



Rekomendacja nr 5/2019

z dnia 1 lutego 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Firdapse (amifamprydyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie amifamprydyną w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Firdapse (amifamprydyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie amifamprydyną w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1)”, **pod warunkiem** pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, ale pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na badaniach eksperymentalnych porównujących amifamprydynę (DAP) z placebo (PLC): LMS-002 (Oh 2016), Sanders 2000, Oh 2009, Sanders 1993 i McEvoy 1989. W części badań eksperymentalnych opisano możliwość stosowania BSC w obydwu ramionach. Dodatkowo do oceny skuteczności praktycznej włączono 3 badania obserwacyjne: Mantegazza 2015, Abenroth 2016 i Harms 2012. Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa została uzupełniona o wyniki badań LMS-003 oraz Tim 2000.

W odnalezionych badaniach eksperymentalnych odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej technologii medycznej (DAP+BSC) w porównaniu z placebo (PLC+BSC) w zakresie wpływu na parametry służące ocenie siły mięśniowej, nasilenia objawów LEMS i skuteczności leczenia. Natomiast wyniki analizy skuteczności praktycznej nie wykazały istotnych statystycznie różnic między pacjentami leczonymi DAP a chorymi przyjmującymi BSC w żadnym z ocenianych punktów końcowych.

Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. Do jednych z najczęściej wymienianych zdarzeń podczas stosowania DAP należą parestezje okolicy ust i palców.



Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana [REDAKTOWANE]

Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku jest znaczący. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji.

Biorąc pod uwagę niepewne wyniki kliniczne, oszacowania liczebności populacji oraz brak efektywności kosztowej zalecane jest pogłębienie przedstawionej propozycji wnioskodawcy w zakresie instrumentu dzielenia ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Firdapse (amifampridine) tabletki, 10 mg, 100 tabl., kod EAN 5909991274054, we wskazaniu: leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona, stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie amifamprydyną w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1)”. Proponowana cena zbytu netto (zgodna z wnioskiem refundacyjnym) to [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatny, lek dostępny w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

Przyczyną LEMS są zaburzenia transmisji nerwowo-mięśniowej o charakterze bloku presynaptycznego. Przeciwciała IgG skierowane przeciwko zależnym od potencjału kanałom wapniowym znajdującym się w zakończeniach nerwów ruchowych i przywspółczulnych, są odpowiedzialne za niedostateczne uwalnianie acetylocholiny do synapsy nerwowo-mięśniowej. Przeciwciała te obecne są w około 85% przypadków LEMS.

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

Obraz kliniczny chorych z LEMS różni się od miastonii tym, że pacjent gorzej się czuje rano niż wieczorem, występuje znaczna przewaga objawów ze strony kończyn dolnych i tułowia, rzadko występują objawy oczne i opuszkowe. Charakterystyczne jest uczucie suchości w jamie ustnej. Odruchy fizjologiczne w kończynach dolnych są zniesione.

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

Alternatywna technologia medyczna

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

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

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r., poz. 123), obecnie finansowane ze środków publicznych są substancje:

- w ramach refundacji aptecznej: azatiopryna, metyloprednizolon, prednizon i prednizolon, metotreksat;
- w ramach programu lekowego B.67. Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych: immunoglobuliny.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Fridapse (amifamprydyna, DAP) we wnioskowanym wskazaniu wskazał najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*), obejmującą stosowanie glikokortykosteroidów (metyloprednizolon, prednizon), leków immunosupresyjnych (azatiopryna, metotreksat), immunoglobulin podawanych dożylnie (IVIg), pirydostygmینę (PIR).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Fridapse zawiera substancję czynną amifamprydynę (DAP).

Amifamprydyna blokuje zależne od woltażu kanały potasowe, wydłużając w ten sposób depolaryzację błony presynaptycznej. Wydłużenie potencjału czynnościowego zwiększa transport wapnia do zakończeń nerwowych. W wyniku tego dochodzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, co ułatwia egzocytozę pęcherzyków zawierających acetylocholinę i w ten sposób prowadzi do poprawy przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

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

Wnioskowane wskazanie odpowiada wskazaniu rejestracyjnym ocenianego leku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z placebo (BSC wg wnioskodawcy) w analizowanym wskazaniu oparto o badania pierwotne:

- DAPPER – randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie fazy II, typ *withdrawal study*. Do badania włączono 32 pacjentów, w tym 18 pacjentów do grupy, gdzie dawkę DAP stopniowo zmniejszono aż do zaprzestania podawania DAP oraz 14 pacjentów do grupy, gdzie dawka DAP była stała. Dodatkowo 31 z 32 pacjentów kontynuowało terapię sprzed włączeniem do badania: pirydostygmینą (20 pacjentów); pirydostygmینą i lekami immunomodulującymi/ immunosupresyjnymi (6 pacjentów) oraz lekami immunomodulującymi/ immunosupresyjnymi (5 pacjentów). Okres obserwacji badania

podzielono na etapy: etap wstępny – 2 dni; etap randomizowany badania – 3,5 dnia; etap przywrócenia dawki początkowej – 0,5 dnia (maks. 2 dni); etap dalszej obserwacji – 1 miesiąc. Ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla domen: ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane, selektywne raportowanie, inne czynniki oraz nieznanne dla domen: metoda randomizacji;

