

Analiza ekonomiczna  
produktu leczniczego APO-go PEN<sup>®</sup>  
(apomorfina, roztwór do wstrzykiwań)  
w leczeniu fluktuacji ruchowych  
(zjawisk *on-off*) u pacjentów z chorobą  
Parkinsona, które nie są dostatecznie  
kontrolowane przez stosowanie doustnych  
leków przeciwparkinsonowych

---



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8  
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Stada Poland Sp. z o.o.*

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA</b> .....	<b>6</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>7</b>
<b>3. STRESZCZENIE</b> .....	<b>8</b>
<b>4. ANALIZA EKONOMICZNA</b> .....	<b>10</b>
<b>4.1. Metodyka</b> .....	<b>10</b>
4.1.1. Cel analizy .....	10
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego .....	10
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej .....	12
4.1.4. Perspektywa .....	13
4.1.5. Horyzont czasowy.....	13
4.1.6. Dyskontowanie .....	14
4.1.7. Technika analityczna .....	14
4.1.8. Próg opłacalności.....	15
<b>4.2. Model decyzyjny</b> .....	<b>16</b>
4.2.1. Opis modelu.....	16
4.2.2. Parametry modelu .....	21
4.2.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	21
4.2.2.2. Efekty zdrowotne i prawdopodobieństwa zdarzeń .....	21
4.2.2.3. Analiza kosztów .....	25
4.2.2.4. Naturalna progresja choroby i śmiertelność.....	48
4.2.2.5. Użyteczności .....	49
<b>4.3. Zestawienie parametrów wejściowych modelu</b> .....	<b>53</b>
<b>4.4. Wyniki analizy kosztów-użyteczności</b> .....	<b>57</b>
4.4.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji .....	57
4.4.2. Analiza podstawowa .....	58
4.4.3. Prosta analiza wrażliwości.....	60
4.4.3.1. Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	60
4.4.3.2. Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	65
4.4.3.3. Horyzont czasowy badań klinicznych .....	70
<b>5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH</b> .....	<b>72</b>
<b>6. OGRANICZENIA ANALIZY</b> .....	<b>73</b>
<b>7. DYSKUSJA I WNIOSKI</b> .....	<b>75</b>
<b>8. ZAŁĄCZNIKI</b> .....	<b>78</b>
<b>8.1. Interwencje zalecane w przypadku nieskuteczności zoptymalizowanej terapii doustnej - zestawienie wskazań do stosowania wg wytycznych praktyki klinicznej [5]</b> .....	<b>78</b>
<b>8.2. Odsetki pacjentów w populacji docelowej leczonych poszczególnymi metodami w polskiej praktyce klinicznej obecnie i po rozpoczęciu refundacji apomorfiny – opinie ekspertów klinicznych [5]</b> .....	<b>81</b>

<b>8.3. Opis badań stanowiących źródło danych o skuteczności klinicznej.....</b>	<b>81</b>
<b>8.4. Charakterystyka publikacji stanowiących źródło danych w procesie modelowania .....</b>	<b>88</b>
<b>8.5. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych – opis kwerend oraz opis selekcji badań.....</b>	<b>91</b>
<b>8.6. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia towarzyszących chorobie Parkinsona – opis kwerend oraz opis selekcji badań .....</b>	<b>94</b>
<b>8.7. Charakterystyki analiz ekonomicznych oceniających opłacalność apomorfiny .....</b>	<b>98</b>
<b>8.8. Produkty lecznicze refundowane w Polsce we wskazaniu: choroba Parkinsona.....</b>	<b>101</b>
<b>8.9. Skala nasilenia choroby Hoehn-Yahra [59] .....</b>	<b>106</b>
<b>8.10. Lewodopa - średni koszt ważony udziałami opakowań preparatów zawierających lewodopę w łącznej refundacji tej substancji .....</b>	<b>106</b>
<b>8.11. Równoważnik dawki lewodopy (LDE) .....</b>	<b>108</b>
<b>8.12. Domperidon - dane sprzedażowe <i>IMS Health</i>.....</b>	<b>112</b>
<b>8.13. Opieka specjalistyczna – opinia ekspertów medycznych.....</b>	<b>114</b>
<b>8.14. Badania diagnostyczne kosztochłonne.....</b>	<b>116</b>
<b>8.15. Analiza wrażliwości – dodatkowe założenia.....</b>	<b>117</b>
<b>8.15.1. Dawka apomorfiny – wszystkie badania włączone do analizy klinicznej [10]</b>	<b>117</b>
<b>8.15.2. Dawka apomorfiny – na podstawie zużycia pełnych wstrzykiwaczy [1] ....</b>	<b>118</b>
<b>9. SPIS TABEL .....</b>	<b>119</b>
<b>10. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>122</b>
<b>11. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>123</b>
<b>12. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>124</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

### Autorzy - Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED] [REDAKTED] [REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

### Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/stanowisko
[REDAKTED]	[REDAKTED] [REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED] [REDAKTED]

Data zakończenia analizy: sierpień 2014 r.

#### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Płk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
tel./fax. 12 263 60 38  
email: [kontakt@inar.pl](mailto:kontakt@inar.pl)

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APO-PEN	apomorfina w postaci przerywanych bolusów podskórnych
CER	współczynnik koszt-efektywność (ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> )
CUA	analiza typu koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
DBS	głęboka stymulacja mózgu (ang. <i>deep brain stimulation</i> )
DDD	przypuszczalna średnia podtrzymująca dawka dobową dla leku stosowanego w głównym wskazaniu u dorosłego człowieka (ang. <i>Daily Defined Dose</i> )
EuroQol – EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia
ex-factory	cena producenta
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HY	skala Hoehn-Yahr
ICD 10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICD 9	międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LDE	równoważnik dawki lewodopy (ang. <i>levodopa dosage equivalent</i> )
N, n	liczba pacjentów w badaniu
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OFF	stany w modelu określone: OFF I, OFF II, OFF III, OFF IV
OFF I	łączny czas stanów <i>off</i> wynosi co najwyżej 25% czasu czuwania w ciągu dnia
OFF II	pacjent znajduje się w stanie <i>off</i> , przez 26-50% czasu czuwania w ciągu dnia
OFF III	łączny czas stanów <i>off</i> wynosi co najwyżej 51-75% czasu czuwania w ciągu dnia
OFF IV	pacjent znajduje się w stanie <i>off</i> , przez co najmniej 76% czasu czuwania w ciągu dnia
OTD	zoptymalizowana terapia doustna lekami przeciwparkinsonowymi
p	prawdopodobieństwo popełnienia błędu I rodzaju (odrzućenia hipotezy zerowej)
pacj.	pacjent
persp.	perspektywa
PKB	Produkt Krakowy Brutto
pkt	punkty
PL	placebo
QALY	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
wg	według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

### 3. STRESZCZENIE

#### Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności zastosowania produktu leczniczego APO-go PEN®, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań (substancja czynna apomorfina) (dodanego do optymalnej terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi) w porównaniu z optymalną terapią doustnymi lekami przeciwpar-

kinsonowymi w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

Ekspertyza została przygotowana na zlecenie firmy *Stada Poland Sp. z o.o.*

#### Metodyka

Ocenę opłacalności przeprowadzono w ramach analizy kosztów użyteczności, gdzie ostatecznym wynikiem był inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*) przy zastąpieniu przez technologię wnioskowaną (produkt leczniczy APO-go PEN®) technologii opcjonalnej.

W niniejszej analizie populację docelową stanowią pacjenci z chorobą Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska *on-off*) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego preparatu APO-go PEN®.

Na podstawie statusów leków sierocych, przyznanych produktom leczniczym zawierającym apomorfina przez EMA<sup>1</sup> i FDA<sup>2</sup>, uzasadnione jest określenie powyższego wskazania jako schorzenia rzadkiego.

Analizę przeprowadzono dla porównania zastosowania produktu leczniczego APO-go PEN®, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań (substancja czynna apomorfina) dodanego do optymalnej terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi w porównaniu z optymalną terapią doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi.

Obliczenia przeprowadzono w oparciu o model Markowa, służący wymodelowaniu przebiegu choroby Parkinsona. Budowę modelu oparto o wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność praktyczną apomorfiny w zakresie redukcji czasu w stanie *off* oraz założeniu progresji naturalnej zarówno w zakresie czasu trwania stanów *off* oraz zaawansowania choroby Parkinsona wyrażonej w skali Hoehn-Yahra. Model skonstruowano w programie *Microsoft Excel 2007*.

W skonstruowanym modelu uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty leków (apomorfina, optymalne leczenie doustne (OTD)), koszt podania apomorfiny, koszt hospitalizacji w ramach, której następuje ustalanie dawki progowej leku, koszty monitorowania stanu chorego, koszty związane z zaawansowaniem choroby Parkinsona (zależne od łącznego czasu trwania stanów *off* w ciągu dnia oraz stadium zaawansowania w skali Hoehn-Yahra).

