*	6,27
Podanie immunoglobulin w ramach hospitalizacji	29 400

*Koszt rehabilitacji odnosi się do jednego zabiegu

Roczną częstość świadczeń ambulatoryjnych i hospitalizacji w zależności od stosowania lub nie stosowania wnioskowanej technologii oszacowano na podstawie odpowiedzi eksperta-klinicysty na pytania ankietowe: 8. *Prosimy o wskazanie częstości korzystania przez chorych z populacji docelowej w Polsce ze wskazanych poniżej planowanych świadczeń (w przeliczeniu na jeden rok) w zależności od stopnia zaawansowania choroby* i 9. *Prosimy o wskazanie częstości korzystania przez chorych z populacji docelowej w Polsce ze wskazanych poniżej świadczeń nieplanowanych (w przeliczeniu na jeden rok) z uwagi na ryzyko zwiększenia symptomów choroby.* W tabeli poniżej przedstawiono roczną częstość świadczeń dla pacjentów nie stosujących amifamprydyny.

Tabela 15.
Roczna częstość wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji u chorych nie stosujących amifamprydyny

Świadczenie	Stopień zaawansowania choroby			
	Bezobjawowy	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Świadczenia planowane				
Wizyta u neurologa	1	2	4,5	5
Rehabilitacja	0	0	tak	tak
Hospitalizacja (IVig)	0	0	0	1
Świadczenia nieplanowane				
Wizyta u neurologa	0	0	0	2
Rehabilitacja	0	0	tak	tak
Hospitalizacja (IVig)	0	0	0	1,5
Ogółem				
Wizyta u neurologa	1	2	4,5	7
Rehabilitacja	0	0	tak	tak
Hospitalizacja (IVig)	0	0	0	2,5

W tabeli poniżej przedstawiono roczną częstość świadczeń dla pacjentów stosujących amifamprydynę.

Tabela 16.
Roczna częstość wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji u chorych stosujących amifamprydynę

Świadczenie	Stopień zaawansowania choroby			
	Bezobjawowy	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Świadczenia planowane				
Wizyta u neurologa	1	2	3	3
Rehabilitacja	0	0	0	tak
Hospitalizacja (IVig)	0	0	0	0
Świadczenia nieplanowane				
Wizyta u neurologa	0	0	0	2
Rehabilitacja	0	0	0	tak
Hospitalizacja (IVig)	0	0	0	0
Ogółem				
Wizyta u neurologa	1	2	3	5
Rehabilitacja	0	0	0	tak
Hospitalizacja (IVig)	0	0	0	0,25*

*w ramach badania ankietowego ekspert-klinicysta stwierdził, że nie widzi konieczności hospitalizacji pacjentów stosujących amifamprydynę. Jednakże, w odpowiedzi na dodatkowe pytania klinicysta wskazał, że mimo to nie więcej niż 10% chorych stosujących amifamprydynę stosuje dodatkowo IVig w ramach hospitalizacji w czasie zaostrzeń. W związku z tym, że w ramieniu BSC występuje ok. 2,5 hospitalizacji na rok, liczbę hospitalizacji na rok w ramieniu DAP wyznaczono jako 2,5x10%.

Częstość rehabilitacji przyjęto na podstawie publikacji *Naumes 2016* [25]: uwzględniono, że pacjenci odbywają 2 treningi w tygodniu. W analizie wrażliwości testowo także koszt rehabilitacji wyznaczony przy założeniu, alternatywnej liczby treningów.

Zdaniem eksperta klinicysty przeciętna długość hospitalizacji wynosi 10-20 dni. Zgodnie z Zarządzeniem NFZ 73/2017/DSOZ [48] liczba dni pobytu finansowanych w ramach ryczałtu za grupę A32F wynosi 29 dni. W związku z powyższym przyjęto, że płatnik publiczny ponosi pełny koszt grupy A32F.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość świadczeń ambulatoryjnych i hospitalizacji w przeliczeniu na cykl (miesięczny).

Tabela 17.
Częstość wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w przeliczeniu na cykl

Świadczenie	Stopień zaawansowania choroby			
	Bezobjawowy	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Pacjenci stosujący lek Firdapse®				

Świadczenie	Stopień zaawansowania choroby			
	Bezobjawowy	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Wizyta u neurologa	0,1	0,2	0,3	0,4
Rehabilitacja	0,0	0,0	0,0	8,7
Hospitalizacja	0,0	0,0	0,0	0,02
Pacjenci nie stosujący leku Firdapse®				
Wizyta u neurologa	0,1	0,2	0,4	0,6
Rehabilitacja	0,0	0,0	8,7	8,7
Hospitalizacja	0,0	0,0	0,0	0,2

W tabeli poniżej przedstawiono koszt ponoszony w związku ze świadczeniami ambulatoryjnymi i hospitalizacją pacjentów w różnych stopniach zaawansowania choroby w przeliczeniu na cykl:

Tabela 18.
Koszt wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w przeliczeniu na cykl (PLN)

Świadczenie	Stopień zaawansowania choroby			
	Bezobjawowy	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Pacjenci stosujący lek Firdapse®				
Wizyta u neurologa	2,75	5,50	8,25	13,75
Rehabilitacja	0,00	0,00	0,00	54,50
Hospitalizacja	0,00	0,00	0,00	67,60
Pacjenci nie stosujący leku Firdapse®				
Wizyta u neurologa	2,75	5,50	12,38	19,25
Rehabilitacja	0,00	0,00	54,50	54,50
Hospitalizacja	0,00	0,00	0,00	676,04

8.4. Koszty związane z wykonaniem programu lekowego

Amifamprydyna będzie stosowana w ramach programu lekowego. W związku z tym konieczne jest uwzględnienie kosztów związanych z wykonaniem poszczególnych programów lekowych: kosztu diagnostyki i monitorowania oraz kosztu podania leków.

Amifamprydyna jest dostępna w tabletkach, przy czym jedno opakowanie zawierające 100 tabletek 10 mg wystarczy pacjentowi zażywającemu maksymalną dawkę (60 mg) na ok. 17 dni. W związku z powyższym przyjęto, że wydanie leku pacjentowi będzie następować raz na miesiąc w trybie ambulatoryjnym.

Przyjęto, że monitorowanie w obu programach będzie rozliczane ryczałtem o wartości 1406,08 PLN zgodnym z *Zarządzeniem NFZ 114/2017/DGL* [45], odpowiadającym ryczałtowi za monitorowanie w programie lekowym B.67. W tabeli poniżej porównano zakres badań, wchodzących w skład proponowanego programu lekowego oraz programu lekowego B.67. Kolorem zielonym oznaczono, różnice w zakresie badań wymaganych przy kwalifikacji do programów lekowych, które świadczą o kosztach na korzyść programu dla amifamprydyny (tzn. badanie nie jest wymagane) a kolorem różowym różnice na korzyść programu B.67 (tzn. w projekcie uwzględniono dodatkowe badania).

Tabela 19.
Koszt wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w przeliczeniu na cykl (PLN)

Badanie	Program lekowy B.67	Program lekowy dla Amifamprydyny (maksymalny zakres badań przeprowadzanych u pacjentów z wywiadem LEMS krótszym niż 2 lata)
morfologia krwi z rozmazem	TAK	TAK
AIAT	TAK	TAK
AspAT	TAK	TAK
oznaczenie stężenia immunoglobulin w klasach IgG, IgM i IgA	TAK	NIE
proteinogram	TAK	NIE
EMG	TAK	TAK, ew. dodatni wynik potwierdzający rozpoznanie w przeszłości;
rezonans magnetyczny	TAK	TAK, ew. tomografia komputerowa
badanie płynu mózgowo-rdzeniowego	TAK	NIE
oznaczenie przeciwciał przeciwnowotworowych	TAK	NIE
oznaczenie przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4)	TAK	NIE
wzrokowe potencjały wywołane	TAK	NIE
oznaczenie przeciwciał anti-NMDA	TAK	NIE
konsultacja ginekologiczna u kobiet	TAK	TAK
inne badania w kierunku procesów nowotworowych	TAK	NIE
USG lub TK jamy brzusznej	NIE	TAK
oznaczenie przeciwciał anti-VGCC (lub dodatni wynik potwierdzający rozpoznanie w	NIE	TAK

Badanie	Program lekowy B.67	Program lekowy dla Amifamprydyny (maksymalny zakres badań przeprowadzanych u pacjentów z wywiadem LEMS krótszym niż 2 lata)
przeszłości)		
badanie EKG	NIE	TAK

Jak wynika z tabeli powyżej wiele badań w ramach obu programów lekowych powtarza się, jednak zdecydowanie więcej dodatkowych badań jest wymaganych w ramach kwalifikacji do programu B.67 (8 badań) niż do programu lekowego dla amifamprydyny (3 badania). Należy przy tym podkreślić, że zakres badań do programu lekowego dla amifamprydyny jest mniejszy w przypadku chorych z wywiadem objawów LEMS dłuższym niż 2 lata. Nie są wówczas wymagane m.in. USF lub TK jamy brzusznej, rezonans magnetyczny (ew. TK) śródpiersia i konsultacja ginekologiczna. Zakres badań w przeprowadzanych w kolejnych cyklach jest w obu programach ograniczony. Na tej podstawie można wnioskować, że monitorowanie będzie tańsze w programie lekowym dla amifamprydyny niż w programie B.67. Należy podkreślić, że program lekowy B.67. obejmuje wiele jednostek chorobowych, m.in. zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, miastenię, zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym i inne, w związku z czym monitorowanie w tym programie jest prawdopodobnie bardziej złożone i droższe niż w przypadku programu lekowego, który zostanie przyjęty dla amifamprydyny. W analizie przyjęto, że ryczałt za monitorowanie w programie dla amifamprydyny będzie równy ryczałtowi w programie B.67, co jak wynika z powyższej analizy jest założeniem konserwatywnym (ryczałt może być tańszy).