- LMS-002 (Oh 2016, NCT01377922) - randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, typ *withdrawal study*, porównujące DAP z placebo. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: faza I (od 7 do ≥ 91 dni) – 54, faza II (7 dni) i III (7 dni) – grupa I (DAP): 16 pacjentów oraz grupa II (PLC): 22 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 14 dni. Ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane, selektywne raportowanie, inne czynniki oraz nieznanne dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie oceny efektów;
- Sanders 2000 – randomizowane, zaślepienie, jednośrodkowe badanie z grupą kontrolną. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: grupa DAP (dawka 20 mg podawana doustnie 3 razy dziennie) – 12 pacjentów, grupa PLC – 14 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 6 dni. Ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane, selektywne raportowanie, inne czynniki oraz nieznanne dla domen: zaślepienie oceny efektów;
- Oh 2009 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe badanie typu *cross-over*. W badaniu dawkę DAP zwiększano od 30 mg/dobę do maks. 75 mg/dobę w przypadku 3-dniowego okresu leczenia i od 15 mg/dobę do maks. 80 mg/dobę w przypadku 8-dniowego okresu leczenia. Do badania włączono 7 pacjentów, w tym 4 do grupy DAP-PLC oraz 3 do grupy PLC-DAP. Przed rozpoczęciem badania 2 pacjentów otrzymywało prednizon, 4 pacjentów pirydostygminę, a 2 pacjentów chlorowodorek guanidyny. Okres leczenia wynosił 8 dni + 8 dni (3 pacjentów) oraz 3 dni + 3 dni (4 pacjentów). Ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, niekompletne dane, selektywne raportowanie, inne czynniki oraz nieznanne dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów;
- Sanders 1993 – podwójnie zaślepienie badanie typu *cross-over*. W badaniu podawano DAP w dawce 15-50 mg/dobę. Do badania włączono 10 pacjentów z LEMS oraz 8 pacjentów z miastenią, gdzie część pacjentów prawdopodobnie przyjmowało pirydostygminę. Okres leczenia wynosił 1 tydzień + 1 tydzień. Ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na wysokie dla domen: niekompletne dane; niskie dla domen: selektywne raportowanie, inne czynniki oraz nieznanne dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów;
- McEvoy 1989 – randomizowane, zaślepienie, jednośrodkowe badanie typu *cross-over*. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 12 pacjentów, w tym przed rozpoczęciem badania 2 pacjentów przyjmowało azatioprynę, 4 prednizon, 4 guanidynę, a 3 leczono plazaferezą. Okres leczenia wynosił 3 dni + 3 dni. Ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla domen: metoda randomizacji, niekompletne dane, selektywne raportowanie, inne czynniki oraz nieznanne dla domen: ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów.

Do analizy skuteczności praktycznej włączono:

- Mantegazza 2015 – badanie obserwacyjne przeprowadzone na podstawie danych pochodzących z europejskiego rejestru chorych z LEMS obejmującego pacjentów z 29 ośrodków z Niemiec, Włoch, Francji i Hiszpanii. W badaniu wyróżniono 4 grupy pacjentów w zależności od rodzaju terapii w momencie włączenia do rejestru: leczonych lekiem Firdapse (30 pacjentów), stosujących DAP w formie zasady (15 pacjentów), stosujących inną terapię LEMS – BSC (16 pacjentów) oraz 8 pacjentów, dla których dane nt. terapii są nieznanne. W ramach BSC pacjenci przyjmowali m.in. guanidynę, inhibitory acetylocholinoesterazy, prednizon, azatioprynę, dożylnie immunoglobuliny lub/i stosowali plazmaferezę. Pacjenci z grupy Firdapse i DAP-zasada również mogli przyjmować BSC. U 24,6% pacjentów LEMS miał charakter paranowotworowy. Jakość badania została oceniona wg kwestionariusza NOS – w zakresie doboru próby przyznano dwie gwiazdki, dla porównywalności – jedną gwiazdkę, a dla domeny „punkt końcowy” – dwie gwiazdki (łącznie 5/9 gwiazdek możliwych do uzyskania);
- Abenroth 2016 – jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne. Do badania włączono 48 pacjentów z LEMS, w tym 28 (58%) z drobnokomórkowym rakiem płuc. W badaniu pirydostygminę stosowano u 35 pacjentów (73%), DAP – u 18 pacjentów (38%), glikokortykosteroidy – u 17 pacjentów (35%), a dożylnie immunoglobuliny stosowano u 13 pacjentów (27%). Jakość badania została oceniona na 5/8 pkt wg skali NICE.
- Harms 2012 – jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w dwóch ośrodkach w Niemczech. Do badania włączono 12 pacjentów z LEMS, w tym 3 (25%) z drobnokomórkowym rakiem płuc. Celem badania było zebranie długookresowych danych o przebiegu LEMS z uwzględnieniem perspektywy pacjenta, w tym wpływu choroby na codzienną aktywność i jakość życia. W momencie włączenia do badania DAP przyjmowało 10 pacjentów (41,6% otrzymywało DAP w monoterapii, pozostali pojedynczy pacjenci stosowali skojarzenia z: pirydostygminą, kortykosteroidami, immunoglobulinami, pirydostygminą/immunoglobulinami, pirydostygminą/ kortykosteroidami/ azatiopryną/ immunoglobulinami), natomiast 2 pacjentów przyjmowało pirydostygminę i kortykosteroidy. W grupie pacjentów stosujących DAP, 7 pacjentów przyjmowało dawki w zakresie 60-80 mg/dobę. Jakość badania została oceniona na 5/8 pkt wg skali NICE.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oparto na uwzględnionych przez Agencję badaniach:

- LMS-003 (badanie nie zostało opublikowane - wyniki pochodzą z bazy clinicaltrials.gov) – randomizowane, podwójne zaślepione badanie III fazy, typu *withdrawal*, porównujące stosowanie DAP w formie fosforanu względem placebo. Okres trwania badania wynosił 4 dni. Pacjenci przyjmowali DAP w dawce od 30 do 80 mg/dobę (indywidualne optymalne dawki leku). Liczba pacjentów w obu grupach była równa i wynosiła po 13 osób.;
- TIM 2000 – jednośrodkowe badanie obserwacyjne. W badaniu uczestniczyło 73 chorych z LEMS, z których 31 (42,3%) cierpiało na nowotwór płuc, a 2 (2,7%) na nowotwór piersi. W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie w zależności od terapii: DAP + bromek pirydostygminy; bromek pirydostygminy; prednizon; plazmafereza; IVIg; azatiopryna; guanidyna; terapia nowotworowa. Pacjenci dokonywali oceny swojej odpowiedzi na leczenie w 4-stopniowej skali: brak poprawy, minimalna poprawa, umiarkowana poprawa, znaczna poprawa.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. *mean differences*, różnica średnich;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyka;