<sup>1</sup> Europejska Agencja Leków. EU/3/06/349. Apomorphine hydrochloride (Inhalation use). Orphan designation. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human\\_orphan\\_000588.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000588.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b)

Europejska Agencja Leków. Report on the first 3-year mandate of the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). April 2000 – April 2003 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500089645&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500089645&mid=WC0b01ac058009a3dc)

<sup>2</sup> U.S. Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals. Apomorphine HCl (Apokyn) [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ooop/OOPD\\_Results\\_2.cfm?Index\\_Number=057591](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ooop/OOPD_Results_2.cfm?Index_Number=057591)



████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████

Obliczenia przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego (budżetu NFZ). Analiza została przeprowadzona w 10-letnim horyzoncie czasowym. Koszty dyskontowano na poziomie 5% rocznie, wyniki zdrowotne na poziomie 3,5%.

Stabilność otrzymanych wyników oceniono w analizie wrażliwości.

Jako próg opłacalności przyjęto kwotę 111 381 PLN/QALY.

Analiza została przeprowadzona zgodnie z Wytyczny przeprowadzenia oceny technologii medycznych oraz z Rozporządzeniem 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.

## Wyniki analizy koszty-użyteczność

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla porównania APO-PEN/OTD vs OTD wskazują, że dodanie apomorfiny w postaci przerywanych bolusów podskórnych do optymalnej terapii doustnej lekami przeciwparkinsonowymi jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem.

### Perspektywa NFZ, wariant bez RSS

Koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu komparatora interwencją wynosi 140 162 PLN. Cena progowa opakowania jednostkowego produktu leczniczego APO-go PEN® wynosi ██████████.

### Perspektywa NFZ, wariant z RSS

W przypadku uwzględnienia RSS współczynnik ICUR wyniósł ██████████, natomiast progowa cena zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego APO-go PEN® wynosi ██████████.

### Perspektywa NFZ+pacjent

Z perspektywy NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu OTD przez APO-PEN/OTD wyniósł 157 679 PLN, natomiast przy uwzględnieniu RSS współczynnik ICUR został oszacowany na ██████████.

## Wnioski końcowe

Produkt leczniczy APO-go PEN® (apomorfina) stanowi odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów z chorobą Parkinsona, u których pomimo stosowania optymalnej terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi występują niedostatecznie kontrolowane fluktuacje ruchowe (zjawiska *on-off*). Ponadto badania kliniczne włączone do analizy efektywności klinicznej wykazały, że leczenie apomorfiną w powtarzalnych iniekcjach podskórnych, w populacji właściwie wyselekcjonowanych pacjentów z zaawansowaną chorobą Par-

kinsona, u których występują fluktuacje ruchowe, niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych wykazuje wyższą efektywność kliniczną względem zoptymalizowanego leczenia doustnego lekami przeciwparkinsonowymi pozwalając na skuteczniejszą kontrolę objawów choroby, skrócenie czasu trwania stanów *off*, wydłużenie czasu trwania stanów *on* oraz redukcję nasilenia objawów w stanie *off*, przy znanym, akceptowalnym stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka.

## 4. ANALIZA EKONOMICZNA

### 4.1. Metodyka

#### 4.1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności zastosowania produktu leczniczego APO-go PEN®, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań (substancja czynna apomorfina) (dodanego do optymalnej terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi) w porównaniu z optymalną terapią doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

Ekspertyza została przygotowana na zlecenie firmy *Stada Poland Sp. z o.o.*

#### 4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności leczenia pacjentów z chorobą Parkinsona przeprowadzono w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Poniżej przedstawiono podstawowe informacje dotyczące populacji, interwencji, technologii opcjonalnych oraz efektów zdrowotnych ujętych w niniejszej analizie ekonomicznej.

##### **Populacja (P)**

W niniejszej analizie populację docelową stanowią pacjenci z chorobą Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska *on-off*) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego preparatu APO-go PEN® [1].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy APO-go PEN® jest wskazany w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych [1].

Należy podkreślić, iż w dniu 16 lutego 2006 roku Komisja Europejska przyznała status leku sierocemu innemu produktowi leczniczemu zawierającemu apomorfinę, we wskazaniu analogicznym do wskazania dla produktu Apo-go PEN®, tj. „leczenie stanów *off* w chorobie Parkinsona, nieodpowiadających na leczenie doustne”. Wśród kryteriów przyznania wspomnianego statusu jest rzadkość występowania danego schorzenia/stanu klinicznego, tj. rozpowszechnienie  $\leq 5$  na 10 tys., ciężkość stanu klinicznego/schorzenia, które ma być leczone danym lekiem oraz ograniczenia w zakresie dostępnych, opcjonalnych metod leczenia [2, 3]. Z kolei Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) jako „wskazanie sieroce” zaakceptowała wskazanie określone jako „leczenie fluktuacji *on-off* związanych z późnym okresem ChP” (produkt leczniczy zawierający apomorfinę do wstrzyknięć podskórnych uzyskał status leku sierocemu w USA) [4].