W tabeli poniżej przedstawiono łączny koszt w cyklu związany z wykonaniem programów lekowych:

Tabela 20.
Koszty związane z wykonaniem programów lekowych w przeliczeniu na cykl (PLN)

Świadczenie	Amifamprydyna
Podanie leku	108,16
Diagnostyka i monitorowanie	117,17
Razem	225,33

Ponadto w związku z zapisem *projektu Programu lekowego*, dotyczącym kwalifikacji do leczenia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w ramieniu DAP uwzględniono jednorazowo w pierwszym

cyklu koszt kwalifikacji do programu lekowego wynoszący 338 PLN, zgodny z *Zarządzeniem NFZ 114/2017/DGL* [45].

8.5. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Koszty różniących porównywane technologie (PLN) w ujęciu miesięcznym

Kategoria kosztowa	Wartość	Źródła
Koszt leków w ramieniu BSC	Tabela 11	<i>Dane refundacyjne NFZ</i> [26], Charakterystyki produktów leczniczych [8, 3, 6], <i>Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych</i> (w tym opis programu lekowego B.67) [27] Odpowiedzi eksperta klinicysty [18]
Koszt leków w ramieniu DAP w wersji z RSS	Tabela 12	<i>Projekt programu lekowego, Dane od Zamawiającego</i> [11]
Koszt leków w ramieniu DAP w wersji bez RSS	Tabela 13	<i>Projekt programu lekowego, Dane od Zamawiającego</i> [11]
Koszt świadczeń ambulatoryjnych i hospitalizacji	Tabela 18	<i>Informator o umowach</i> [16], Odpowiedzi eksperta klinicysty [18], <i>Naumes 2016</i> [25], <i>Zarządzenie NFZ 62/2017/DSOZ</i> [47], <i>Zarządzenie NFZ 130/2016/DSOZ</i> [46],
Koszty związane z wykonaniem programów lekowych	Tabela 20	<i>Zarządzenie NFZ 114/2017/DGL</i> [45]
Koszt kwalifikacji do <i>Programu lekowego</i>	338 PLN	<i>Zarządzenie NFZ 114/2017/DGL</i> [45]

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	40 lat	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	Miesiąc	Założenie

Parametr	Wartość	Źródło
Dawkowanie leków w ramieniu BSC	Tabela 9	Odpowiedzi eksperta klinicysty i charakterystyki produktów leczniczych [8, 3, 6]
Dawkowanie leków w ramieniu DAP	Tabela 10	Odpowiedzi eksperta klinicysty i charakterystyki produktów leczniczych [8, 3, 6, 5]
Cena leku Firdapse®	Tabela 7	Dane dostarczone przez Zamawiającego [11]
RSS	Tabela 7	Dane dostarczone przez Zamawiającego [11]
Parametry demograficzne (płeć, wiek, masa ciała)	Tabela 1	Oh 2016 [30], Mantegazza 2015 [22], Waga i nadwaga Polaków [44]
Występowanie SCLC	Tabela 1	Mantegazza 2015 [22],
Rozkład QMG w pierwszym cyklu	Tabela 1	Dane z rejestru LEMS dostarczone przez Zamawiającego [11]
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTMiT [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	AOTMiT [1]
Efekt zdrowotny DAP (zmiana wyniku QMG)	-2,33	Dane z rejestru LEMS dostarczone przez Zamawiającego [11]
Początkowa wartość QMG	7	Dane z rejestru LEMS dostarczone przez Zamawiającego [11]
Roczne tempo progresji wyniku QMG w ramieniu BSC	10%	Założenie modelu centralnego
Dane dotyczące przeżycia całkowitego w populacji generalnej	Rysunek 3	GUS [14]
Model przeżycia całkowitego chorych z CD-LEMS	Rozkład log-logistyczny	Maddison 2017 [21]
Jakość życia w modelu Markova	Tabela 4	Odpowiedzi eksperta klinicysty i Golicki 2017 [15]
Koszty różniące	Tabela 21	Dane refundacyjne NFZ [26], Charakterystyki produktów leczniczych [8, 3, 6], Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych (w tym opis programu lekowego B.67) [27], odpowiedzi eksperta klinicysty [18], Projekt programu lekowego [33], Dane od Zamawiającego [11], Informator o umowach [16], Naumes 2016 [25], Zarządzenie NFZ 62/2017/DSOZ [47], Zarządzenie NFZ 130/2016/DSOZ [46], Zarządzenie NFZ 114/2017/DGL [45]

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższych tabelach. W tabelach przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

Tabela 23.

Wyniki porównania DAP vs BSC w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS

Tabela 24.

Wyniki porównania DAP vs BSC w perspektywie wspólnej w wersji z RSS

Tabela 25.

Wyniki porównania DAP vs BSC w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez RSS

Tabela 26.

Wyniki porównania DAP vs BSC w perspektywie wspólnej w wersji bez RSS

W wyniku stosowania terapii DAP oraz BSC chorzy żyją 5,48 oraz 3,28 lat w pełnym zdrowiu. Średni koszt leczenia DAP ponoszony przez płatnika publicznego w wersji z RSS na leczenie jednego chorego w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED]. Koszt leczenia BSC wynosi [REDACTED]. Tym samym współczynnik ICUR w perspektywie płatnika publicznego przyjmuje wartość [REDACTED], co oznacza, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu technologii opcjonalnej technologią wnioskowaną wynosi [REDACTED]. Progowa cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanej technologii wynosi [REDACTED].

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej i wersji bez RSS jest analogiczne.

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		Testowanie stóp dyskonta zgodnie z <i>Wytycznymi AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i> [1]
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów			
Horyzont czasowy	Min	20	Zgodnie z <i>Wytycznymi AOTMiT</i> należy testować horyzont czasowy modelu. W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont długości połowy horyzontu czasowego z analizy podstawowej. W wariancie maksymalnym uwzględniono horyzont 45-letni, w którym odsetek żywych chorych osiąga 0%	Założenie
	Max	45		Założenie na podstawie danych GUS [14]
Wiek	Min	52	Testowano wartość z badania rejestracyjnego oraz z międzynarodowego rejestru chorych z LEMS	<i>Oh 2016</i> [30]
	Max	61,5		<i>Mantegazza 2015</i> [22]
Płeć (odsetek mężczyzn)	Min	30,9%	Testowano wartość z badania rejestracyjnego oraz z międzynarodowego rejestru chorych z LEMS	<i>Oh 2016</i> [30]
	Max	52,2%		<i>Mantegazza 2015</i> [22]
Masa ciała	Min	69,09	W wariancie maksymalnym przyjęto przeciętną wagę mężczyzn w wieku 51-60 lat natomiast w wariancie minimalnym przeciętną pożądaną wagę dla osób w wieku 51-60 lat.	Waga i nadwaga Polaków [44]
	Max	80,52		
Występowanie SCLC	Min	40%	Zgodnie z danymi z publikacji <i>Mantegazza 2015</i> odsetek nowozdiagnozowanych chorych z LEMS i SCLC znajduje się w przedziale 40%-70%	<i>Mantegazza 2015</i> [22]
	Max	70%		
Tempo progresji QMG	Min	0%	Testowano brak założenia o progresji	Założenie

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
w ramieniu BSC	Max	20%	(podejście konserwatywne), oraz założenie, że progresja następuje dwa razy szybciej niż w analizie podstawowej w celu zbadania wpływu parametru na wynik.	
Tempo progresji QMG w ramieniu DAP	Min	5%	Testowano założenie, że progresja w ramieniu DAP postępuje o połowę wolniej niż w ramieniu BSC oraz w takim samym tempie jak w ramieniu BSC.	Założenie
	Max	10%		
Efekt zdrowotny DAP	Min	1,77	Uwzględniono wielkość efektu zdrowotnego pomniejszonego (w wariancie minimalnym) i powiększonego (w wariancie maksymalnym) o wielkość odchylenia standardowego	Obliczenia własne na podstawie publikacji: <i>Oh 2009</i> [29], <i>Oh 2016</i> [30], <i>Sanders 2000</i> [37] i <i>Mantegazza 2015</i> [22]
	Max	2,89		
Koszt wizyty u neurologa	Min	31,42	Uwzględniono koszt świadczeń pomniejszony (w wariancie minimalnym) i powiększony (w wariancie maksymalnym) o wielkość odchylenia standardowego	<i>Informator o umowach NFZ</i> [16]
	Max	34,58		
Koszt rehabilitacji	min	5,75	Uwzględniono koszt świadczeń pomniejszony (w wariancie minimalnym) i powiększony (w wariancie maksymalnym) o wielkość odchylenia standardowego	<i>Informator o umowach NFZ</i> [16]
	max	6,78		
Odsetek plazmaferezy podczas hospitalizacji	alter	100%	Jedną z opcji leczniczych może być plazmafereza [18]. Ekspert-klinicysta nie wskazał stosowania plazmaferezy w polskiej praktyce klinicznej, w związku z czym tę technologię uwzględniono wyłącznie w analizie wrażliwości.	Założenie
Dawka pirydostygminy w LEMS	min	60	Przyjęto dawkę odpowiadającą zawartości jednej tabletki pirydostygminy.	<i>Charakterystyka produktu leczniczego Mestinon®</i> [6]
	max	180	Przyjęto dawkę odpowiadającą zawartości trzech tabletek pirydostygminy.	