Punkty końcowe odnoszą się do oceny w następujących skalach:

- 3TUG (ang. *triple timed up-and-go walking test*) - test służący ocenie stanu funkcjonalnego mięśni proksymalnych, polegający na wstaniu z 18-calowego krzesła o prostym oparciu, przejściu 10 stóp i powrocie do krzesła, aby na nim usiąść. Wynikiem jest średni czas dla 3 serii, gdzie niższy wynik oznacza poprawę;
- CGI-I (ang. *Clinical Global Impression of Improvement*) - skala służąca do oceny zmiany stanu chorego przez badacza w zakresie od 1 do 7, gdzie 1 oznacza znaczącą poprawę, a 7 – znaczące pogorszenie;
- klasyfikacja LEMS – ocenę stopnia zaawansowania choroby określa się na podstawie oceny MRC dla mięśni obręczy biodrowej, gdzie im wyższa klasa, tym wyższy stopień zaawansowania choroby;
- LEFS (ang. *Lower Extremity Functional Scale*) - kwestionariusz służący ocenie funkcjonowania pacjentów ze schorzeniami kończyn dolnych, składających się z 20 domen dotyczących wykonywania codziennych czynności, ocenianych od 0 (ekstremalne trudności) do 4 (brak trudności);
- MRC (ang. *Medical Research Council*) - skala służąca do oceny siły 22 partii mięśni, gdzie wyższy wynik oznacza poprawę (prawidłowy wynik całkowity dla zdrowego chorego wynosi 110);
- NDS (ang. *neurologic disability score*) - skala służąca ocenie zaburzeń neurologicznych. Oceniana jest siła mięśni oraz odruchów mięśni lewej i prawej strony ciała. Siłę mięśni ocenia się w obrębie 25 mięśni w 5-punktowej skali, gdzie niższy wynik oznacza poprawę;
- QMG (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*) – skala służąca do oceny nasilenia objawów miastenicznych, składającej się z 13 domen dotyczących typowych objawów miastonii, które ocenia się od 0 (brak osłabienia) do 3 punktów (osłabienie o ciężkim nasileniu) - wykazano istotną statystycznie odwrotną korelację między wynikiem skali QMG a wynikiem kwestionariusza EQ-5D-5L (w badaniu Sanders 2000 za istotną klinicznie poprawę uznano zmianę wyniku o ≥ 2 punkty, natomiast zgodnie z publikacją Barohn 1998, aby zmianę uznać za istotną klinicznie powinna ona wynosić $> 2,6$ punktów);
- SGI (ang. *subject global impression*) - skala służąca do oceny skuteczności leczenia przez chorego w zakresie od 1 do 7, gdzie wyższy wynik oznacza większą satysfakcję z leczenia;
- SS (ang. *subjective symptom score*) - skala służąca do oceny nasilenia objawów podmiotowych w 3 obszarach: ogólna męczliwość, trudności z chodzeniem, suchość jamy ustnej. Każdy obszar ocenia się w 4-punktowej skali, gdzie wynik równy 3 oznacza ciężkie nasilenie, 2: umiarkowane nasilenie, 1: łagodne nasilenie, 0: brak objawów;
- T25FW (ang. *Timed 25-foot Walk test*) - test służący do oceny mobilności i sprawności nóg pacjenta. Wynik obliczany jest jako średnia prędkość (stopy/min) dwóch wykonanych pomiarów. Wyższy wynik oznacza poprawę;
- W-SAS (ang. *weakness self-assessment scale*) - 7-stopniowa skala służąca samoocenie zmiany ogólnej siły mięśniowej. Wyniki przyjmują wartości od -3 (znaczne osłabienie siły) do +3 (znaczne wzmocnienie);
- EQ-5D (ang. *Euro-Quality Of Life Questionnaire*) - kwestionariusz oceny jakości życia.

Dodatkowo punkty końcowe były oceniane za pomocą amplitudy CMAP (ang. *compound muscle action potential*), oceniającej złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu, gdzie wzrost wartości amplitudy CMAP oznacza poprawę.

Skuteczność kliniczna

Analiza punktów końcowych dotyczących stopnia nasilenia objawów i zaawansowania choroby wykazała istotne statystycznie różnice dla porównania DAP vs PLC na korzyść DAP w zakresie:

