



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
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 r.

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

12 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; |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Wnioski końcowe |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ocena kosztów |

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko 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 | 5 |
| Streszczenie | 6 |
| 1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia..... | 10 |
| 2. Analiza wpływu na budżet | 10 |
| 2.1. Metodyka analizy | 10 |
| 2.2. Horyzont czasowy | 11 |
| 2.3. Perspektywa | 12 |
| 2.4. Scenariusze porównywane | 12 |
| 2.5. Populacja..... | 14 |
| 2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana | 14 |
| 2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku..... | 16 |
| 2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana..... | 16 |
| 2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją..... | 16 |
| 2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją | 18 |
| 2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach | 18 |
| 2.6. Analiza kosztów | 19 |
| 2.6.1. Koszt leków | 21 |
| 2.6.2. Koszt świadczeń ambulatoryjnych i hospitalizacji | 26 |
| 2.6.3. Koszty związane z wykonaniem programu lekowego | 29 |
| 2.6.4. Podsumowanie kosztów | 30 |
| 2.7. Podsumowanie danych wejściowych | 31 |
| 2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy | 32 |
| 2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe | 33 |

| | |
|---|-----------|
| 2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe..... | 33 |
| 3. Analiza wrażliwości | 38 |
| 4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń..... | 49 |
| 5. Aspekty etyczne i społeczne | 49 |
| 6. Założenia i ograniczenia | 51 |
| 7. Podsumowanie i wnioski końcowe | 51 |
| 8. Załączniki | 53 |
| 8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej..... | 53 |
| 8.2. Projekt Programu lekowego | 54 |
| 8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 56 |
| 8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej | 58 |
| 8.5. Wyniki badania ankietowego   | 60 |
| 9. Spis tabel | 65 |
| 10. Spis rysunków | 67 |
| 11. Bibliografia..... | 68 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|----------|--|
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce |
| BSC | ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające |
| CD-LEMS | ang. <i>LEMS with Cancer Detected</i> – LEMS paranowotworowy/paraneoplastyczny |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| DAP | fosforan 3,4-diaminopirydyny / 3,4-diaminopirydyna |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| DAP | fosforan 3,4-diaminopirydyny / 3,4-diaminopirydyna |
| ENG | badanie elektroneurograficzne |
| IgG | ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina G |
| IVIg | immunoglobuliny podawane dożylnie |
| LEMS | ang. <i>Lambert-Eaton myasthenicsyndrome</i> – zespół miasteniczny Lamberta-Eatona |
| NCD-LEMS | ang. <i>LEMS with No Carcinoma Detected</i> – LEMS nieparanowotworowy |
| OS | ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego |
| RSS | ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka |
| SCLC | ang. <i>small-cell lung cancer</i> – drobno komórkowy rak płuca |
| WHO | ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia |

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Firdapse® (amifamprydyna¹) w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (LEMS).

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy z rozpoznaniem LEMS. Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (zespół miastenopodobny, z osłabieniem mięśniowym kończyn i oszczędzeniem mięśni gałkoruchowych i opuszkowych) to bardzo rzadka choroba autoimmunologiczna wywołana przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko zależnym od napięcia kanałom wapniowym w błonie presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badań epidemiologicznych i obserwacyjnych oraz stanowiska eksperta klinicznego.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której amifamprydyna nie jest refundowana z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu LEMS stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której amifamprydyna stosowana w leczeniu LEMS będzie finansowana ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu świadczeń

¹ DAP, fosforan 3,4-diaminopirydyny

ambulatoryjnych (wizyty u neurologa, rehabilitacja lecznicza), kosztu hospitalizacji oraz kosztu związanego z wykonaniem programu lekowego (kosztu podania leku w programie lekowym, kosztu diagnostyki w programie lekowym).

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

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2 letni horyzont czasowy, rozpoczynający się we wrześniu 2018 r. Okres od września 2018 roku do sierpnia 2019 roku w dalszej części opracowania określano jako 1 rok refundacji, okres od września 2019 do sierpnia 2020 roku w dalszej części opracowania określano jako 2 rok refundacji. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 49 (38; 96) chorych w 1 roku refundacji oraz 67(57; 115) chorych w 2 roku refundacji. Prognozowana łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi natomiast 19 (15; 37) chorych w 1 roku refundacji oraz 26 (22; 45) chorych w 2 roku refundacji.

Wydatki inkrementalne

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych amifamprydyny nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

Łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] w 1 roku refundacji i o [REDACTED] w 2 roku refundacji.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z ceną leku Firdapse® wyniosą w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

█ w 1 roku refundacji i █ w 2 roku refundacji.

W przypadku braku uwzględnienia RSS łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) █ w 1 roku refundacji i █ w 2 roku refundacji.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z ceną leku Firdapse® wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) █ w 1 roku refundacji i o █ w 2 roku refundacji..

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Amifamprydyna od 2002 roku posiada status leku sierociego i jest uznawana za jedyny lek nakierowany na leczenie chorych z LEMS. Amifamprydyna stosowana jest na świecie z powodzeniem od wielu lat, posiada udowodnioną skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa. Wszelkie pozostałe terapie stosowane w LEMS zalicza się powszechnie jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Firdapse® (amifamprydyna) stosowanego w leczeniu LEMS do *Wykazu leków refundowanych* w ramach nowego programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych z LEMS. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy BSC teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Firdapse®. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii amifamprydyną skorzysta prawdopodobnie około 19 chorych, w drugim roku refundacji około 26 chorych.

Finansowanie leku Firdapse® będzie się wiązało ze wzrostem wydatków po stronie płatnika publicznego. Wzrost wydatków wynikać będzie z nieznacznie wyższych kosztów terapii lekiem Firdapse® względem komparatora. Z uwagi na liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia wydatki te nie są znaczące dla budżetu NFZ.

W konsekwencji finansowanie leku Firdapse® zapewni chorym z LEMS dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. **Analiza skuteczności amifamprydyny względem BSC wykazała znamienne przewagę DAP dla**

kluczowych efektów zdrowotnych. Co więcej uzupełniające dane na temat skuteczności leku jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania DAP w dłuższym (kilkumiesięcznym) horyzoncie czasowym. Analiza profilu bezpieczeństwa amifamprydyny nie wykazała, różnic w częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych względem BSC, a zdarzenia niepożądane raportowano u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania DAP i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa amifamprydyny jest korzystny.