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Dawka DAP w ciężkim stanie	alter	80	Uwzględniono największą dopuszczalną dawkę amifamprydyny	<i>Charakterystyka produktu leczniczego Firdapse® [6]</i>
Dawka DAP w łagodnym stanie	min	20	Uwzględniono najmniejszą stosowaną dawkę amifamprydyny	
	max	60	Uwzględniono taką samą dawkę amifamprydyny jak w stanie umiarkowanym	
Użyteczność	alter	LEMS Database 2016	Dane zawarte w modelu centralnym.	Uwzględniono użyteczności oszacowane na podstawie rejestru chorych z LEMS [2]
Model przeżycia w CD-LEMS	alter	Log-normalny	Testowano alternatywne rozkłady prawdopodobieństwa	Obliczenia własne na podstawie Maddison 2017 [21]
Model przeżycia w CD-LEMS	alter	Weibulla		
Model przeżycia w CD-LEMS	alter	Wykładniczy		
Model przeżycia w CD-LEMS	alter	Wartości ekstremalnych		
Podanie prednizonu	alter	TAK	Zgodnie z wytycznymi glikokortykosteroidy mogą być stosowane przez pacjentów z LEMS, jednak ich stosowanie w polskiej praktyce klinicznej nie zostało potwierdzone przez eksperta-klinicystę. W analizie wrażliwości uwzględniono, że pacjenci stosują dawkę 60 mg prednizonu na dobę w ramieniu BSC od stanu łagodnego natomiast w ramieniu DAP od stanu umiarkowanego. Dawka prednizonu jest zgodna z charakterystyką tego leku (patrz rozdział 17.1).	<i>Charakterystyka produktu leczniczego Encorton® [4]</i>

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Spontaniczna remisja	min	10%	Ze względu na brak specyficznych danych dla LEMS w analizie podstawowej nie uwzględniono możliwości wystąpienia spontanicznej remisji choroby. Jednakże w badaniach dotyczących miastonii, podobnej jednostki chorobowej stwierdzono występowanie spontanicznych długoterminowych remisji u ok. 10%-20% chorych [23]. W związku z powyższym w analizie wrażliwości testowano występowanie spontanicznych remisji z jednakową częstością.	<i>Meriggioli 2009 [23]</i>
Spontaniczna remisja	max	20%		
QMG w baseline	min	0,8	W analizie wrażliwości uwzględniono wartość z analizy podstawowej pomniejszoną (w wariancie minimalnym) lub powiększoną (w wariancie maksymalnym) o wielkość odchylenia standardowego.	<i>Mantegazza 2015 [22]</i>
QMG w baseline	max	14,4		
Szacowanie kosztów leków	alter	Na podstawie komunikatu DGL	W analizie wrażliwości uwzględniono koszty wynikające z przeciętnej wartości refundacji leków z okresu od stycznia do września 2018 r.).	26

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-
użyteczności oraz kosztów-konsekwencji zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 30.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania DAP vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS

Wariant	Wzrost	Ciężar ciała		Wiek	Liczba chorób współistniejących	Wartość parametrów wejściowych		Wartość parametrów wyjściowych		Wartość wskaźnika
		Waga	Indeks masy ciała			Parametr 1	Parametr 2	Parametr 3	Parametr 4	
Wariant bazowy	175	75	24,5	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost +10%	192,5	75	23,9	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost -10%	157,5	75	25,4	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost +5%	183,75	75	24,2	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost -5%	168,75	75	25,1	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost +20%	210	75	23,6	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost -20%	135	75	26,3	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost +15%	191,25	75	23,8	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost -15%	158,75	75	25,3	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost +8%	189	75	24,1	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost -8%	160,5	75	25,2	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost +3%	180,75	75	24,3	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost -3%	171,75	75	24,7	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost +12%	196,5	75	23,7	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost -12%	154,5	75	25,5	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost +7%	187,5	75	24,0	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost -7%	168,75	75	25,0	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost +4%	182,25	75	24,4	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost -4%	167,25	75	24,9	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost +6%	184,5	75	24,2	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost -6%	165,75	75	25,1	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost +9%	191,25	75	23,9	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost -9%	158,75	75	25,3	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost +1%	176,75	75	24,7	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost -1%	173,25	75	24,9	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost +11%	192,75	75	23,8	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost -11%	157,25	75	25,4	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost +5,5%	185,625	75	24,3	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Wzrost -5,5%	170,625	75	24,8	65	2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5

Lp.	Nazwa leku	Dane podstawowe		Koszt	Kategoria	Wzrost		Ciężar ciała		Wiek
		Wzrost	Waga			Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	
1	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	60
2	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	60
3	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	60
4	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	60
5	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	60
6	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	60
7	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	60
8	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	60
9	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	60
10	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	60
11	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	60
12	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	60

Lp.	Nazwa leku	Dane podstawowe		Koszt	Kategoria	Wzrost		Ciężar ciała		Wiek
		Wzrost	Waga			Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	
1	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
2	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
3	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
4	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
5	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
6	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
7	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
8	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
9	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
10	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
11	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
12	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
13	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
14	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
15	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
16	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
17	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
18	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
19	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65
20	Amifamprydyna	170	70	1000	1	170	70	170	70	65

Wariant	Koszt	Wzrost		Ciężar ciała	Ciepota ciała	Ciepota ciała		Ciepota ciała		Wzrost
		Wzrost	Wzrost			Ciepota ciała	Ciepota ciała	Ciepota ciała	Ciepota ciała	
Wariant 1	1000	170	170	70	37	37	37	37	170	1000
Wariant 2	1000	170	170	70	37	37	37	37	170	1000
Wariant 3	1000	170	170	70	37	37	37	37	170	1000
Wariant 4	1000	170	170	70	37	37	37	37	170	1000

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania DAP vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych w perspektywie wspólnej w wersji z RSS

Wariant	Koszt	Wzrost		Ciężar ciała	Ciepota ciała	Ciepota ciała		Ciepota ciała		Wzrost
		Wzrost	Wzrost			Ciepota ciała	Ciepota ciała	Ciepota ciała	Ciepota ciała	
Wariant 1	1000	170	170	70	37	37	37	37	170	1000
Wariant 2	1000	170	170	70	37	37	37	37	170	1000
Wariant 3	1000	170	170	70	37	37	37	37	170	1000
Wariant 4	1000	170	170	70	37	37	37	37	170	1000

Lp.	Nazwa leku	Dane podstawowe		Kod ATC	Kategoria	Cena		Wartość		Wzrost
		Wzrost	Waga			Netto	Brutto	Netto	Brutto	
1	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
2	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
3	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
4	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
5	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
6	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
7	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
8	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
9	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
10	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
11	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
12	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
13	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
14	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
15	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
16	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
17	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
18	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
19	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100
20	Amifamprydyna	1,70	70	N02BA01	1	100	100	100	100	100

Lp.	Nazwa leku	Dane kliniczne		Koszt	Skuteczność	Wzrost		Ciężar ciała		Wiek
		Wzrost	Waga			Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	
1	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	65
2	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	65
3	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	65
4	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	65
5	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	65
6	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	65
7	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	65
8	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	65
9	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	65
10	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	65

Tabela 32.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania DAP vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez RSS

Wariant	Wzrost	Ciężar ciała		Wiek	Liczba chorób współistniejących	Wartość parametrów wejściowych		Wartość parametrów wyjściowych		Wartość całkowita
		Wzrost	Waga			Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	
Wariant 1	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 2	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 3	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 4	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 5	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 6	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 7	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 8	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 9	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 10	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 11	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 12	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 13	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 14	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 15	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 16	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 17	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 18	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 19	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100
Wariant 20	170	70	70	65	2	100	100	100	100	100

Lp.	Nazwa leku	Cena		Koszt	Kategoria	Wzrost		Ciężar ciała		Wiek
		Netto	Brutto			Min.	Max.	Min.	Max.	
1	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18
2	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18
3	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18
4	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18
5	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18
6	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18
7	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18
8	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18
9	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18
10	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18
11	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18
12	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18
13	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18
14	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18
15	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	50	100	18

Lp.	Nazwa leku	Cena		Koszt	Kategoria	Wzrost		Ciężar ciała		Wiek
		Netto	Brutto			Min.	Max.	Min.	Max.	
1	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18
2	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18
3	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18
4	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18
5	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18
6	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18
7	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18
8	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18
9	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18
10	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18
11	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18
12	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18
13	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18
14	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18
15	Amifamprydyna	100	100	100	1	150	180	60	90	18

Lp.	Nazwa leku	Dane kliniczne		Koszt	Skuteczność	Wzrost		Ciężar ciała		Wiek
		Wzrost	Waga			Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	
1	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
2	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
3	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
4	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
5	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
6	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
7	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
8	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
9	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
10	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
11	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
12	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
13	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
14	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
15	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
16	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
17	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
18	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
19	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60
20	Amifamprydyna	170	70	1000	0.8	170	70	170	70	60

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry⁷:

- ⊗ **tempo progresji w ramieniu DAP,**
- ⊗ **użyteczność,**
- ⊗ **QMG w baseline,**
- ⊗ **Stopa dyskontowa.**

Parametry te powodują zmianę wyniku o ponad 150%. Należy jednak podkreślić, że służą one do zbadania skrajnych wartości ICUR, które charakteryzują się niskim ryzykiem wystąpienia.