- oceny w skali QMG, w tym:
 - zmiany wyniku w skali QMG względem początku badania:
 - różnica średnich wynosiła MD=-1,7 (95% CI: -3,4; 0,0) – LMS-002 (populacja ITT (ang. *intention to treat*));
 - różnica średnich wynosiła MD=-3,0(95% CI: -4,7; -0,9) – LMS-002 (populacja PP);
 - różnica średnich wynosiła MD=-2,76 – Oh 2009;
 - ponad 17-krotnie wyższa szansa redukcji objawów w grupie DAP - OR=17,30 (95% CI: 3,15; 95,15) – (redukcja uznana przez autorów badania Sanders 2000 za istotną klinicznie);
- amplitudy CMAP, w tym:
 - zmiany amplitudy CMAP [mV] względem początku badania (Sanders 2000; Oh 2009);
 - spoczynkowej amplitudy CMAP [mV] po zastosowaniu interwencji mierzona dla mięśni ramion (średnia ± SD) – grupa DAP: 5,1 ± 3,12 vs. grupa PLC: 2,8 ± 2,08 (McEvoy 1989);
 - spoczynkowej amplitudy CMAP [mV] po zastosowaniu interwencji mierzona dla mięśni nóg (średnia ± SD) – grupa DAP: 3,2 ± 2,42 vs. grupa PLC: 1,8 ± 1,39 (McEvoy 1989);
 - poprawy spoczynkowej amplitudy CMAP o 100% względem wartości początkowej – ponad 13-krotnie wyższa szansa poprawy w grupie DAP - OR=13,19 (95% CI: 1,94; 89,82) (zmiana uznana przez autorów badania Sanders 2000 za istotną klinicznie);
 - poprawy spoczynkowej amplitudy CMAP o ≥30% względem wartości początkowej – grupa DAP: 8/11 (72,7%) vs. grupa PLC: 1/6 (16,7%) (Sanders 2000);
- oceny w skali SGI, w tym:
 - zmiany wyniku w skali SGI względem początku badania (LMS-002) w populacji ITT: różnica średnich wynosiła MD=1,7 (95% CI: 0,7; 3,0);
 - satysfakcji z leczenia na podstawie wyniku w skali SGI – wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia satysfakcji z leczenia w grupie DAP – RD=0,32 (95% CI: 0,02; 0,62) (LMS-002);
- oceny w skali CGI-I – wynik końcowy zaślepionej fazy badania LMS-002 w populacji ITT: różnica średnich wynosiła MD=1,1 (95% CI: -2,1; -0,1);
- oceny w skali NDS - wynik końcowy na koniec zaślepionej fazy badania McEvoy 1989;
- oceny w skali SS – zmiana wyniku względem początku badania i wyniku podczas przyjmowania PLC (Oh 2009);
- zmiany stopnia klasyfikacji LEMS względem początku badania i wyniku podczas przyjmowania PLC (Oh 2009);
- oceny w skali MRC – zmiana wyniku względem początku badania i wyniku podczas przyjmowania PLC (Oh 2009);
- wyniku pomiaru izometrycznej siły mięśni ramion i nóg (McEvoy 1989);
- odpowiedź na leczenie (Sanders 2000);

- ponad 7-krotnie wyższa szansa wystąpienia poprawy w grupie DAP – OR=7,50 (95% CI: 1,31; 43,03);
- mniejsze ryzyko uzyskania odpowiedzi na leczenie w postaci braku zmian: RD=-0,39 (95% CI: -0,74; -0,04)
- wyniku testu 3TUG (DAPPER):
 - mniejsza o 94% szansa wystąpienia nasilenia objawów choroby w grupie DAP - OR=0,06 (95% CI: 0,01; 0,22);
 - wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia braku zmian lub poprawy wyniku testu w grupie DAP – RD=0,72 (95% CI: 0,50; 0,95);
- oceny w skali W-SAS (DAPPER):
 - o 94% mniejsza szansa znacznego osłabienia siły mięśniowej w grupie DAP: OR=0,06 (95% CI: 0,01; 0,58);
 - mniejsze prawdopodobieństwo umiarkowanego osłabienia siły mięśniowej w grupie DAP: RD=-0,26 (95% CI: -0,52; -0,01);
 - ponad 30-krotnie wyższa szansa niewystąpienia zmian w skali W-SAS w grupie przyjmującej DAP: OR=30,60, (95% CI: 3,09; 303,39).

Fazy open-label badań eksperymentalnych

W publikacji McEvoy 1989, w którym etap open-label trwał 8 dni wskazano, że wynik w skali NDS obniżył się istotnie statystycznie w tej fazie badania przy stosowaniu maksymalnych dawek DAP względem wartości początkowych (15 vs. 40). Stwierdzono zależność spadku wyniku w skali NDS od stosowanej dawki. W okresie tym wyniki pomiaru izometrycznej siły ramion wzrosły z 70% do 81% normy. W przypadku mięśni nóg różnica ta była mniejsza – 45% vs. 65%. Odnotowano również istotnie statystycznie wyższą spoczynkową amplitudę CMAP mięśni ramion i nóg w porównaniu z wartościami początkowymi – odpowiednio: $5,0 \pm 0,5$ vs. $2,9 \pm 0,4$ i $3,1 \pm 0,6$ vs. $1,6 \pm 0,4$.

W badaniu Sanders 2000 w fazie open-label uczestniczyło 25 z 26 pacjentów. U ponad połowy chorych optymalną odpowiedź kliniczną uzyskano przy dawce DAP wynoszącej 30 lub 40 mg/dziennie. Większość pacjentów przyjmowała jednocześnie pirydostygminę. U 22 pacjentów (88,0%) uzyskało poprawę wyniku w skali QMG ≥ 2 pkt., co przez autorów publikacji było uznawane za istotną klinicznie poprawę. W przypadku 24 (96%) pacjentów stwierdzono poprawę na podstawie oceny objawów choroby, w tym u 2 z 3 pacjentów, u których takiej poprawy nie uzyskano w fazie zaślepionej. U 7 z 25 pacjentów (28%) uzyskano znaczne zmniejszenie nasilenia objawów, natomiast u 17 z 25 (68%) uzyskano znaczne zmniejszenie nasilenia objawów LEMS. U jednego pacjenta w fazie open-label stwierdzono wystąpienie remisji LEMS, w związku z czym zakończono terapię DAP nie uzyskując nawrotu objawów.

W badaniu DAPPER wskazano, że pacjenci z grupy, w której odstawiono terapię DAP odzyskali wyjściową siłę mięśni w skali W-SAS oraz uzyskali wyjściowe wyniki testu 3TUG i w skali LEFS po przywróceniu DAP w dawce sprzed fazy zaślepionej.