Uwzględniając wszystkie powyższe informacje stwierdzono, iż objęcie refundacją i stosowanie leku Firdapse® (amifamprydyna) w praktyce klinicznej jest uzasadnione i należy uznać go za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii LEMS.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Firdapse® (amifamprydyna²). Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Firdapse® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o 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 (*Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań*), Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*Wytyczne AOTMiT*) oraz Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [1, 21, 25].
2. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie opinii eksperta klinicznego (załącznik, rozdział 8.5.) oraz odnalezionych danych

² DAP, fosforan 3,4-diaminopirydyny

epidemiologicznych (*Szczeklik 2012 [23]*, *Aneks do analiz weryfikacyjnych [2]*, strona internetowa Medscape [22]).

3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od września 2018 roku.
4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (BSC).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
9. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz

co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych[1, 21].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2018 do sierpnia 2020 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest brak alternatywnej technologii refundowanej nakierowanej na leczenie chorych z LEMS (obecnie stosowane terapie zalicza się powszechnie jako najlepsze leczenie wspomagające), w związku z czym lek Firdapse® powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku. Dodatkowo uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach *Programu lekowego*, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny, a populacja chorych jest niewielka.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji* [24], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny³)
- ⊕ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [21].

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz*

³Zgodnie 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 [24]

wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [20]).

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu LEMS w ramach programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

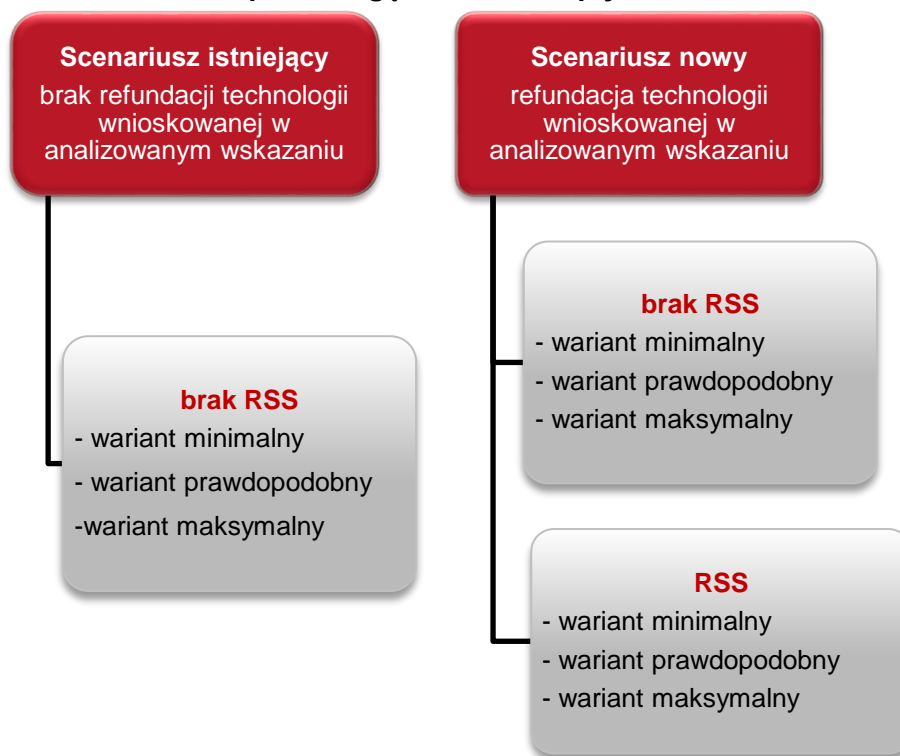
Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*) dotyczących zwrotu określonej kwoty od każdego zrefundowanego opakowania Firdapse®.

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Firdapse®*, amifamprydyna wskazana jest w leczeniu [7] dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS). Populację w pierwszym roku horyzontu czasowego oszacowano biorąc pod uwagę chorobowość LEMS w Polsce, natomiast w drugim roku horyzontu czasowego powiększono tę liczbę o zachorowalność na LEMS.

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie opinii eksperta klinicznego (załącznik, rozdział 8.5.) oraz danych epidemiologicznych (*Szczeklik 2012* [23], *Aneks do analiz weryfikacyjnych* [2], strona internetowa Medscape [22]).

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona jest chorobą występującą bardzo rzadko. Zgodnie z *Aneksem do analiz weryfikacyjnych* [2] szacuje się, że częstość występowania wynosi 1 przypadek na milion osób w populacji. Biorąc pod uwagę aktualną liczbę ludności w Polsce (dane Głównego Urzędu Statystycznego za rok 2016 [10]), tj. 38 433 000 osób, liczba chorych z LEMS wynosić może 38-39. Na podstawie innych źródeł (strona internetowa Medscape [22]) szacuje się, że częstość występowania waha się nawet w granicach od 2,5 do 10 przypadków na milion osób w populacji i ocenia się że w Europie jest około 1 250 – 5 000 chorych, natomiast w Stanach Zjednoczonych około 1 200-3 100 chorych [22]. Jednak biorąc pod uwagę badanie ankietowe wyżej wskazana częstość występowania LEMS (2,5-10/mln) wydaje się być zawyżona i nie odpowiada sytuacji w Polsce. Warto podkreślić, iż w przypadku choroby rzadkiej, szacowanie liczebności populacji na podstawie danych epidemiologicznych, może nie odzwierciedlać realnej liczby chorych. Dlatego też przyjęto, iż najbardziej wiarygodne dane epidemiologiczne dla Polski powinny opierać się na opinii eksperta klinicznego, zajmującego się leczeniem tej grupy populacyjnej.

Wyniki badania ankietowego wskazują, iż obecnie większość rozpoznanych chorych na NCD-LEMS (22 zdiagnozowanych chorych) stanowią przypadki z chorobą o umiarkowanym nasileniu objawów (12/22 chorych), a chorobę bezobjawową stwierdza się u 3/22 rozpoznanych chorych. Pozostali chorzy mają objawy o łagodnym lub ciężkim nasileniu (odpowiednio 2 i 5 chorych). Ograniczone dane nie pozwalają na oszacowanie liczby chorych

z CD-LEMS ogółem oraz w zależności od nasilenia objawów. Biorąc pod uwagę, iż około 50-60% chorych z LEMS stanowią chorzy z postacią paranowotworową (w kalkulacjach uwzględniono średnio 55% chorych) [23, 15], przyjęto, iż liczba chorych zdiagnozowanych z LEMS jest równa 49 i odpowiada to liczbie chorych jaką uwzględniono w pierwszym roku horyzontu czasowego analizy w wariacie prawdopodobnym.