Uwzględnienie progresji wyniku QMG w ramieniu DAP jest podejściem konserwatywnym. W sytuacji, gdy wynik QMG wzrasta pomimo stosowania DAP najprawdopodobniej w pewnym momencie doszłoby do przerwania leczenia. Oznacza to, że realny koszt w ramieniu interwencji byłby niższy. W modelu nie uwzględniono możliwości dyskontynuacji z powodu progresji QMG, co oznacza, że w tym scenariuszu uwzględniony został całkowity koszt amifamprydyny przy obniżonym wyniku QALY. Takie podejście jest konserwatywne jednak w rzeczywistości prawdopodobieństwo zajścia takiego zdarzenia jest bardzo małe.

W przypadku wyniku QMG w baseline wzrost ICUR zaobserwowano jedynie w wariancie minimalnym, natomiast wzrost QMG w baseline spowodował nieznaczną poprawę ICUR. Należy podkreślić, że najprawdopodobniej niewielu chorych rozpocznie leczenie z wynikiem QMG poniżej 1, dlatego ryzyko realizacji takiego scenariusza jest bardzo małe.

W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności określone przez Eksperta-Klinicystę, skorygowane za pomocą polskich wag z publikacji *Golicki 2017*. Ponieważ LEMS jest chorobą rzadką dostępność wysokiej jakości danych dotyczących jakości życia w tym problemie zdrowotnym jest ograniczona. Należy zatem przyjąć, że w analizie podstawowej zastosowano najlepsze dostępne dane.

⁷Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 10.1.

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu	Źródło danych
QMG w baseline	Trójkątny	Średnia: 7,6; Min 0,8; max 14,4	Obliczenia własne (patrz rozdział 11)
Efekt zdrowotny DAP	trójkątny	Średnia 2,33; Min 1,77 max 2,89	

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu trójkątnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz wartość minimalna i maksymalna. O wyborze rozkładu zdecydowała duża koncentracja wyników wokół wielkości średniej czego należy oczekiwać w rzeczywistym sposobie kształtowania się wartości tych zmiennych.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego AWW dla technologii wnioskowanej i BSC w wersji z RSS przedstawiono w poniższej tabeli.

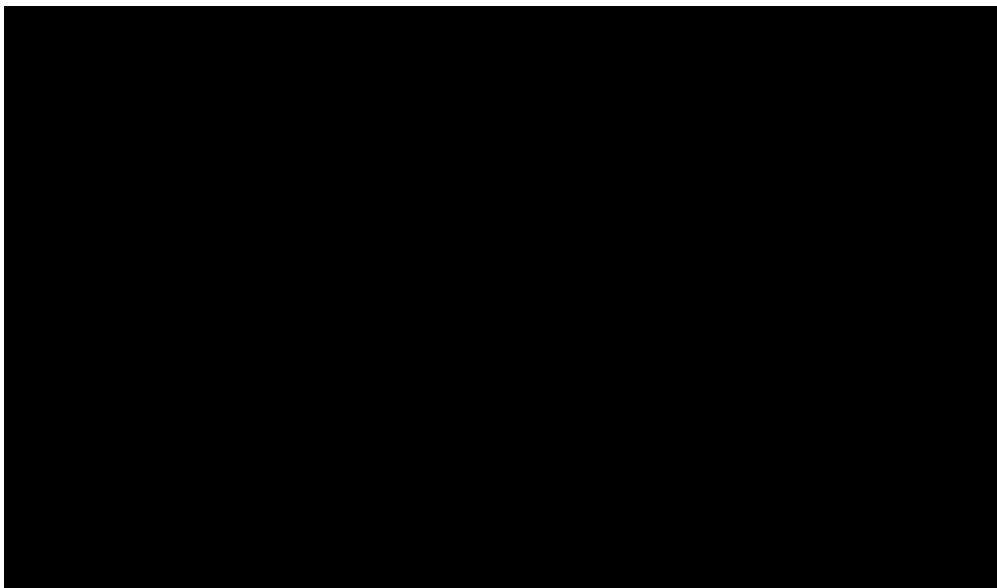
Tabela 35.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

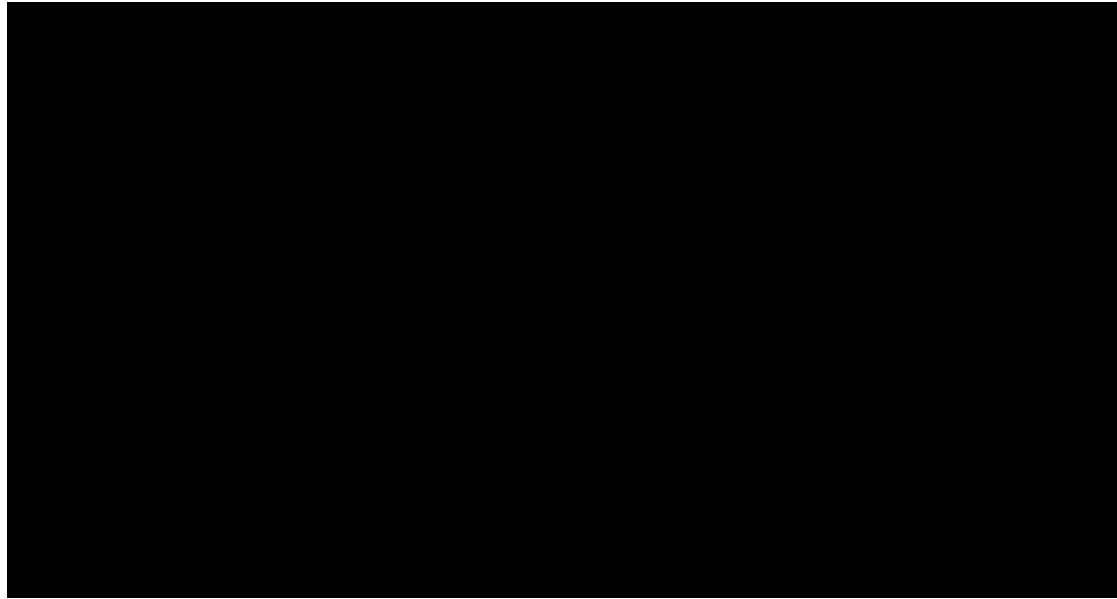
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania DAP vs BSC.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

Rysunek 5.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości



Rysunek 6.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 36.).

Tabela 36.
Wyniki walidacji wewnętrznej

Parametr	Testowana wartość	Wynik
Stopa dyskonta kosztów	Wprowadzono wartość 0 oraz 100%	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	Wprowadzono wartość 0 oraz 100%	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Horyzont czasowy (model CUA)	Wprowadzono wartości od 0 do 20	W przypadku wartości 0 model nie daje żadnych wyników, ze względu na dzielenie przez 0, w zakresie od 1 do 20 koszt stosowania technologii medycznych wzrasta z każdym dodatkowym rokiem horyzontu
Długość cyklu w modelu	Nie dotyczy	Nie przewidziano możliwości zmiany parametru
Liczba dni w roku	Nie dotyczy	Nie przewidziano możliwości zmiany parametru
Liczba tygodni w roku	Nie dotyczy	Nie przewidziano możliwości zmiany parametru
Cena Firdapse®	Testowano wartość 0	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu (dominujący)
Wiek	Testowano wartość 0 oraz 99 (maksymalny dopuszczalny wiek w modelu)	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu. Koszty całkowite maleją wraz z wiekiem.
Masa ciała	Testowano wartość 0 oraz 100	Wraz ze wzrostem masy ciała wzrasta koszt w ramieniu BSC, co wynika z dawkowania IVIg (w przeliczeniu na kg/m.c.).
Wynik QMG w baseline	Testowano wartość 0 oraz 39	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu, opłacalność DAP wzrasta wraz ze wzrostem QMG
Efekt zdrowotny firdapse	Testowano wartość -10 i 10	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu, gdy efekt zdrowotny jest dodatni (co oznacza obniżenie QMG) wówczas ICUR maleje, natomiast gdy wynik zdrowotny jest ujemny (QMG wzrasta w stosunku do BSC) wówczas ICUR wzrasta.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono dwa równania.

- ⊕ Liczba żywych z LEMS = liczba chorych z SCLC + Liczba chorych bez SCLC
- ⊕ Liczba żywych z LEMS + liczba żywych bez LEMS⁸ + liczba zmarłych = 1

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji należy porównać wyniki i założenia modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono nie odnaleziono analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym. W związku z powyższym nie można wykonać walidacji konwergencji.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej należy przeprowadzić ocenę zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Ponieważ w Analizie klinicznej nie odnaleziono badań długoterminowych dla oceny utrzymania się efektów zdrowotnych terapii Firdapse, walidacja ta nie była w tym zakresie możliwa do wykonania. Wykonano natomiast dodatkowy przegląd badań do oceny naturalnego przebiegu choroby w bazie Medline (wyszukiwarka PubMed). W tabeli poniżej przedstawiono zastosowaną w tym przeglądzie strategię.