Skuteczność praktyczna

Mantegazza 2015

Analiza wyników oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D – skala VAS wykonana przez wnioskodawcę wykazała brak istotnie statystycznie różnic między grupą przyjmującą Firdapse a grupą BSC oraz między grupą DAP-zasada a grupą BSC. Autorzy publikacji Mantegazza 2015 uznali jednak wynik grupy BSC ($66,0 \pm 35,95$, N=5) za znacznie wyższy względem pozostałych grup (Firdapse: $34,8 \pm 34,3$, N=15; DAP-zasada: $49,5 \pm 26,31$, N=11).

Analiza wyników oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D (wyniki dostępne dla 36 pacjentów) wykazała:

- 26 pacjentów (72,2%) oceniło swoje problemy z mobilnością jako „2 – pewne problemy z chodzeniem”;
- 3 pacjentów (1 pacjent z grupy DAP-zasada oraz 2 pacjentów z grupy Firdapse) oceniło swoje problemy z mobilnością jako „3 – ograniczony do łóżka”;
- 20 pacjentów (55,6%) raportowało brak problemów z samoopieką;
- 3 pacjentów (2 pacjent z grupy DAP-zasada oraz 1 pacjent z grupy Firdapse) zgłosiło brak możliwości samodzielnego mycia lub ubrania się.

Wyniki oceny siły mięśni pacjentów wykazały, że u 5 pacjentów wynik ten wyniósł 2 (możliwość wykonania pełnego ruchu po eliminacji grawitacji), w tym u 2 pacjentów przyjmujących Firdapse.

Występowanie ataksji stwierdzono w przypadku 4 z 8 badanych (50,0%) z grupy DAP-zasada w teście przejścia „stopa za stopą” w linii prostej oraz u 5 z 10 (50,0%) również w grupie DAP-zasada w próbie „pięta-kolano”.

Abenroth 2016

Wyniki badania Abenroth 2016 wykazały, że grupa stosująca DAP charakteryzowała się najwyższym odsetkiem odpowiedzi w postaci remisji LEMS (1/18, 6%) i poprawy (13/18, 72%).

Harms 2012

W wyniku badania Harms 2012 stwierdzono:

- poważne upośledzenie sprawności u 5 z 12 pacjentów (41,7%);
- osłabienie mięśni nóg u 6 z 12 pacjentów (50%);
- ogólne zmęczenie u 5 z 12 pacjentów (41,7%);
- częściowe lub całkowite ograniczenie w codziennym funkcjonowaniu u 9 z 12 pacjentów (75%);
- zły lub bardzo zły stan zdrowia oceniany wg kwestionariusza EQ-5D u 7 z 12 pacjentów (58,3%).

Większość pacjentów (91,7%) wskazało niewielkie problemy z poruszaniem się, a 50% chorych raportowało problemy o ciężkim nasileniu w zakresie wykonywania codziennych czynności i związane z bólem i dyskomfortem, a także niewielkie problemy z samoopieką. Zwykłe czynności sprawiały niewielkie problemy u 5 pacjentów (41,7%), podobnie było w przypadku bólu i dyskomfortu.

Dodatkowa analiza skuteczności

Wyniki badania LMS-003 wykazały znamienne statystycznie różnice na korzyść DAP w zakresie:

- zmiany wyniku testu 3TUG – istotny klinicznie wzrost wyników o $\geq 20\%$: RD=-0,54 (95% CI: -0,84; -0,24);
- zmiany wyniku w skali QMG - różnica średnich wynosiła MD=-6,4 (95%CI:-9,51; -3,29);
- zmiany wyniku w skali SGI - różnica średnich wynosiła MD=2,7 (95%CI:1,18; 4,22);
- wynik końcowy w skali CGI-I - różnica średnich wynosiła MD=-1,7 (95%CI: -2,52; -0,88).

Badanie Tim 2000 wykazało przewagę DAP w skojarzeniu z pirydostygminą nad większością stosowanych interwencji w zakresie częstości uzyskiwania znacznej poprawy.

Bezpieczeństwo

W wyniku badania DAPPER nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupą DAP a PLC w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych (TEAE, ang. *treatment-emergent*

adverse event, zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia). Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi niezwiązanymi z LEMS były ból brzucha i infekcje układu oddechowego, które wystąpiły dwukrotnie w grupie PLC. Ponadto stwierdzono wystąpienie jednego poważnego zdarzenia niepożądanego u chorego z grupy PLC po > 3 tyg. od ukończenia udziału w badaniu. W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu DAPPER analizowano również ponowne pojawienie się objawów LEMS: do obniżenia saturacji tlenu doszło u 3 chorych z grupy PLC, skurcze mięśni i mdłości wystąpiły w przypadku 2 pacjentów z grupy PLC, a artralgia pojawiła się u jednego pacjenta w grupie PLC i jednego pacjenta w grupie DAP. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zmian w EKG.

Autorzy publikacji Sanders 2000 określili działania niepożądane DAP jako nieistotne. Zaobserwowano mrowienie wokół ust i parestezje palców u 4 z 14 (28,6%) pacjentów w trakcie przyjmowania DAP w zaślepionej fazie badania.

W badaniu LMS-002 nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic w częstości występowania TEAE między grupą stosującą DAP a grupą PLC. Wśród zdarzeń raportowanych w grupie DAP były: ból głowy, rumień, ropień podskórny, infekcja górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, biegunka, ból w klatce piersiowej, alergja sezonowa, ból w okolicy ustno-gardłowej, zapalenie nosogardzieli, zapalenie ucha zewnętrznego, infekcja układu moczowego.

Autorzy publikacji Oh 2016 odnotowali jedno zdarzenie związane z leczeniem w II fazie badania w grupie PLC. W fazie III jako zdarzenia związane z leczeniem oceniono 2 TEAE, które wystąpiły w grupie PLC.