Zachorowalność na LEMS jest około 1,4-krotnie mniejsza niż zachorowalność na miastenię. Niska chorobowość względem zachorowalności jest odzwierciedleniem małej przeżywalności chorych z LEMS o etiologii paranowotworowej [9]. Natomiast wyniki uzyskane na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego (zaprezentowanego w załączniku – rozdział 8.5), wskazują, iż szacunkowa zapadalność na LEMS wynosi około 0,48 na milion osób. Biorąc pod uwagę aktualną liczbę ludności w Polsce (dane Głównego Urzędu Statystycznego za rok 2016 [10]), tj. 38 433 000 osób, LEMS powinien być rozpoznawany u około 18-19 osób rocznie.

W związku z powyższym w drugim roku horyzontu czasowego analizy uwzględniono, iż liczebność populacji wzrośnie o ok. 18 chorych. Niemniej jednak przy uwzględnieniu stosunkowo krótkiego czasu przeżycia chorych z SCLC (17-24 miesięcy), można przypuszczać, że liczebność populacji docelowej w 2 roku horyzontu czasowego może być mniejsza. Zatem opisane powyżej podejście jest konserwatywne.

W wariacie minimalnym oszacowania populacji uwzględniono częstość występowania 1/mln, a w wariacie maksymalnym 2,5/mln osób (*Aneks do analiz weryfikacyjnych* [2], strona internetowa Medscape [22]).

Całkowitą liczbę chorych (w kolejnych latach horyzontu czasowego oraz w wariantach prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym), u których technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana

| Wariant | 1 rok | 2 rok |
|--|-------|-------|
| Populacja docelowa łącznie | | |
| Minimalny | 38 | 57 |
| Prawdopodobny | 49 | 67 |
| Maksymalny | 96 | 115 |
| Populacja docelowa z postacią bez nowotworu | | |
| Minimalny | 17 | 26 |
| Prawdopodobny | 22 | 30 |

| Wariant | 1 rok | 2 rok |
|---|-------|-------|
| Maksymalny | 43 | 52 |
| Populacja docelowa z postacią paranowotworową | | |
| Minimalny | 21 | 31 |
| Prawdopodobny | 27 | 37 |
| Maksymalny | 53 | 63 |

Obecnie we wskazanej powyżej populacji wszyscy chorzy stosują leczenie przy pomocy BSC (scenariusz istniejący).

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie pokrywa się z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Firdapse®*, a więc jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana [7]. Wielkość tej populacji przedstawiono powyżej (rozdział 2.5.1., Tabela 1).

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie amifamprydyna nie jest w Polsce refundowana.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

2.5.4.1. Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie wyników badania ankietowego (rozdział 8.5).

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Według opinii eksperta klinicznego, amifamprydynę stosować będzie około 50% chorych z NCD-LEMS oraz około 30% chorych z CD-LEMS. Biorąc pod uwagę wskazane powyżej odsetki chorych oraz liczebność populacji docelowej przedstawioną w tabeli (Tabela 1.) wyznaczono liczbę chorych, którzy stosować będą wnioskowaną technologię. W tabelach poniżej zestawiono szacowane liczby chorych.

Tabela 2.
Oszacowanie wielkości populacji docelowej leczonej przy pomocy amifamprydyny w scenariuszu nowym

| Wariant | 1 rok analizy | 2 rok analizy |
|-----------------------------|---------------|---------------|
| Chorzy z NCD-LEMS | | |
| Minimalny | 9 | 13 |
| Prawdopodobny | 11 | 15 |
| Maksymalny | 22 | 26 |
| Chorzy z CD-LEMS | | |
| Minimalny | 6 | 9 |
| Prawdopodobny | 8 | 11 |
| Maksymalny | 16 | 19 |
| Chorzy z LEMS ogółem | | |
| Minimalny | 15 | 22 |
| Prawdopodobny | 19 | 26 |
| Maksymalny | 37 | 45 |

Tabela 3.
Oszacowanie wielkości populacji docelowej leczonej przy pomocy BSC w scenariuszu nowym

| Wariant | 1 rok analizy | 2 rok analizy |
|-----------------------------|---------------|---------------|
| Chorzy z NCD-LEMS | | |
| Minimalny | 9 | 13 |
| Prawdopodobny | 11 | 15 |
| Maksymalny | 22 | 26 |
| Chorzy z CD-LEMS | | |
| Minimalny | 15 | 22 |
| Prawdopodobny | 19 | 26 |
| Maksymalny | 37 | 44 |
| Chorzy z LEMS ogółem | | |
| Minimalny | 23 | 35 |
| Prawdopodobny | 30 | 41 |
| Maksymalny | 59 | 70 |

Wielkość dostaw amifamprydyny (Firdapse®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.4.).

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji amifamprydyny, lek ten nie będzie stosowany.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

Tabela 4.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

| Populacja | Oszacowanie rocznej liczebności populacji | Podstawa prawna |
|--|--|---------------------------|
| Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana | 49 | art. 1 ust. 1pkt 1 lit.a |
| Populacja docelowa, wskazana we wniosku | I rok refundacji: wariant prawdopodobny: 49 (min: 38, max: 96) II rok refundacji: wariant prawdopodobny: 67 (min: 57, max: 115) | art. 1 ust. 1pkt 1 lit. b |
| Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana | 0 | art. 1 ust. 1pkt 1 lit. c |
| Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją | I rok refundacji: wariant prawdopodobny: 19 (min: 15, max: 37) II rok refundacji: wariant prawdopodobny: 26 (min: 22, max: 45) | art. 1 ust. 1pkt 2 |
| Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją | 0 | art. 1 ust. 1pkt 4 |

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [12]. W niniejszej analizie przedstawiono skrócony opis kosztów. Pełen opis dostępny jest w dokumencie *Analizy ekonomicznej*, który stanowi integralną część całego raportu.

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe z udziałem eksperta klinicznego¹ zajmującego się leczeniem chorych z LEMS.

Na podstawie uzyskanych odpowiedzi od eksperta klinicznego z dziedziny neurologii można stwierdzić, iż aktualnie chorzy z LEMS otrzymują następujące leczenie:

Chorzy z obecnością choroby nowotworowej (CD-LEMS):

- ⊗ **leczenie choroby nowotworowej** – wszyscy chorzy;
- ⊗ **pirydostygmina** – objawy o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

Chorzy bez obecności choroby nowotworowej (NCD-LEMS) – leczenie stosuje się u wszystkich chorych z wyjątkiem bezobjawowej postaci choroby:

- ⊗ **pirydostygmina**;
- ⊗ **leczenie immunosupresyjne** – intensywność dawkowania zwiększa się wraz z nasileniem objawów choroby;
- ⊗ **IVIg** – chorzy z ciężką postacią choroby z koniecznością hospitalizacji.