Tabela 37.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny naturalnego przebiegu LEMS

⁸ W analizie podstawowej liczba żywych bez LEMS wynosi 0%

monitorowanie chorych w programie B.67. Jest to założenie konserwatywne ponieważ program lekowy B.67. obejmuje szereg jednostek chorobowych w związku z czym zakres wykonywanych badań będzie najprawdopodobniej szerszy.

Przyjęcie parametrów demograficznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badania rejestracyjnego *Oh 2016* oraz danych z międzynarodowego rejestru (publikacja *Mantegazza 2016*) związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu amifamprydyny zamiast BSC jest wyższy od obowiązującego obecnie progu opłacalności. Należy stwierdzić, że zastosowanie amifamprydyny zamiast BSC jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia i przeżycia skorygowanego o jakość. Wykazano ponadto, że całkowity koszt terapii amifamprydyny jest wyższy niż koszt terapii BSC, co wynika z różnic w kosztach jednostkowych terapii oraz dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji w przypadku chorych stosujących amifamprydynę.

Finansowanie amifamprydyny u chorych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu LEMS. LEMS jest chorobą rzadką, w której nie ma obecnie dostępnego skutecznego leczenia. Obecny standard postępowania opiera się na podawaniu pirydostygminy, leków immunosupresyjnych i w przypadku ciężkiego stanu: immunoglobulin dożylnych, które to leki nie dają zadowalających rezultatów. W badaniach klinicznych wykazano natomiast, że podanie amifamprydyny pozwoli na poprawę stanu sprawności chorych.

Lek Firdapse® posiada nadany przez EMA status leku sierocego oraz warunkową autoryzację uwzględniającą wyjątkowe okoliczności, wynikające z ultra-rzadkiego wskazania do stosowania. W związku z powyższym nie jest możliwe dostarczenie obszernych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W świetle nadania statusu leku sierocego wykazanie wyników ICUR poniżej progu opłacalności dowodzi wysokiej efektywności-kosztowej wnioskowanej terapii. Należy podkreślić, że w przypadku leków sierocych jest zasadne uznanie wyższego progu opłacalności, niż w przypadku leków na

wskazania charakteryzujące się wyższą zapadalnością. Wynika to z faktu, że niewielki popyt nie umożliwia sprzedaży leku w warunkach rynkowych po cenie wystarczającej na pokrycie kosztów związanych z badaniami i rozwojem. Przykładami refundowanych leków stosowanych w chorobach rzadkich, których ceny ICUR wielokrotnie przewyższa próg opłacalności są Elaprase[®], Myozyme[®] i Naglazyme[®].

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.6. W efekcie nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

Wykonano analizę progową, która wykazała, że, współczynnik ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Firdapse[®] jest niższa niż:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

dla porównania DAP vs BSC;

Ponadto przeprowadzono analizę uzasadnienia ceny, w której odniesiono się do statusu leku sierocego, kosztów badań i rozwoju oraz wartości ICUR innych leków stosowanych w chorobach rzadkich. Analizę uzasadnienia ceny przedstawiono w załączniku 17.1

17. Załączniki

17.1. Analiza uzasadnienia ceny

Lek Firdapse[®] posiada status leku sierociego (EU/3/05/278) nadany przez EMA, co podkreśla jego ważną rolę w leczeniu chronicznie upośledzającej choroby, która występuje nie częściej niż u 5 na 10 000 mieszkańców w Unii Europejskiej [39]. Sprzedaż leku została autoryzowana przy uwzględnieniu wyjątkowych okoliczności, wynikających z rzadkości występowania zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona. Oznacza to, że pomimo braku możliwości dostarczenia wszystkich standardowo wymaganych informacji dotyczących leku Firdapse[®], konieczne jest jego dopuszczenie do obrotu z przyczyn etycznych oraz z uwagi na wyjątkowo obiecujące, dotychczas opublikowane wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Należy zauważyć, że w przypadku leków sierocych spełnienie wymagań stawianych powszechnie występującym chorobom jest niemożliwe, ze względu na wysokie koszty badań i rozwoju oraz niedostępność wysokiej jakości danych klinicznych umożliwiających ocenę efektów zdrowotnych terapii. W świetle nadania statusu leku sierociego wskaźnik ICUR leku Firdapse[®] znajdujący się poniżej progu opłacalności mocno przemawia na korzyść refundacji tego leku. Przykładami obecnie refundowanych technologii medycznych stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich, których ICUR wielokrotnie przewyższa próg opłacalności są:

- ⊕ Elaprase[®] (Sulfataza iduronianu) stosowana w zespole Huntera (Mukopolisacharydozie II) [31],
- ⊕ Myozyme[®] (α-glukozydaza alfa) stosowana w chorobie Pompe'go [35],
- ⊕ Naglazyme[®] (galsufaza) stosowana w mukopolisacharydozie typu VI [34].

BioMarin Pharmaceutical Inc. z siedzibą w Novato, Kalifornia (Podmiot odpowiedzialny dla leku Firdapse[®]) jest globalną firmą biotechnologiczną, zajmującą się opracowywaniem i komercjalizacją innowacyjnych biofarmaceutyków wykorzystywanych w leczeniu poważnych, zagrażających życiu oraz rzadkich chorób i schorzeń. Misją firmy jest wprowadzanie na rynek nowych metod leczenia, które będą miały duże znaczenie w małej populacji chorych (głównie dzieci cierpiących z powodu ultra-rzadkich chorób). W przeciągu 17 lat działalności (od roku 1997), w ofercie firmy znalazło się pięć zatwierdzonych produktów [38].

Wnioskując z publikowanych raportów finansowych, firma przeznaczona duże nakłady na finansowanie obszaru badań i rozwoju technologii (R&D – ang. *research and development*), którego celem jest tworzenie skutecznych, bezpiecznych oraz wygodnych w użyciu technologii medycznych. Nakłady na finansowanie R&D w latach 2011-2016 r. przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Nakłady finansowe na R&D

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

17.2. Dawkowanie

Tabela 39.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Dawkowanie	Źródła
Firdapse	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.	<i>Charakterystyka produktu leczniczego Firdapse®</i> [5]
Pyridostigmine	<u>Powyżej 12 lat:</u> Doustnie, 30 mg do 180 mg kilka razy na dobę, w okresach, kiedy potrzebne jest uzyskanie możliwie największej siły fizycznej. Całkowita dawka dobową wynosi zwykle od 120 mg (2 tabletki) do 1200 mg (20 tabletek), choć może być konieczne stosowanie większych dawek, zgodnie ze schematem ustalania dawki.	<i>Charakterystyka produktu leczniczego Mestinon®</i> [6]
Prednizon	Przeciętnie stosowane dawki: Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.	<i>Charakterystyka produktu leczniczego Encorton®</i> [4]
Azatiopryna	Dorośli i dzieci. 1–3 mg/kg mc./d, po uzyskaniu odpowiedniego efektu	<i>Charakterystyka produktu leczniczego Azatioprine VIS®</i> [3]

Substancja	Dawkowanie	Źródła
	klinicznego dawkę można zmniejszyć do najmniejszej dawki skutecznej. Jeśli po 3 mies. leczenia nie następuje poprawa, należy rozważyć odstawienie leku. Dawka podtrzymująca od <1 mg/kg mc./d do 3 mg/kg mc./d.	
Immunoglobulin	1.1. Pierwsze podanie immunoglobulin w dawce całkowitej 1-2 g/kg m.c. we wlewie i.v. w ciągu 2-5 dni. 1.2. Kontynuacja leczenia w zależności od stanu neurologicznego wlewami w dawce 0,4 g m.c. - 2,0g/kg m.c. na cykl, podanej w ciągu 1-5 dni.	Program Lekowy: Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, B73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2) [27]
Methylprednisolonum	Dawka początkowa zależy od stopnia ciężkości leczonej choroby i wynosi zazwyczaj od 16 do 96 mg na dobę. Dawka podtrzymująca wynosi zwykle od 4 do 12 mg na dobę i jest podawana jednorazowo w godzinach porannych. W leczeniu długotrwałym może być właściwe stosowanie jednej dawki co drugi dzień. W leczeniu dzieci zaleca się stosowanie mniejszych dawek metyloprednizolonu.	Charakterystyka produktu leczniczego Metypred® [9]
Metotreksat	Zalecana dawka początkowa metotreksatu wynosi 7,5 mg raz w tygodniu, podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Dawkę metotreksatu należy stopniowo zwiększać, jednak nie należy przekraczać dawki 25 mg tygodniowo.	Charakterystyka produktu leczniczego Metex® [7]

17.3. Wycena kosztów różniących

17.3.1. Koszt substancji medycznych

Zgodnie z opinią eksperta-klinicysty w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu LEMS wykorzystywane są następujące technologie medyczne: pirydostygmina, leki immunosupresyjne oraz immunoglobuliny. W analizie podstawowej uwzględniono pirydostygminę, immunosupresanty (azatioprynę i metotreksat) oraz IVIg. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono, że chorzy mogą stosować glikokortykosteroidy (np. metyloprednizolon lub prednizon, które są refundowane w analizowanym wskazaniu [27]) i zalecane przez międzynarodowe wytyczne, ale nie ich stosowanie w polskiej praktyce klinicznej nie zostało potwierdzone przez eksperta-klinicystę [18].