W badaniu Oh 2009 odnotowano rezygnację z udziału pacjenta przyjmującego DAP, u którego wystąpiły dreszcze, osłabienie, zadyszka, rozstrój żołądka, trudności w zasypianiu. Wśród zaobserwowanych zdarzeń występowały: parestezje (2/7, 28,6% chorych) i trudności w zasypianiu (2/7, 28,6% chorych), a także ból głowy i wysokie ciśnienie krwi u jednego pacjenta przyjmującego PLC.

W badaniu Mantegazza 2015 raportowano wyniki związane z oceną bezpieczeństwa stosowania DAP, które dotyczyły wpływu na czynność serca. Wyniki EKG były dostępne dla 16 z 69 pacjentów, w tym 9 pacjentów z grupy Firdapse, 3 chorych z grupy DAP-zasada oraz 2 pacjentów z grupy BSC. Analiza wyników przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała istotnie statystycznie różnice między grupą DAP-zasada a grupą BSC (średnia długość odcinka QT wyższa w grupie DAP-zasada) w przypadku nieskorygowanego wyniku pomiaru długości odcinka QT.

Fazy open-label badań eksperymentalnych

W otwartej fazie badania LMS-002 trwającego od 7 dni do 3 miesięcy 002 poprzedzającej etap zaślepiony zgłoszono wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych u 3 pacjentów, żadne nie zostało ocenione jako związane z przyjmowanym leczeniem. Do najczęściej raportowanych zdarzeń należały parestezje w jamie ustnej (21/53, 39,6% chorych) i palców (18/53, 34,0% pacjentów).

W fazie open-label badania Sanders 2000 zaobserwowano mrowienie wokół ust i parestezje palców w przypadku 8 z 22 (36,4%) pacjentów przyjmujących DAP (brak danych o długości trwania tej fazy).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W badaniu LMS-003 w zakresie oceny bezpieczeństwa uzyskano istotnie statystycznie różnice na korzyść DAP w przypadku oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (DAP: 23,1% vs. PLC: 76,9%). Zdarzeniami, które wystąpiły w grupie DAP były: ból pleców, ból kończyn, ból głowy.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Firdapse do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zawroty głowy, hipestezję, parestezje, nudności, nadmierną potliwość, zimny pot. Często występującym działaniem są bóle brzucha.

Odnaleziono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku zawierającego amifamprydynę na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) oraz w bazie ADRR (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków).

Na stronie WHO odnaleziono zestawienie dotyczące liczby działań niepożądanych dla amifamprydyny. Łącznie zareportowano 107 zgłoszeń, w tym najwięcej działań było związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (39 zgłoszeń) oraz układu nerwowego (34 zgłoszeń).

Zgodnie z informacjami zawartymi w bazie ADRR odnotowano łącznie 32 zgłoszenia działań niepożądanych dla leku Fridapse oraz 49 dla substancji czynnej – amifamprydyny. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych (odpowiednio 15 i 21 przypadków), zaburzenia ogólne i w miejscu podania leku (odpowiednio: 9 i 10), zaburzenia układu nerwowego (5 i 12), zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (7 i 9), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (7 i 9). W obu przypadkach zgłoszono jeden przypadek nowotworu.

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

Lek podlega dodatkowemu monitorowaniu EMA (Europejska Agencja Leków, ang. European Medicines Agency).

Ograniczenia

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- włączone badania eksperymentalne stanowią porównanie z placebo, co jest podstawowym ograniczeniem analizy, której celem było określenie skuteczności i bezpieczeństwa DAP względem BSC, określonego jako pirydostygmina (PIR), leki immunomodulujące i immunosupresyjne, w tym glikokortykosteroidy. W przypadku większości badań dostępne są informacje o stosowaniu lub możliwości stosowania leczenia wspomagającego w postaci ww. leków w trakcie trwania badania, jednak są one niepełne. Stosowanie BSC możliwe było zarówno w grupach DAP, jak i PLC, co sprawia, że porównywane interwencje to: DAP + BSC vs. PLC + BSC. Włączone badania stanowią porównanie interwencji, które w rzeczywistości stanowią alternatywne postępowanie wśród pacjentów z LEMS;
- brak dokładnych danych dot. długości okresu obserwacji w badaniach obserwacyjnych Mantegazza 2015, Harms 2012 oraz Abenroth 2016;
- wysoki odsetek utraty chorych w badaniu LMS-002 – 25,9% w etapie I (open label) i w przedłużonej otwartej fazie badania McEvoy 1989 (25,0%). Wysokie procentowe wartości

są skutkiem niskiej liczebności chorych w badaniach, która natomiast związana jest z faktem, że LEMS jest chorobą rzadką;

- brak informacji na temat dawkowania DAP w badaniu obserwacyjnym Abenroth 2016;
- stosowana przez pacjentów dawka DAP w badaniu McEvoy 1989 osiągała 100 mg/dziennie, co przekracza maksymalną dawkę wg ChPL Firdapse;
- w badaniu DAPPER kryterium włączenia do zaślepionej fazy badania było wystąpienie wystarczającej odpowiedzi na leczenie DAP we wstępnej fazie *open label*, co zostało uzasadnione metodologią badania – badanie typu *withdrawal* (konieczność uzyskania skuteczności leku w celu wykazania negatywnych efektów odstawienia). Analizowanie wyników badania przeprowadzonego w ramach wybranej populacji, odpowiadającej na leczenie może prowadzić do przeszacowania efektów leczenia DAP w przypadku całej populacji chorych z LEMS;
- populacja pacjentów włączonych do badania Harms 2012 mogła być niereprezentatywna względem całkowitej populacji chorych z LEMS z uwagi na wyższy niż opisywany przez dostępne dane epidemiologiczne odsetek pacjentów ze współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi, z których część może dawać objawy podobne do LEMS, co może prowadzić do zaniżenia oceny skuteczności DAP.