Na podstawie statusów leków sierocych, przyznanych produktom leczniczym zawierającym apomorfina przez EMA i FDA [2, 3, 4], uzasadnione jest określenie powyższego wskazania jako schorzenia rzadkiego.

### **Interwencja (I)**

W analizie oceniono opłacalność stosowania produktu leczniczego APO-go PEN, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań (w niniejszym opracowaniu określany w skrócie jako „APO PEN”). Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego jest apomorfina; 1 ml zawiera 10 mg chlorowodoru apomorfiny. Apomorfina należy do grupy farmakoterapeutycznej: agoniści dopaminy, kod ATC: N04B C07 [1]; należy do pochodnych nieergolinowych.

Należy zaznaczyć, iż substancja czynna apomorfina posiada status leku sierociego przyznanego przez Komisja Europejska [2, 3] oraz Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) [4] (patrz powyżej w sekcji: *Populacja (P)*).

### **Komparator (C)**

Zgodnie z wytycznymi AOTM [6] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [6]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [7, 8]. [5]

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych (załącznik 8.1), danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej i opinii ekspertów klinicznych (załącznik 8.2) ustalono, że interwencją w największym stopniu spełniającą kryteria wyboru komparatora do analiz HTA dla apomorfiny we wstrzyknięciach s.c. jest kontynuacja leczenia zoptymalizowaną terapią doustną (pomimo jej nieskuteczności) bez wstrzyknięć apomorfiny, ponieważ jest to terapia w największym stopniu odpowiadająca obecnej polskiej praktyce klinicznej, która zostanie częściowo zastąpiona przez leczenie z udziałem apomorfiny (zoptymalizowana terapia doustna + apomorfina we wstrzyknięciach) i prowadzona w przewadze z udziałem leków refundowanych w Polsce.

Inne interwencje, rozważane jako potencjalne komparatory, zostały ostatecznie odrzucone, z następujących przyczyn:

- dodanie do lewodopy agonisty dopaminy w postaci transdermalnej (rotygotyny) – terapia nierefundowana w Polsce, nie stanowi praktyki klinicznej,
- apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym – terapia nierefundowana w Polsce (nie stanowi praktyki klinicznej) i adresowana do pacjentów z częściej występującymi stanami off/cięższymi fluktuacjami,
- lewodopa w ciągłym wlewie dojelitowym - terapia nierefundowana i sporadycznie stosowana w Polsce, w związku z czym nie stanowi praktyki klinicznej,
- głęboka stymulacja mózgu (DBS) – terapia refundowana i stosowana w Polsce, ale adresowana do innej grupy pacjentów z zaawansowaną ChP, w opinii polskich ekspertów klinicz-

nych nie stanowi alternatywy dla apomorfiny (apomorfina we wstrzyknięciach nie zastąpi DBS), a zagraniczne opracowania zawierające zestawienia wskazań do stosowania apomorfiny i DBS potwierdzają, że szczegółowe wskazania i przeciwwskazania do tych terapii są w dużym stopniu rozbieżne.

Charakterystykę leków stosowanych w ramach zoptymalizowanej terapii doustnej, refundowanych w Polsce, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5] poprzedzającej niniejsze opracowanie. Terapia jest dostosowywana indywidualnie i obejmuje zarówno monoterapię preparatami lewodopy (zmiana częstości podawania i wielkości dawek, postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu), jak i politerapię (lewodopa i adjuwant). Szczegółowe informacje na temat poziomu i sposobu finansowania technologii opcjonalnych stanowiących komparatory zamieszczono w załączniku 8.8.

### **Efekty zdrowotne (O)**

Uwzględniając wpływ wystąpienia punktów końcowych (czas trwania stanów *off*, nasilenie choroby w skali Hoehn-Yahr) na jakość życia, oszacowano prognozowaną liczbę lat życia skorygowaną o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life-Years*), która to liczba stanowi ostateczny wynik w odniesieniu do efektów zdrowotnych. Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) jest miarą efektu zdrowotnego zgodną z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [8] oraz z Wytycznymi AOTM [6].

#### **4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej**

Według wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych [6] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- 1) wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o istniejący, wiarygodny model, z uwzględnieniem aktualnych, polskich danych kosztowych;
- 2) wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o istniejącą, aktualną i wiarygodną analizę efektywności klinicznej;
- 3) wykonanie analizy ekonomicznej po określeniu efektywności klinicznej na drodze przeglądu systematycznego.