Koszt substancji medycznych oszacowano na podstawie cen z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* ważonych poziomem refundacji leków z *danych refundacyjnych NFZ* [26] za okres od stycznia do września 2018 roku. Dane wybrane z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* znajdują się w dokumencie elektronicznym w arkuszu „obwieszczenie_1_listopada_2018”.

W tabeli poniżej przedstawiono jednostkowy koszt substancji w przeliczeniu na miligram. Należy podkreślić, że pirydostygmina nie jest refundowana w analizowanym wskazaniu. W poniższej tabeli w perspektywie płatnika publicznego przedstawiono koszt pirydostygminy we wskazaniach, w których jest ona refundowana jednak w analizie podstawowej uwzględniono, że cały koszt tego leku jest ponoszony przez pacjenta.

Tabela 40.
Jednostkowy koszt leków (PLN/mg)

Substancja	Koszt płatnika publicznego	Koszt świadczeniobiorcy	Koszt w perspektywie wspólnej
Koszt na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych			
Metyloprednizolon	0,0492	0,0333	0,0826
Prednizon	0,0448	0,0368	0,0817
Pirydostygmina	0,0110	0,0023	0,0133
Azatiopryna	0,0106	0,0014	0,0120
Metotreksat	2,7110	0,0470	2,7580
IVIg	0,1962	0,0000	0,1962
Koszt na podstawie danych refundacyjnych NFZ			
Metyloprednizolon	0,0496	0,0333	0,0829
Prednizon	0,0462	0,0368	0,0830
Pirydostygmina	0,0124	0,0023	0,0147
Azatiopryna	0,0106	0,0014	0,0120
Metotreksat	2,7129	0,0470	2,7599
IVIg	0,1606	0,0000	0,1606

17.3.2. Koszt punktu rozliczeniowego

Wycenę świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP), ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS), rehabilitacja lecznicza (RHB), dokonano na podstawie *Informatora o umowach* [16]. Z każdego oddziału NFZ wybrano trzech świadczeniodawców o największej sumarycznej kwocie zobowiązań i zapisano sumaryczną

liczbę kontraktu oraz kwotę kontraktu. Na tej podstawie wyznaczono średni koszt tych produktów oraz odchylenie standardowe kosztu tych produktów. Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach

Rodzaj umowy	Świadczenie	Sumaryczna liczba kontraktów	Sumaryczna kwota kontraktów (PLN)	Średnia cena produktu (PLN)	Odchylenie standardowe (PLN)
RHB	FIZJOTERAPIA AMBULATORYJNA	32 851 999,00	34 312 099,58	1,04	0,09
AOS	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE NEUROLOGII	471 941,00	4 191 224,62	8,88	0,44
SZP	n.d.	n.d.	n.d.	52	n.d.

Należy zaznaczyć, że od października 2017 obowiązują nowe stawki za świadczenia z rodzaju AOS i SZP, dlatego koszt punktu przedstawiony w tabeli powyżej nie został wykorzystany w analizie. W analizie uwzględniono wycenę świadczeń z rodzaju AOS i SZP w oparciu o aktualną wycenę tych świadczeń zgodną z Zarządzeniami Prezesa NFZ 73/2017/DSOZ 114/2017/DGL i 62/2017/DSOZ. Koszt tych świadczeń wycenionych w oparciu o *Informator o umowach* wykorzystano w analizie wrażliwości. W przypadku świadczeń z rodzaju RHB w analizie uwzględniono wycenę świadczeń na podstawie Informatora o umowach ponieważ stawki punktowe tych świadczeń nie zostały zaktualizowane.

17.3.3. Wizyta u neurologa

Przyjęto, że wizyty u neurologa są rozliczane jako *świadczenia specjalistyczne 1-go typu*. Wycenę przeprowadzono w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ nr 62/2017/DSOZ [47]. Wartość punktu w AOS oszacowano w rozdziale 17.3.1. Koszt świadczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 42.
Koszt wizyty u neurologa

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia od lipca 2017	Koszt świadczenia od października 2017	Odchylenie standardowe
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	31,70	33,00	1,58

17.3.4. Hospitalizacja

Nie istnieje dedykowana grupa JGP dla chorych z LEMS. Z odpowiedzi eksperta-klinicysty wynika, że hospitalizacja chorych z LEMS jest często powiązana z podaniem IVig. W związku z powyższym hospitalizację można także wycenić uwzględniając świadczenia: *leczenie przetoczeniami immunoglobulin oraz Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin.*

W tabeli poniżej przedstawiono koszt świadczenia zgodny z Zarządzeniem 73/2017/DSOZ.

Tabela 43.
Wycena świadczeń związanych z leczeniem przetoczeniami immunoglobulin w ramach hospitalizacji

Kod produktu	Nazwa produktu	Wartość punktowa	Uwagi	Źródło:
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	194,69	„- za każdy 1 gram immunoglobulin; - z wyłączeniem dzieci i dorosłych leczonych immunoglobulinami w ramach programów lekowych (zgodnie z kodami ICD-10 ujętymi w nazwie programu lekowego): Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci, Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych, Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych - nie dotyczy podania immunoglobuliny w stanach nagłych lub w stanach zagrożenia życia w schorzeniach neurologicznych osobom leczonym w ramach programów lekowych poza ośrodkiem realizującym program	2017_073_DSOZ_zal.3
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270,00		2017_073_DSOZ_zal.2

Zgodnie z wytycznymi *WIM 2014* [17] w przypadku zaostrzeń zaleca się stosowanie immunoglobulin w dawce 0,4/kg mc/ dzień przez kolejne 5 dni. Uwzględniając średnią masę ciała z modelu wyznaczono całkowity koszt podania IVig w ramach hospitalizacji w wyniku epizodu zaostrzenia.

Tabela 44.
Całkowity koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin w ramach hospitalizacji

Parametr	Wartość
Dawka (g/kg/dzień)	0,4
Masa ciała (kg)	75
Długość leczenia (dni)	5
Całkowita dawka IVig (g)	150
Koszt IViG (PLN)	29 130
Koszt hospitalizacji (PLN)	270
Koszt całkowity (PLN)	29 400

17.3.5. Rehabilitacja

Ze względu na brak danych dotyczących sposobu prowadzenia rehabilitacji chorych na LEMS wycenę rehabilitacji wykonano w oparciu o informacje dotyczące rehabilitacji chorych na miastenię. Uzasadnieniem tego podejścia jest fakt, że obie choroby charakteryzują się podobnymi objawami mięśniowymi [43].

Wycenę rehabilitacji oparto na danych z publikacji *Naumes 2016* [25], w której dokonano przeglądu badań dotyczących ćwiczeń fizycznych u chorych z miastenią. Ćwiczenia te są zalecane w celu poprawienia funkcjonalności organizmu i wzmocnienia mięśni. Rehabilitacja stosowana w badaniach polegała na kinezyterapii obejmującej trening siłowy, aerobiczny i trening równowagi. Wykonywane ćwiczenia obejmowały wspinanie się na palce, zmianę pozycji z siedzącej na stojącą, ćwiczenia z obciążeniem. Tygodniowa liczba treningów w badaniach znajdowała się w przedziale od 1 do 3.

Zabiegi kinezyterapii mogą być rozliczane zgodnie z katalogiem zabiegów fizjoterapeutycznych (patrz Zarządzenie 130/2016/DSOZ [46]) w ramach świadczenia *ćwiczenia czynne wolne i czynne z oporem* w warunkach ambulatoryjnych. Wartość punktu rozliczeniowego dla umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza oszacowano w rozdziale 17.3.1. Ponadto przyjęto, że pacjenci odbywają przeciętnie 2 treningi w tygodniu. W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednego cyklu rehabilitacji.

Tabela 45.
Koszt jednorazowego zabiegu kinezyterapii

Rodzaj zabiegu	Wartość punktowa w warunkach ambulatoryjnych	Koszt treningu (PLN)
Ćwiczenia czynne wolne i czynne z oporem*	6,00	6,27

17.3.6. Koszty związane z wykonaniem programów lekowych

W tabeli poniżej przedstawiono koszty świadczeń związanych z wykonaniem programów lekowych wycenione zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 114/2017/DGL* [45].

Tabela 46.
Koszty związane z wykonaniem programów lekowych

Kod produktu	Nazwa produktu	Wartość punktowa	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt świadczenia na cykl (PLN)
5.08.08.0000075	Diagnostyka w programie leczenia 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)**	1406,08	1 406,08	117,17
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	n.d.
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	n.d.
5.08.07.0000007	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultrazadkowych	338	338	n.d.