Ponadto na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- ograniczenie możliwości wnioskowania w zakresie niektórych punktów końcowych ze względu na włączenie badań typu *cross-over*, dla których zdecydowano o nieobliczaniu statystycznych różnic między grupami uzasadniając to zależnością grup;
- większość badań włączonych do analizy została przeprowadzona przy zastosowaniu DAP w formie zasady, nie zaś fosforanu, który stanowi substancję czynną wnioskowanego produktu leczniczego;
- większość wyników dotyczy krótkich okresów obserwacji (1 – 14 dni). W celu poszerzenia możliwości oceny w dłuższym horyzoncie czasowym uwzględniono wszystkie dostępne dane z przedłużonych etapów poszczególnych badań oraz z badań jednoramiennych;
- różnice w charakterystyce pacjentów w poszczególnych badaniach, zwłaszcza w zakresie odsetka pacjentów z chorobą nowotworową. W badaniach LMS-002 i Sanders 2000 nie uczestniczyli chorzy z paranowotworowym LEMS, natomiast w pozostałych badaniach odsetek osób z chorobą nowotworową w wywiadzie wynosił od 3% do ok. 60%. W badaniach Sanders 1993 i Abenroth 2016 nie było możliwe określenie tego odsetka chorych;
- większość chorych w badaniach LMS-002, Mantegazza 2015, Oh 2009, Abenroth 2016 oraz Harms 2012 otrzymywało oprócz DAP – leczenie wspomagające, tj. PIR, kortykosteroidy, IVIg czy leki immunosupresyjne. W badaniach Wirtz 2009, Sanders 2000, Sanders 1993 i McEvoy 1989 podano informację o stosowaniu PIR u części chorych;
- niedostępności danych na temat stanu zdrowia pacjentów z badania Mantegazza 2015, która mogą mieć wpływ na istotność statystyczną wyników.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy użyteczności kosztów (CUA) oraz konsekwencji kosztów (CCA), z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). Przyjęto 40-letni horyzont czasowy, odpowiadający dożywotniemu. W analizie porównano amifamprydynę (DAP) z BSC (leczenie immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat), immunoglobuliny dożyłne (IVIg), pirydostygmina oraz glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon)).

W modelu ekonomicznym uwzględniono stopień zaawansowania objawów choroby (skala QMG), zgony, jakość życia, koszty leków, koszty wizyty u neurologa, koszt rehabilitacji, koszt hospitalizacji związany z podaniem IVIg, koszt podania leku, koszt monitorowania terapii, koszt kwalifikacji do programu lekowego. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych – założono brak różnic w ocenie profilu bezpieczeństwa między DAP i BSC. Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie DAP + BSC w porównaniu do BSC generuje:

- współczynnik kosztów użyteczności (CUR) na poziomie:
 - DAP + BSC - [redacted]
 - BSC - [redacted]
- inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) na poziomie [redacted]

Wartość ICUR dla porównania DAP + BSC w ramach programu lekowego w miejsce terapii BSC [redacted] o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wartość ceny zbytu netto dla opakowania Firdapse, przy których koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), wynosi po uwzględnieniu RSS:

- z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE]
- z perspektywy wspólnej – [REDAKTOWANE]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największa zmiana ICUR nastąpiła przy uwzględnieniu:

- tych samych wartości użyteczności pomiędzy ramionami i w obrębie stanów zdrowia zgodnie z modelem centralnym (dane oszacowane na podstawie rejestru chorych z LEMS) - [REDAKTOWANE] względem wariantu podstawowego bez RSS jak i w wariacie uwzględniającym RSS,
- wartości skali QMG na poziomie 0,40 - [REDAKTOWANE] względem wariantu podstawowego odpowiednio bez RSS jak i z uwzględnieniem RSS,
- wyższej skuteczności DAP nad BSC względem wariantu podstawowego [REDAKTOWANE] względem wariantu podstawowego bez RSS jak i w wariacie uwzględniającym RSS.

Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że przy aktualnym progu opłacalności, prawdopodobieństwo, że technologia wnioskowana [REDAKTOWANE]

Obliczenia własne Agencji

Oszacowania własne Agencji wykazały, że przyjęcie aktualnych kosztów na podstawie obwieszczenia MZ z 27 grudnia 2018 r. wiąże się z [REDAKTOWANE]

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- brak danych z badań klinicznych dotyczących oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu ze względu na progresję choroby. Na podstawie opinii eksperta w modelu założono różne zestawy użyteczności pomiędzy ramionami w czterech stanach zdrowia, pomimo że model centralny (wariant testowany w analizie wrażliwości) został przeprowadzony w oparciu o założenie braku różnic w wartościach użyteczności. Biorąc po uwagę wyniki analizy klinicznie przyjęte założenie jest niezasadne;
- brak wystarczających danych dotyczących porównania skuteczności DAP vs BSC. W ramach analizy klinicznej włączono sześć badań eksperymentalnych dotyczących porównania amifamprydyny (DAP) i placebo, nie zaś jak wskazano w analizach wnioskodawcy – porównania DAP względem BSC. Dane dotyczące stosowania BSC w postaci pirydostygminy, leków immunosupresyjnych, w tym glikokortykosteroidów jako leczenia wspomagającego w trakcie trwania badania dostępne są w dwóch publikacjach (DAPPER, LMS-002). W badaniu, w którym szczegółowo opisano charakterystykę pacjentów i metodykę – DAPPER, odsetek pacjentów stosujących BSC wyniósł 96,87%. W badaniu LMS-002, spośród 38 chorych, dla których dostępne są dane BSC otrzymywało 84,2%. Ogranicza to możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania tych leków w ramach analizy ekonomicznej;

- w związku z brakiem danych długookresowych, oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym są obarczone niepewnością;
- w modelu założono jednakowe prawdopodobieństwo zgonu pacjenta w danym punkcie czasowym, niezależnie od stanu zdrowia. Przyjęte założenie jest mało prawdopodobne;
- przyjęte założenia w modelu, m.in. uwzględniona dawka leku w ramach BSC w zależności od stanu zdrowia chorych określanego na podstawie skali QMG oparto na opinii jednego eksperta.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

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

W związku z przedstawieniem randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad obecnie dostępnym leczeniem standardowym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Firdapse (amifamprydyna) stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z zespołem miastenicznym Lamberta-Eatona. Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie DAP po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 19 oraz 26 osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt leków, koszt świadczeń ambulatoryjnych (wizyt u neurologa, rehabilitacji leczniczej), koszt hospitalizacji, koszt związany z wykonaniem programu lekowego (podania leku i diagnostyki).