Leczenie określone powyżej (poza tym obejmującym leczenie choroby nowotworowej) wchodzi w skład terapii BSC. Jak wskazują wyniki ankiety eksperckiej, pirydostygmina uznawana jest za lek o ograniczonej skuteczności u chorych z LEMS. Natomiast przy wydaniu pozytywnej rekomendacji i objęciu finansowania amifamprydyny, lek Firdapse® zastąpi pirydostygminę¹ oraz częściowo leczenie immunosupresyjne i będzie stosowany u około 50% chorych z NCD-LEMS oraz u około 30% chorych z CD-LEMS. W sytuacji, gdy stosowana będzie amifamprydyna, u chorych z łagodnym nasileniem objawów nie będzie konieczne podawanie leków immunosupresyjnych, a wdrożenie małych dawek tych leków rozpocznie się dopiero przy umiarkowanym nasileniu objawów.

W przedstawionej ankiecie ekspert kliniczny nie wskazuje, aby w populacji docelowej stosowane były glikokortykosteroidy oraz plazmafereza.

W analizie uwzględniono całkowite koszty różniące, które zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie w obu uwzględnianych perspektywach (perspektywy płatnika publicznego i wspólna) uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ 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.

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 5.) wskazano poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 5.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

| Kategoria kosztowa | Uzasadnienie kwalifikacji |
|---|--|
| Koszt przepisania i podania leków dostępnych na receptę | Technologie medyczne dostępne na receptę (pirydostygmina, azatiopryna, metotreksat) mogą być przepisywane w ramach wizyt ambulatoryjnych, które pacjent będzie regularnie odbywać. Chory może przyjmować 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 odbywać się także monitorowanie leczenia. |

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie odpowiedzi udzielonych przez eksperta-klinicystę

(rozdział 8.5), odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych [4, 5, 6], opisu Programu lekowego B.67. [20] (*Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych*), projektu nowego Programu lekowego (dla leczenia LEMS amifamprydyną) [8.2] oraz publikacji dotyczących problemu zdrowotnego [17].

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* [27, 28, 29,20]. Cenę jednostkową amifamprydyny uzyskano od Zamawiającego [8].

2.6.1. Koszt leków

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

- ⊗ Amifamprydyna
- ⊗ Pirydostygmina
- ⊗ Leki immunosupresyjne (uwzględniono azatiopryne i metotreksat [14])
- ⊗ 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* [20] 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 6.
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: <i>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPLi</i> wydawana chorym za odpłatnością ryczałtową.</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> |

| Technologie refundowane | Technologie nierefundowane |
|--|----------------------------|
| <p style="text-align: center;">Metotreksat</p> <p>Zgodnie z <i>Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych</i> azatiopryna jest refundowana w pozarejestacyjnym wskazaniu: <i>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPLi</i> wydawana chorym za odpłatnością ryczałtową.</p> | |
| <p style="text-align: center;">Prednizon</p> <p>Zgodnie z <i>Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych</i> prednizon jest refundowany w pozarejestacyjnym wskazaniu: <i>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPLi</i> wydawana chorym za odpłatnością ryczałtową.</p> | |
| <p style="text-align: center;">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> | |

2.6.1.1. 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 wchodzi 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 *Analizy ekonomicznej* [12] 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. 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 miastenii lub przeciętnym dawkowaniu z ich charakterystyk leczniczych. W tabelach poniżej przedstawiono schematy dawkowania w ramieniu BSC oraz w ramieniu DAP:

Tabela 7.
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 | | 0 | 0 | 0 | 2 g/kg/miesiąc |

*azatiopryna

**metotreksat

Tabela 8.
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 |

| Stopień zaawansowania choroby | | Bezobjawowy | Łagodny | Umiarkowany | Ciężki |
|---------------------------------------|-----|-------------|---------|---------------|-----------------|
| | 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®*[7])

2.6.1.2. Ceny leków

Koszty leków w analizie podstawowej oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* [18]. Koszt amifamprydyny oszacowano na podstawie danych od Zamawiającego [8]. W analizie wrażliwości uwzględniono także koszt leków oszacowany na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [20] oraz na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* [18] z okresu od stycznia do września 2018. Jednostkowy koszt leków oraz opakowania produktów leczniczych przedstawiono w *Analizie ekonomicznej* [12].

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 8.1.

Cenę zbytu netto amifamprydyny otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [redacted] [8]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej). Założono, że amifamprydyna będzie refundowana w odrębnej grupie limitowej, w której lek Firdapse® będzie wyznaczać podstawę limitu finansowania.

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się [redacted] każdego zrefundowanego opakowania Firdapse®.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej:

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |

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

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

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.

2.6.2. 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 *Analizie ekonomicznej* [12]. W tabeli poniżej przedstawiono jednostkowy koszt powyższych świadczeń.

Tabela 13.
Koszt jednostkowy świadczeń ambulatoryjnych i hospitalizacji

| Świadczenie | Koszt jednostkowy (PLN) |
|--|-------------------------|
| Wizyta u neurologa | 33 |
| 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-

klinicyści 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 14.
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 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 | 3 | 3 |
| Rehabilitacja | 0 | 0 | 0 | tak |
| Hospitalizacja (IVIg) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Świadczenia nieplanowane | | | | |
| Wizyta u neurologa | 0 | 0 | 0 | 2 |

| Świadczenie | Stopień zaawansowania choroby | | | |
|-----------------------|-------------------------------|---------|-------------|--------|
| | Bezobjawowy | Łagodny | Umiarkowany | Ciężki |
| 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* [17]: 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 [30] 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.

Tabela 16.
Częstość wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w przeliczeniu na miesiąc

| Świadczenie | Stopień zaawansowania choroby | | | |
|--|-------------------------------|---------|-------------|--------|
| | Bezobjawowy | Łagodny | Umiarkowany | Ciężki |
| Pacjenci stosujący lek Firdapse® | | | | |
| 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 miesiąc:

Tabela 17.
Koszt wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w przeliczeniu na miesiąc (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 |

2.6.3. Koszty związane z wykonaniem programu lekowego

Amifamprydyna oraz immunoglobuliny stosowane będą w ramach dwóch programów lekowych. W związku z tym konieczne jest uwzględnienie kosztów związanych z wykonaniem poszczególnych programów lekowych: kosztu diagnostyki i monitorowania oraz kosztu podania leków.

Immunoglobuliny zgodnie z opisem programu lekowego B.67. powinny być podawane przez 2-5 dni na miesiąc, w związku z czym uwzględniono przeciętnie 3,5 dawek w miesiącu. Przyjęto, że podanie immunoglobulin następuje w trybie ambulatoryjnym co jest podejściem konserwatywnym. Należy zauważyć, że zgodnie z opisem programu lekowego B.67. przed kolejnym podaniem leku powinny być wykonane badania biochemiczne krwi⁴. W związku z powyższym dopuszczalne byłoby również uwzględnienie wyceny w ramach hospitalizacji, co znacznie zwiększyłoby koszt komparatora.