17.4. Wycena kosztów nieuwjętych w analizie podstawowej

17.4.1. Koszt plazmaferezy

Zgodnie z *Analizą problemu decyzyjnego* oprócz dożylnych immunoglobulin w leczeniu LEMS można stosować wymianę osocza [18]. W modelu uwzględniono możliwość rozliczenia plazmaferezy w trakcie hospitalizacji jednak przyjęto, że zabieg ten nie jest wykonywany. Ekspert-klinicysta nie wskazał plazmaferezy jako standardowego postępowania medycznego stosowanego w populacji docelowej. Nieuwzględnienie plazmaferezy jest konserwatywne, ponieważ obniża koszt świadczeń w ramieniu komparatora. Poniżej przedstawiono koszt zabiegu:

Zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 73/2017/DSOZ* [48] zabieg plazmaferezy jest wyceniony na 4 056 punktów rozliczeniowych. Koszt punktu rozliczeniowego dla umów w rodzaju leczenie szpitalne przedstawiono w rozdziale 17.3.1. W tabeli poniżej przedstawiono koszt plazmaferezy:

Tabela 47.
Koszt plazmaferezy

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt procedury (PLN)
5.52.01.0000938	Plazmafereza lecznicza z hospitalizacją	4 056	4 056

17.5. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** Dorośli chorzy z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS).
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.5.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 48.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 23.11.2017

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

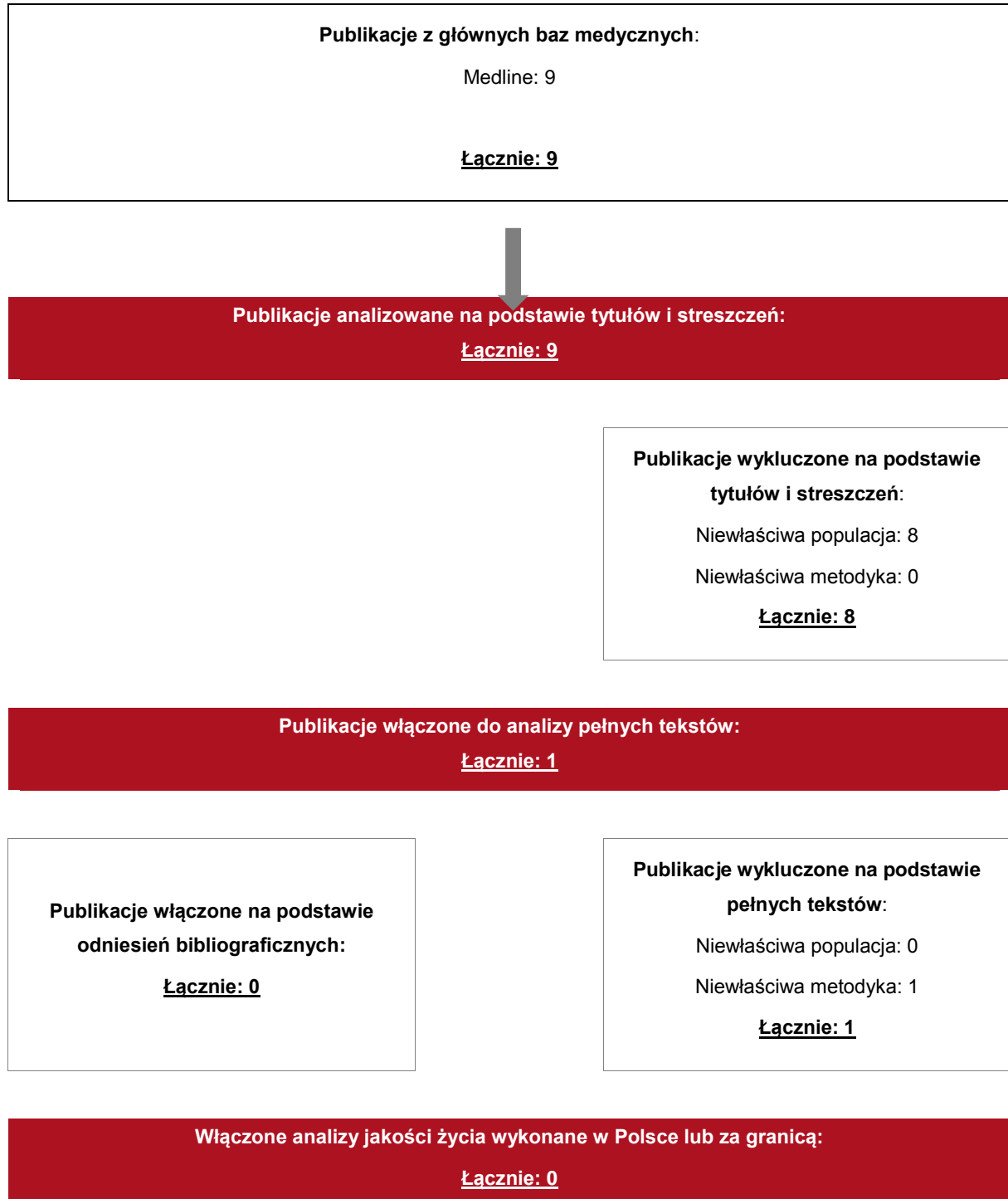
17.5.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [32], przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



17.5.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono 9 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji prezentującej wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.5.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnych publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.6. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** Dorośli chorzy z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS).;
- ⊗ **interwencja:** amifamprydyna;
- ⊗ **komparatory:** BSC (najlepsze leczenie wspomagające), tj.: glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon), leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat), IVIg, pirydostygmina;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.6.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 49.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

I			
I			
I			

Data ostatniego wyszukiwania: 23.11.2017

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 50.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

I		
I		
I		
I		

Data ostatniego wyszukiwania: 27.11.2017

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

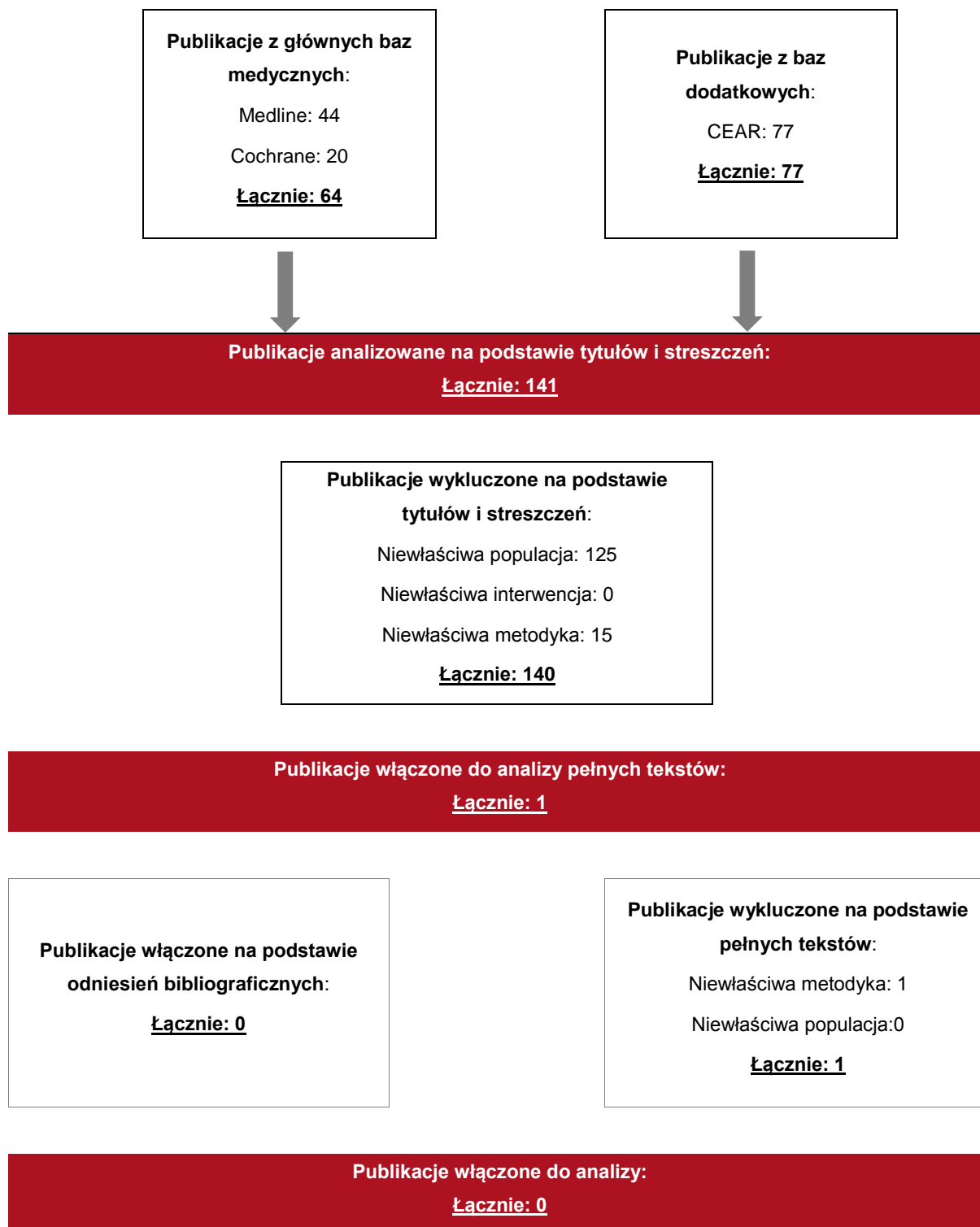
17.6.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.6.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [32], przedstawionym poniżej.

Rysunek 8.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.6.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 141 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 44 publikacje;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 20 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 77 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.6.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania amifamprydyny w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona.