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się z perspektywy NFZ z inkrementalnymi kosztami w wysokości:

- z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji;
- bez uwzględnienia RSS:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji;

Z perspektywy wspólnej podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego wiąże się [redacted].

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wydatki inkrementalne płatnika publicznego w porównaniu z wynikami analizy podstawowej wystąpił w przypadku uwzględnienia testowania różnych wariantów częstości występowania SCLC, udziału wnioskowanej technologii w populacji docelowej postaci bez nowotworu oraz dawki DAP w łagodnym stanie (zmiana procentowa +/- > 10%). Należy wskazać, że żaden z testowanych w ramach analizy wrażliwości wariantów nie powoduje zmiany wnioskowania z analizy.

Obliczenia własne Agencji

Uwzględnienie zaktualizowanego obwieszczenia refundacyjnego powoduje [redacted].

Ograniczenia analizy

W świetle niespójnych danych epidemiologicznych zweryfikowanie poprawności przyjętej przez wnioskodawcę wielkości populacji jest utrudnione

Ponadto przyjęte założenia, tj. wielkość populacji docelowej, prognozowany udział w rynku technologii wnioskowanej, liczebność populacji w poszczególnych stanach przyjętych w modelu oparto na opinii pojedynczego eksperta.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Istnieją wątpliwości co do wielkości efektu DAP możliwego do uzyskania w rzeczywistej praktyce klinicznej, biorąc pod uwagę wyniki dotyczące skuteczności praktycznej, wskazujące, że nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między pacjentami leczonymi DAP a chorymi przyjmującymi BSC w żadnym z ocenianych punktów końcowych. Tym samym zasadne jest rozważenie uwzględnienia mechanizmu podziału ryzyka opartego na efektach zdrowotnych.

Z uwagi na wątpliwości dot. rzeczywistego wpływu na budżet pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Fridapse wartym rozważenia byłoby uzupełnienie propozycji wnioskodawcy o mechanizm zabezpieczający maksymalne wydatki płatnika (tzw. capping).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 publikacji dotyczących praktyki klinicznej w leczeniu LEMS lub stosowania immunoglobulin:

- Wojskowy Instytut Medyczny (WIM) 2014 (Polska) – wytyczne dotyczące leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi;
- Stanowisko ekspertów 2011 (Polska) – stanowisko dotyczące stosowania IVIg w chorobach neurologicznych, w tym LEMS;
- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) 2017 (USA) – wytyczne dotyczące stosowania immunoglobulin w różnych chorobach, m.in. w LEMS;
- Department of Health, NHS Scotland (DH - NHS) 2017 (Szkocja) – wytyczne dotyczące stosowania immunoglobulin, m.in. w LEMS;
- European Federation of Neurological Societies (EFNS) 2011 (Europa) – wytyczne dotyczące postępowania w autoimmunologicznych zaburzeniach transmisji nerwowo-mięśniowej, w tym w LEMS;
- American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM) 2009 (USA) – konsensus dotyczący stosowania IVIg w leczeniu zaburzeń nerwowo-mięśniowych.

Wytyczne kliniczne EFNS wskazują DAP jako podstawową terapię LEMS. Szkockie wytyczne DH 2012 dotyczące stosowania immunoglobulin podają, że immunoglobuliny można zastosować w przypadku nieskuteczności m.in. DAP. Na stosowanie immunoglobulin w kolejnej linii leczenia wskazują również polskie wytyczne opracowane przez Wojskowy Instytut Medycyny z 2014 r. oraz amerykańskie wytyczne AAAI 2017.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Firdapse:

- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2012 - rekomendacja negatywna z uwagi na brak uzasadnienia kosztów leczenia w odniesieniu do uzyskiwanych efektów zdrowotnych;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2014 – rekomendacja pozytywna we wskazaniu: objawowe leczenie dorosłych pacjentów z LEMS.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Firdapse jest refundowana w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Dania, Finlandia, Francja, Holandia, Niemcy, Norwegia, Wielka Brytania, Włochy. We Francji zastosowano instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 25.06.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.37.2018.21.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Firdapse (amifampridine) tabletki, 10 mg, 100 tabl., kod EAN 5909991274054, we wskazaniu: leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona, w ramach programu lekowego „Leczenie amifamprydyną w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 7/2019 z dnia 28 stycznia 2019 roku w sprawie oceny leku Firdapse (amifampridine) tabletki, 10 mg, 100 tabl., kod EAN 5909991274054, we wskazaniu: leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona, w ramach programu lekowego „Leczenie amifamprydyną w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2019 z dnia 28 stycznia 2019 roku w sprawie oceny leku Firdapse (amifampridine) tabletki, 10 mg, 100 tabl., kod EAN 5909991274054, we wskazaniu: leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona, w ramach programu lekowego „Leczenie amifamprydyną w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona (ICD-10: G73.1)”;
2. Raport nr OT.4331.27.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Firdapse (amifamprydyna) we wskazaniu: objawowe leczenie zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona (ang. Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) u osób dorosłych”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 17 stycznia 2019 r.