⁴ Badania wykonywane przed podaniem immunoglobulin to: morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny, oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej, oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej oraz inne indywidualnie ustalone przez lekarza.

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 26 punktów zgodnym z *Zarządzeniem NFZ 114/2017/DGL* [28], odpowiadającym ryczałtowi za monitorowanie w programie lekowym B.67. Należy podkreślić, że jest to podejście konserwatywne ponieważ 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 tym monitorowanie w tym programie jest prawdopodobnie bardziej złożone i droższe niż w przypadku programu lekowego, który zostanie przyjęty dla amifamprydyny.

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

Tabela 18.
Koszty związane z wykonaniem programów lekowych w przeliczeniu na cykl (PLN)

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

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 miesiącu koszt kwalifikacji do programu lekowego wynoszący 338 PLN, zgodny z *Zarządzeniem NFZ 114/2017/DGL* [28].

2.6.4. Podsumowanie kosztów

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Koszty różniących porównywane technologie (PLN) w ujęciu miesięcznym

Tabela 21.

Koszty roczne uwzględnione w analizie na podstawie modelowania w *Analizie ekonomicznej* w perspektywie wspólnej

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

| Parametr | Wartość | Źródło |
|---|-------------------|---|
| Horyzont czasowy analizy | 2 lata | Założenie |
| Dawkowanie leków w ramieniu BSC | Tabela 7 | Odpowiedzi eksperta klinicysty i charakterystyki produktów leczniczych [4, 5, 6] |
| Dawkowanie leków w ramieniu DAP | Tabela 8 | Odpowiedzi eksperta klinicysty i charakterystyki produktów leczniczych [4, 5, 6, 8.5] |
| Cena zbytu netto Firdapse® | | <i>Dane dostarczone przez Zamawiającego</i> [8] |
| RSS | | <i>Dane dostarczone przez Zamawiającego</i> [8] |
| Liczebność populacji docelowej | Tabela 4. | Oszacowania własne na podstawie opinii eksperta klinicznego (załącznik, rozdział 8.5.) oraz odnalezionych danych epidemiologicznych (<i>Szczeklik 2012</i> [23], <i>Aneks do analiz weryfikacyjnych</i> [2], strona internetowa Medscape [22]) |
| Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych | Rozdział 2.5.4.1. | Badanie ankietowe (rozdział 8.5) |

| Parametr | Wartość | Źródło |
|-----------------|-----------|--|
| Koszty różniące | Tabela 19 | <i>Dane refundacyjne NFZ [18], Charakterystyki produktów leczniczych [4, 5, 6], Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych (w tym opis programu lekowego B.67) [20] Odpowiedzi eksperta klinicysty [8.5], Projekt programu lekowego, Dane od Zamawiającego [8], Informator o umowach [11], Naumes 2016 [17], Zarządzenie NFZ 62/2017/DSOZ [29], Zarządzenie NFZ 130/2016/DSOZ [27], Zarządzenie NFZ 114/2017/DGL [28]</i> |

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne) oraz w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczbę obecnie zdiagnozowanych chorych z LEMS. Uwzględniono technologie medyczne oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około 622 tys. PLN rocznie.

Obecnie amifamprydyna nie jest refundowana w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 23.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

| [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | ! | ! | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ! | ! | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ! | ! | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Tabela 24.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

| [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | ! | ! | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ! | ! | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | ! | ! | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zwiększenie wydatków w perspektywie płatnika publicznego.

W przypadku uwzględnienia RSS łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [REDACTED] [REDACTED] w 1 roku refundacji i o [REDACTED] w 2 roku refundacji.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z ceną leku Firdapse® wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] [REDACTED] w 1 roku refundacji i [REDACTED] w 2 roku refundacji.

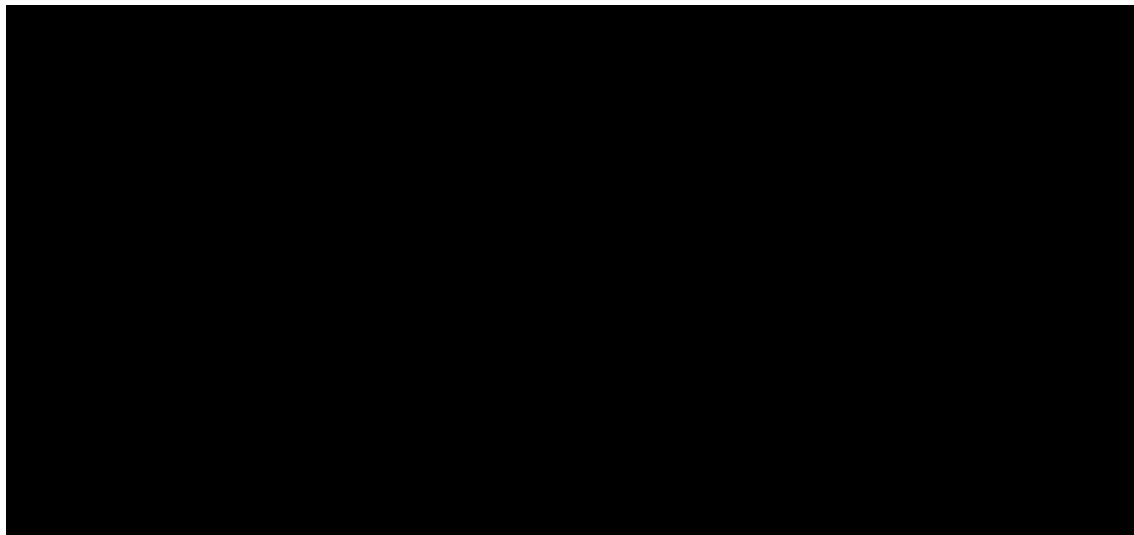
W przypadku braku uwzględnienia RSS łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] [REDACTED] w 1 roku refundacji i o [REDACTED] [REDACTED] w 2 roku refundacji.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z ceną leku Firdapse wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] [REDACTED] w 1 roku refundacji i o [REDACTED] w 2 roku refundacji.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