Odstąpiono od wyszukiwania w szerszej populacji, ponieważ lek Firdapse® nie posiada innych wskazań rejestracyjnych. Lek Firdapse® jest lekiem sierocym i może być stosowany tylko w populacji wskazanej we wniosku.

17.7. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Firdapse® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [27]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań

terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją substancja może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Firdapse® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

Podstawą limitu w nowo utworzonej grupie limitowej będzie lek Firdapse®, 10 mg tabletki.

Art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* nie ma zastosowania ponieważ wnioskowana technologia medyczna nie jest odpowiednikiem żadnego leku.

17.8. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 51.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.6.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	TAK, rozdział 10.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	refundowanych technologii opcjonalnych;	
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.4.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d. W przeglądzie systematycznym (rozdział 17.5) nie odnaleziono badań do oceny jakości życia chorych na LEMS. Użyteczności przyjęto opierając się na danych eksperckich.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	świadczeniobiorcy	
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	<p>Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)</p>	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Parametry demograficzne.....	21
Tabela 2. Efekt zdrowotny DAP vs BSC	22
Tabela 3. Oszacowania parametrów funkcji przeżycia całkowitego	25
Tabela 4. Użyteczność określona przez klinicystę	26
Tabela 5. Zestawienie użyteczności w modelu	26
Tabela 6. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	28
Tabela 7. Charakterystyka cenowa leku Firdapse® (amifamprydyna)	29
Tabela 8. Zakres wskazań refundacyjnych technologii medycznych uwzględnionych w analizie	30
Tabela 9. Dawkowanie leków w ramieniu BSC uwzględnione w analizie	32
Tabela 10. Dawkowanie leków w ramieniu DAP uwzględnione w analizie	32
Tabela 11. Koszt leków w ramieniu BSC w przeliczeniu na cykl	33
Tabela 12. Koszt leków w ramieniu DAP w przeliczeniu na cykl w wersji z RSS.....	33
Tabela 13. Koszt leków w ramieniu DAP w przeliczeniu na cykl w wersji bez RSS.....	34
Tabela 14. Koszt jednostkowy świadczeń ambulatoryjnych i hospitalizacji	35
Tabela 15. Roczna częstość wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji u chorych nie stosujących amifamprydyny.....	35
Tabela 16. Roczna częstość wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji u chorych stosujących amifamprydynę	36
Tabela 17. Częstość wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w przeliczeniu na cykl	36
Tabela 18. Koszt wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w przeliczeniu na cykl (PLN).....	37
Tabela 19. Koszt wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w przeliczeniu na cykl (PLN).....	38

Tabela 20. Koszty związane z wykonaniem programów lekowych w przeliczeniu na cykl (PLN).....	39
Tabela 21. Koszty różniących porównywane technologie (PLN) w ujęciu miesięcznym.....	40
Tabela 22. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	40
Tabela 23. Wyniki porównania DAP vs BSC w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS	42
Tabela 24. Wyniki porównania DAP vs BSC w perspektywie wspólnej w wersji z RSS	42
Tabela 25. Wyniki porównania DAP vs BSC w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez RSS	42
Tabela 26. Wyniki porównania DAP vs BSC w perspektywie wspólnej w wersji bez RSS	43
Tabela 27. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną w wersji z RSS.....	44
Tabela 28. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną w wersji bez RSS.....	44
Tabela 29. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	46
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania DAP vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS.....	51
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania DAP vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych w perspektywie wspólnej w wersji z RSS	54
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania DAP vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez RSS.....	58

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania DAP vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych w perspektywie wspólnej w wersji bez RSS	61
Tabela 34. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	67
Tabela 35. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości	67
Tabela 36. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	70
Tabela 37. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny naturalnego przebiegu LEMS	71
Tabela 38. Nakłady finansowe na R&D	76
Tabela 39. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	76
Tabela 40. Jednostkowy koszt leków (PLN/mg).....	78
Tabela 41. Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach	79
Tabela 42. Koszt wizyty u neurologa	79
Tabela 43. Wycena świadczeń związanych z leczeniem przetoczeniami immunoglobulin w ramach hospitalizacji	80
Tabela 44. Całkowity koszt leczenia przetoczeniami immunoglobulin w ramach hospitalizacji.....	81
Tabela 45. Koszt jednorazowego zabiegu kinezyterapii	81
Tabela 46. Koszty związane z wykonaniem programów lekowych	82
Tabela 47. Koszt plazmaferezy	83
Tabela 48. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	84

Tabela 49. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	88
Tabela 50. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	88
Tabela 51. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	92

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	20
Rysunek 2. Wartość QMG w ramieniu DAP i BSC.....	22
Rysunek 3. Przeżycie całkowite w populacji generalnej.....	24
Rysunek 4. Przeżycie całkowite chorych na LEMS z obecnością choroby nowotworowej	25
Rysunek 5. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.....	68
Rysunek 6. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora	68
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	85
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	90

20. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. BioMarin Europe Limited. *Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) European Registry - Internal analysis (data on file)*. London; 2016 Feb.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine Vis® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Azathioprine_VIS_tab.pdf
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®, http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Firdapse®, <http://www.baza-lekow.com.pl/firdapse/>
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mestinon® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Mestinon_tab_dra.pdf
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex®, http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Metex_50mgml.pdf
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metotreksat-Ebewe® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metypred®, <http://leki.urpl.gov.pl/files/Metypred16tabl.pdf>
10. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx> (data dostępu: 09.05.2017 r.)
11. Dane dostarczone przez Zamawiającego
12. General guidelines for economic evaluations from the Pharmaceutical Benefits Board (LFNAR 2003:2), April 24, 2003, <http://www.tlv.se/Upload/English/Guidelines-for-economic-evaluations-LFNAR-2003-2.pdf>
13. Gilhus N., *Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome; Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy*, SAGE-Hindawi Access to Research Autoimmune Diseases, Volume 2011

14. Główny Urząd Statystyczny , <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2016-r-,2,11.html> (dostęp online: 4.12.2017)
15. Golicki D., Niewada M., *EQ-5D-5L Polish population norms*, Arch Med Sci 2017; 13, 1: 191–200
16. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu 12.04.2017)
17. Korsak J., Baranowski W., Jung A. i in., Wojskowy Instytut Medyczny (WIM): *Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych*, wydanie II, 2014
18. ██████████, Firdapse[®] (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona – *Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2017
19. ██████████ i in., Firdapse[®] (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona – *Analiza kliniczna*, MAHTA 2017
20. Maddison P, Lang B, Mills K, Newsom-Davis J. *Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Feb;70(2):212–7.
21. Maddison P., Gozzard P., Grainge M., i in., *Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, Neurology 2017, 88 (4): 1334-1339
22. Mantegazza R., Meisel A., i in., *The European LEMS Registry: Baseline Demographics and Treatment Approaches*, Neurol Ther (2015) 4:105–124
23. Meriggioli M., Sanders D., *Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity*, Lancet Neurol. 2009 May ; 8(5): 475–490
24. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
25. Naumes J, i in., *Exercise and Myasthenia Gravis: A Review of the Literature to Promote Safety, Engagement, and Functioning*, Naumes et al., Int J Neurorehabilitation Eng 2016, 3:3
26. NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń – wrzesień 2018), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 22.12.2018 r.)

-
27. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>
 28. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016; M.P.2018.1054
 29. Oh S., Claussen G., Hatanaka Y., i in., *3,4-diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind cross-over drug study in LEMS*, Muscle & Nerve 2009, 40(5):795-800
 30. Oh SJ, Shcherbakova N, Kostera-Pruszczyk A, Alsharabati M, Dimachkie M, Blanco JM, et al. *Amifampridine phosphate (Firdapse®) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS*. Muscle Nerve. 2016 May;53(5):717–25
 31. Opinia Rady Przejrzystości nr 278/2013 z dnia 23 września 2013 r. w sprawie uchYLENIA decyzji o objęciu refundacją leku Elaprased (idursulfase) we wskazaniu: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera)
 32. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 8.05.2017)
 33. Projekt programu lekowego leczenia dorosłych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona
 34. Rekomendacja nr 10/2016 z dnia 15 lutego 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Naglazyme (galsufasum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka o pojemności 5 ml zawierająca 5 mg galsufazy, w ramach programu lekowego „Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux-Lamu)(ICD-10 E 76.2)”
 35. Rekomendacja nr 8/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Myozyme (alglukozydaza alfa) w ramach programu lekowego: leczenie choroby Pompego ICD-10 E74.0
 36. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu
-

- leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 2.05.2017 r.)
37. Sanders D., Massey J., Sanders L., i in., *A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, American Academy of Neurology 2000, 54(3): 603-607.
 38. Strona internetowa BioMarin Pharmaceuticals Inc: <http://investors.biomin.com/annual-reports> (dostęp 09.05.2017)
 39. Strona internetowa European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001032/human_med_001298.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (dostęp 09.05.2017)
 40. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 41. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 42. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 43. Wirtz P, Sotodeh M, Nijhuis M i in., *Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert–Eaton myasthenic syndrome*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:766–768
 44. WYNIKI BADAŃ ANKIETOWYCH NA TEMAT: WAGA I NADWAGA POLAKÓW ankieta z udziałem ankieterów wywiady bezpośrednie, Estymator, wrzesień 2006
 45. Zarządzenie Nr 114/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 46. Zarządzenie Nr 130/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką

-
47. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 48. Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
-