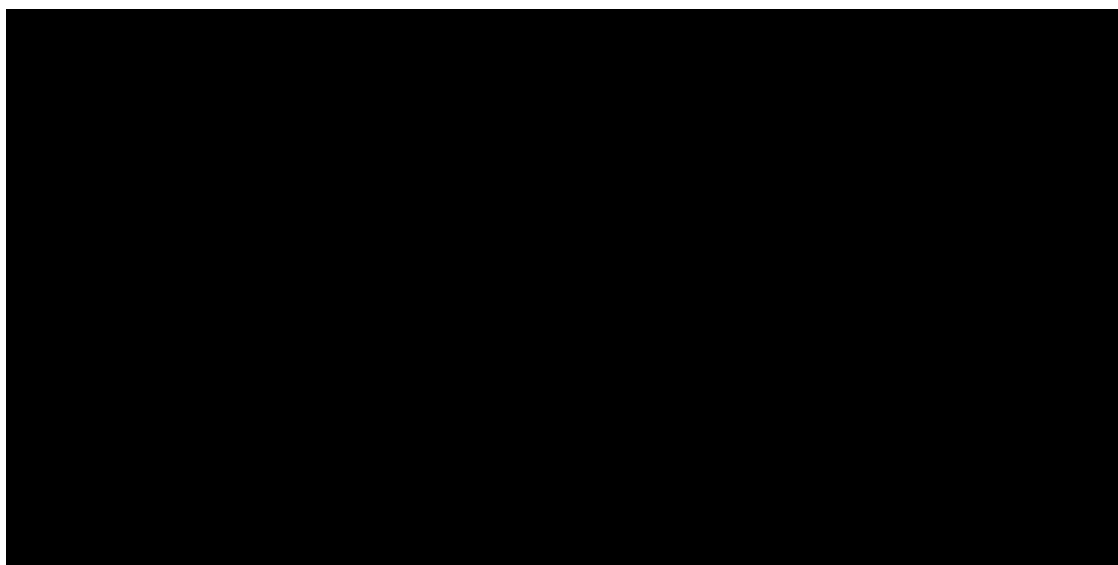
Rysunek 2.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS (PLN)



Rysunek 3.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN)



3. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

| Parametr | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Źródło |
|--|--|-------|---|
| | | | |
| Występowanie SCLC | min | 40% | Mantegazza 2015 [15] |
| Występowanie SCLC | max | 70% | Mantegazza 2015 [15] |
| Udział wnioskowanej technologii w populacji docelowej w postaci bez nowotworu | min | 40% | Założenie |
| Udział wnioskowanej technologii w populacji docelowej w postaci bez nowotworu | max | 60% | Założenie |
| Udział wnioskowanej technologii w populacji docelowej w postaci paranowotworowej | min | 24% | Założenie |
| Udział wnioskowanej technologii w populacji docelowej w postaci paranowotworowej | max | 36% | Założenie |
| Wiek | min | 52 | Oh 2016 [19], Mantegazza 2015 [15] |
| Wiek | max | 61,5 | Oh 2016 [19], Mantegazza 2015 [15] |
| Płeć (odsetek mężczyzn) | min | 30,9% | Testowano wartość z badania rejestracyjnego oraz z międzynarodowego rejestru chorych z LEMS, Oh 2016 [19], Mantegazza 2015 [15] |
| | max | 52,2% | |
| 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 [26] |
| | max | 80,52 | |
| Koszt wizyty u neurologa | min | 31,42 | Uwzględniono koszt świadczeń pomniejszony (w wariancie minimalnym) i powiększony (w wariancie maksymalnym) o wielkość odchylenia standardowego, Informator o umowach NFZ [11] |
| | max | 34,58 | |
| Koszt rehabilitacji | min | 5,75 | Uwzględniono koszt świadczeń pomniejszony (w wariancie minimalnym) i powiększony (w wariancie maksymalnym) o wielkość odchylenia standardowego, Informator o umowach NFZ [11] |
| | max | 6,78 | |
| Odsetek plazmaferezy podczas hospitalizacji | alter | 100% | Jedną z opcji leczniczych może być plazmafereza [14]. Ekspert-klinicysta nie wskazał stosowania plazmaferezy w polskiej praktyce klinicznej, w związku z czym tę technologię uwzględniono wyłącznie w analizie wrażliwości. |
| Dawka pirydostygminy w LEMS | min | 60 | Przyjęto dawkę odpowiadającą zawartości jednej tabletki pirydostygminy, Charakterystyka produktu leczniczego Mestinson® [6] |

| Parametr | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Źródło |
|-----------------------------|--|-----------------------------|--|
| | | | |
| | max | 180 | Przyjęto dawkę odpowiadającą zawartości trzech tabletek pirydostygminy, <i>Charakterystyka produktu leczniczego Mestion®</i> [6] |
| Dawka DAP w ciężkim stanie | alter | 80 | Uwzględniono największą dopuszczalną dawkę amifamprydyny, <i>Charakterystyka produktu leczniczego Firdapse®</i> [6] |
| Dawka DAP w łagodnym stanie | min | 20 | Uwzględniono najmniejszą stosowaną dawkę amifamprydyny, <i>Charakterystyka produktu leczniczego Firdapse®</i> [6] |
| | max | 60 | Uwzględniono taką samą dawkę amifamprydyny jak w stanie umiarkowanym, <i>Charakterystyka produktu leczniczego Firdapse®</i> [6] |
| 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; <i>Charakterystyka produktu leczniczego Encorton®</i> [3] |
| Szacowanie kosztów leków | alter | Na podstawie komunikatu DGL | W analizie wrażliwości uwzględniono koszty wynikające z przeciętnej wartości refundacji leków z okresu 2016-2017 (do sierpnia włącznie). |

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Firdapse® (amifamprydyna) w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona, w ramach programu lekowego, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń. Lek podawany jest doustnie.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Firdapse® w ramach programu lekowego, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Analiza skuteczności amifamprydyny względem BSC wykazała znamienne przewagę DAP dla kluczowych efektów zdrowotnych. Co więcej uzupełniające dane na temat skuteczności leku jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania DAP w dłuższym (kilkumiesięcznym) horyzoncie czasowym. Analiza profilu bezpieczeństwa amifamprydyny nie wykazała, różnic w częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych względem BSC, a zdarzenia niepożądane raportowano u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania DAP i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa amifamprydyny jest korzystny [13].

Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż **amifamprydyna stosowana jest od wielu lat, a w 2002 roku otrzymała status leku sierociego i jest uznawana za jedyny lek nakierowany na leczenie chorych z LEMS.** Wszelkie pozostałe terapie zalicza się powszechnie jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Na podstawie uzyskanych wszystkich powyższych danych stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie amifamprydyny (leku Firdapse®) w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii LEMS u dorosłych chorych.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 32.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 32.
Aspekty społeczne i etyczne

| Warunek | Wartość |
|---|--|
| Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej; | Żadne |
| Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach; | Tak |
| Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna; | Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych |
| Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia. | Nie/Tak (pierwsze leczenie dedykowane chorym z LEMS) |
| Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym: | |
| wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej; | Nie |
| grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych; | Nie |
| powodować lub zmieniać stygmatyzację; | Nie |
| wywoływać ponadprzeciętny lęk; | Nie |
| powodować dylematy moralne; | Nie |
| stwarzać problemy dotyczące płci lub rodziny. | Nie |
| Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii: | |
| nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, | Nie |
| czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach; | Nie |
| oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka. | Nie |
| Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak: | |
| konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody; | Nie |
| potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych; | Nie |
| potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania. | Nie |

6. Założenia i ograniczenia

Liczebność populacji docelowej oszacowano uwzględniając dane od eksperta klinicznego oraz korzystając z danych epidemiologicznych (*Szczeklik 2012* [23], *Aneks do analiz weryfikacyjnych* [2], strona internetowa Medscape [22]).

Udziały w rynku wnioskowanej technologii medycznej w scenariuszu nowym uwzględniono na podstawie odpowiedzi eksperta klinicznego w badaniu ankietowym (wskazany przez eksperta udział przyjęto zarówno w 1 jak i w 2 roku refundacji).

Koszty stosowanych technologii medycznych uwzględniono na podstawie modelowanych kosztów w *Analizie ekonomicznej* [12], w związku z czym wszelkie ograniczenia występujące w *Analizie ekonomicznej* dotyczące szacowanych kosztów oraz modelowania występują również w niniejszej analizie. W analizie dla wszystkich chorych rozpoczynających terapię wnioskowaną technologią lub komparatorem przypisano skumulowane koszty leczenia pierwszego roku, natomiast dla chorych kontynuujących leczenie skumulowane koszty leczenia drugiego roku, na podstawie modelowanych kosztów w analizie ekonomicznej, w obu ramionach.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku Firdapse® (dostępna jest tylko jedna prezentacja leku). Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Firdapse® (amifamprydyna) w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona do *Wykazu leków refundowanych* w ramach programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy BSC teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Firdapse®. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii amifamprydyną skorzysta prawdopodobnie około 19 chorych, w drugim roku refundacji

około 26 chorych. W konsekwencji finansowanie leku Firdapse® zapewni chorym z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. Finansowanie leku Firdapse® będzie się wiązało ze wzrostem wydatków po stronie płatnika publicznego. Wzrost wydatków wynikać będzie z nieznacznie wyższych kosztów terapii lekiem Firdapse® względem komparatora.

Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż **amifamprydyna stosowana jest od wielu lat, a w 2002 roku otrzymała status leku sierociego i jest uznawana za jedyny lek nakierowany na leczenie chorych z LEMS**. Wszelkie pozostałe terapie zalicza się powszechnie jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Na podstawie uzyskanych wszystkich powyższych danych stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie amifamprydyny (leku Firdapse®) w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii LEMS u dorosłych chorych.

.

8. Załączniki

8.1. 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 [25]. 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 substancji może nastąpić tylko w drodze utworzenia 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*.

8.2. Projekt Programu lekowego

Tabela 33.

Projekt programu lekowego leczenia amifamprydyną w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1)

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|--|---|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona (LEMS), u których przeprowadzono komplet badań diagnostycznych świadczących o przeprowadzeniu diagnostyki różnicowej i dokumentujących rozpoznanie. Rozpoznanie LEMS jest potwierdzone dodatnimi przeciwciałami anti-VGCC lub demonstracją LEMS lub znacznie prościej w wyniku elektrostymulacyjnej próby męczyliwości.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża i karmienie piersią; 2) nadwrażliwość na fosforan amifamprydyny lub inny składnik preparatu; 3) znaczna nieskuteczność leczenia definiowana | <p>1. Dawkowanie:</p> <p>1.1. Zalecana dawka początkowa wynosi 15 mg na dobę podawana doustnie. Następnie dawkę można zwiększać o 5 mg co 4-5 dni do maksymalnej dawki: 60 mg na dobę.</p> <p>Dawka pojedyncza nie powinna być większa niż 20 mg.</p> <p>1.2. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby – zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg na dobę; b) łagodne zaburzenia czynności nerek lub wątroby – 10 mg na dobę (5 mg dwa razy na dobę). <p>Tempo zwiększania dawki powinno być wolniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby – o 5 mg co 7 dni.</p> <p>1.3. W wyjątkowych okolicznościach dopuszcza się stosowanie maksymalnej dawki 80 mg na dobę. Zwiększanie dawki z 60 mg do 80 mg na dobę powinno następować o 5 mg co 7 dni.</p> | <p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) AIAT; 3) AspAT; 4) ocena obrazowa śródpiersia (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny); 5) oznaczenie przeciwciał przeciwnowotworowych; 6) oznaczenie przeciwciał anti-VGCC; 7) badania elektrofizjologiczne (EMG); 8) konsultacja ginekologiczna u kobiet. <p>O zestawie badań decyduje lekarz specjalista podczas kwalifikacji do programu.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 5) oznaczanie przeciwciał przeciwnowotworowych; 9) badania elektrofizjologiczne; 6) inne indywidualnie ustalone przez lekarza. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|-------------------------------------|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>jako progresja choroby potwierdzona badaniami klinicznymi lub neurofizjologicznymi;</p> <p>4) padaczka;</p> <p>5) niewyrównana astma oskrzelowa;</p> <p>6) jednoczesne stosowanie sultoprydu;</p> <p>7) jednoczesne stosowanie produktów terapeutycznych o wąskim indeksie terapeutycznym lub o których wiadomo, że mogą wydłużyć odstęp QT;</p> <p>8) występowanie wrodzonego zespołu QT.</p> | | |

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

Tabela 34.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|------|--|----------------------|
| 1. | Oszacowanie rocznej liczebności populacji | n/d |
| 1.1. | obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana | TAK, rozdział 2.5.1. |
| 1.2. | docelowej, wskazanej we wniosku | TAK, rozdział 2.5.2. |
| 1.3. | w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | TAK, rozdział 2.5.3. |
| 1.4. | w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny | TAK, rozdział 2.5.4. |
| 2. | Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku | TAK, rozdział 2.8. |
| 2.1. | aktualnych | TAK, rozdział 2.8.1. |
| 2.2. | z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje | TAK, rozdział 2.8.1. |
| 3. | Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny | TAK, rozdział 2.8. |
| 3.1. | z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii | TAK, rozdział 2.8. |
| 4. | Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny | TAK, rozdział 2.8. |
| 4.1. | z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, | TAK, rozdział 2.8. |
| 5. | Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku | TAK, rozdział 2.8. |
| 5.1. | z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii | TAK, rozdział 2.8. |

| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|-------|--|--|
| 6. | Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | TAK, rozdział 2.8. |
| 8. | Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz | TAK, rozdział 2.7. |
| 9. | Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz | TAK, rozdział 6. |
| 9.1. | wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu | TAK, rozdział 6. |
| 10. | Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz | TAK |
| 11. | Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet | TAK |
| 12. | Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji | TAK |
| 12.1. | w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji) | n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji |
| 13. | Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <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 | NIE w analizie nie uwzględniano instrumentów dzielenia ryzyka |
| 13.1. | Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) | TAK, rozdział 8.1. |

8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 35.

Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku

8.5. Wyniki badania ankietowego – [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | ■ | ■ |
| [REDACTED] | ■ | ■ |
| [REDACTED] | ■ | ■ |
| [REDACTED] | ■ | ■ |

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

| | [Redacted] | | [Redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| | [REDACTED] | | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | ! | ■ | ■ |
| [Redacted] | ! | ■ | ■ |

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | ! | ■ | ■ | ■ |
| [Redacted] | ! | ■ | ■ | ■ |

9. Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana | 15 |
| Tabela 2. Oszacowanie wielkości populacji docelowej leczonej przy pomocy amifamprydyny w scenariuszu nowym | 17 |
| Tabela 3. Oszacowanie wielkości populacji docelowej leczonej przy pomocy BSC w scenariuszu nowym..... | 17 |
| Tabela 4. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 18 |
| Tabela 5. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne | 20 |
| Tabela 6. Zakres wskazań refundacyjnych technologii medycznych uwzględnionych w analizie..... | 21 |
| Tabela 7. Dawkowanie leków w ramieniu BSC uwzględnione w analizie | 23 |
| Tabela 8. Dawkowanie leków w ramieniu DAP uwzględnione w analizie | 23 |
| Tabela 9. Charakterystyka cenowa leku Firdapse® (amifamprydyna) | 24 |
| Tabela 10. Koszt leków w ramieniu BSC w przeliczeniu na miesiąc | 24 |
| Tabela 11. Koszt leków w ramieniu DAP w przeliczeniu na cykl w wersji z RSS..... | 25 |
| Tabela 12. Koszt leków w ramieniu DAP w przeliczeniu na cykl w wersji bez RSS..... | 25 |
| Tabela 13. Koszt jednostkowy świadczeń ambulatoryjnych i hospitalizacji | 26 |
| Tabela 14. Roczna częstość wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji u chorych nie stosujących amifamprydyny | 26 |
| Tabela 15. Roczna częstość wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji u chorych nie stosujących amifamprydyny | 27 |
| Tabela 16. Częstość wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w przeliczeniu na miesiąc | 28 |
| Tabela 17. Koszt wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w przeliczeniu na miesiąc (PLN)..... | 28 |
| Tabela 18. Koszty związane z wykonaniem programów lekowych w przeliczeniu na miesiąc (PLN) | 30 |
| Tabela 19. Koszty różniących porównywane technologie (PLN) w ujęciu miesięcznym..... | 30 |
| Tabela 20. Koszty roczne uwzględnione w analizie na podstawie modelowania w <i>Analizie ekonomicznej</i> w perspektywie płatnika publicznego | 31 |
| Tabela 21. Koszty roczne uwzględnione w analizie na podstawie modelowania w <i>Analizie ekonomicznej</i> w perspektywie wspólnej | 31 |
| Tabela 22. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet..... | 31 |

| | |
|--|----|
| Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 34 |
| Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS | 34 |
| Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS | 35 |
| Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS | 35 |
| Tabela 27. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych | 38 |
| Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS..... | 41 |
| Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS..... | 43 |
| Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS | 45 |
| Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS | 47 |
| Tabela 32. Aspekty społeczne i etyczne | 50 |
| Tabela 33. Projekt programu lekowego leczenia amifamprydyną w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1) | 54 |
| Tabela 34. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 56 |
| Tabela 35. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku | 58 |
| Tabela 36. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w I roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach) | 59 |
| Tabela 37. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w II roku refundacji w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach) | 59 |

10. Spis rysunków

| | |
|--|----|
| Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet..... | 13 |
| Rysunek 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS (PLN)..... | 37 |
| Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN)..... | 38 |

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Obsługi Rady Przejrzystości, *Immunoglobuliny w chorobach neurologicznych*, Aneks do analiz weryfikacyjnych, Nr: AOTM-RK-4351-8-10/2014, listopad 2014, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/229/AWA/229_AWA_4351_8_10_Aneks_do_raportow_immunoglobuliny.pdf
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®, http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metotreksat-Ebewe® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf
5. 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
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mestinson® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Mestinson_tab_dra.pdf
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Firdapse®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001032/WC500069915.pdf (data dostępu 18.04.2017 r.)
8. Dane dostarczone przez Zamawiającego
9. Gilhus N., *Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome; Pathogenesis, Diagnosis and Therapy*, Autoimmune Diseases vol. 2011, ID 973808
10. Główny Urząd Statystyczny, *Ludność i ruch naturalny w 2016 r.*, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-i-ruch-naturalny-w-2016-r-,30,1.html> (data dostępu: 18.04.2017 r.)
11. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu 12.04.2017)

12. ██████████, Firdapse® (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona – analiza ekonomiczna, MAHTA 2017
13. ██████████ Firdapse® (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona – analiza kliniczna, MAHTA 2017
14. ██████████, Firdapse® (amifamprydyna) w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2017
15. Mantegazza R., Meisel A., Sieb J.P. i in., *The European LEMS Registry: Baseline Demographics and Treatment Approaches*, *NeuroTher* 2015, 4: 105-124
16. MSD Manual, *Podręcznik diagnostyki i terapii*, pierwsze wydanie polskie, Urban & Partner, Wrocław 1995, 173
17. 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
18. NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń–wrzesień 2018), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 12.12.2018 r.)
19. 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
20. 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/>
21. 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/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf

22. Strona internetowa Medscape: *Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS)*, <http://emedicine.medscape.com/article/1170810-overview#showall> (data dostępu: 18.04.2017 r.)
23. Szczeklik A., *Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych*, Medycyna Praktyczna 2012, str. 2090
24. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
25. 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.)
26. *WYNIKI BADAŃ ANKIETOWYCH NA TEMAT: WAGA I NADWAGA POLAKÓW* ankieta z udziałem ankierów wywiady bezpośrednie, Estymator, wrzesień 2006
27. 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
28. 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)
29. 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
30. 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