Niniejsza analiza ekonomiczna poprzedzona została wykonaną odrębnie analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [10]. Model służący przeprowadzeniu obliczeń sporządzony został na podstawie danych dotyczących wyników klinicznych zaczerpniętych z analizy efektywności klinicznej [10]. Jako źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej apomorfiny w postaci przerywanych bolusów podskórnych wybrano badania *Hughes 1993* [12] oraz *Franke 1990* [13] (dokładny opis zobacz załącznik 8.3, str. 81), które dostarczają informacji o średnim czasie trwania stanów *off* przed zastosowaniem oraz w trakcie leczenia apomorfina w postaci przerywanych bolusów podskórnych. Wybrano przy tym badania, dla których wyniki dla ww. punktu końcowego przedstawiono w postaci średniej (nie uwzględniono badań przedstawiających wyniki w postaci mediany). Dane z ww. badań pozwoliły na przeprowadzenie podziału na poszczególne stany *off* definiowane jako OFF I: do 25% czasu czuwania w fazie *off*, OFF II: od 26%

do 50% czasu czuwania spędzonego w stanie *off*, OFF III: 51 do 75% oraz OFF IV: powyżej 75% czasu czuwania w fazie *off*. Stopień zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra zaczerpnięto z randomizowanych badań klinicznych

Pozostałymi danymi wejściowymi do modelu były:

- koszty związane ze stanami chorobowymi uwzględnionymi w modelu (w tym koszty porównywanych opcji terapeutycznych),
- użyteczności stanów chorobowych ujętych w modelu,
- prawdopodobieństwa progresji choroby uzależnione od stanu pacjenta (określonego czasem trwania stanów *off* oraz zaawansowaniem choroby w skali Hoehn-Yahra).

#### 4.1.4. Perspektywa

Niniejsza analiza została przeprowadzona z dwóch perspektyw ekonomicznych:

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ),
- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent).

Przyjęte perspektywy są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [8] oraz z Wytycznymi AOTM [6].

#### 4.1.5. Horyzont czasowy

Zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych zawierających apomorfinę w postaci roztwór do infuzji [11] u pacjentów, u których wykazano dobrą odpowiedź w okresie „on” podczas etapu rozpoczynania leczenia apomorfina, lecz u których podczas leczenia za pomocą przerywanych bolusów ogólny stopień opanowania objawów pozostawał niewystarczający bądź u których konieczne jest częste wykonywanie wielu wstrzyknień (ponad 10 na dobę), można rozpocząć lub przejść na leczenie za pomocą ciągłego wlewu podskórnego. Ponadto według opinii eksperta medycznego [52] średni czas stosowania apomorfiny w postaci przerywanych bolusów wynosił będzie 2 lata.

Do konieczności zmiany terapii w postaci przerywanych bolusów na leczenie w postaci ciągłego wlewu podskórnego (opcja medyczna aktualnie nierefundowana) dochodzić może, gdy liczba dziennych wstrzyknień jest niewystarczająca by w pełni kontrolować objawy choroby oraz gdy pacjent ze względu na postęp choroby nie może kontynuować samodzielnego podania leku.

Z uwagi na powyższe oraz oczekiwany czas stosowania apomorfiny (średnio 2 lata) w modelu przyjęto 10-letni horyzont czasowy. Przyjęty horyzont czasowy uznano za wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi zarówno w zakresie kosztów oraz efektów zdrowotnych.

#### 4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [8, 6] (roczne stopy dyskontowe). W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [8] oraz z Wytycznymi AOTM [6].

#### 4.1.7. Technika analityczna

W celu oceny zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania odpowiadających im efektów klinicznych przeprowadzono – zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. – analizę kosztów użyteczności, w skład której wchodziły:

- analiza podstawowa, zawierająca:
  - wyszczególnienie założeń, na podstawie których skonstruowano model,
  - zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których przeprowadzono obliczenia,
  - zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*),
  - analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR),
  - analiza progowa, tj. wyznaczenie maksymalnej ceny zbytu netto, przy której ICUR nie przekracza progu opłacalności (111 381 PLN za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość),
- analiza wrażliwości, zawierająca:
  - deterministyczną analizę wrażliwości, przedstawiającą współczynniki ICUR oraz ceny progowe przy zakresie zmienności wartości parametrów wejściowych do modelu;
- przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania apomorfiny;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia dla przebiegu choroby Parkinsona.

Jako główną miarę efektu zdrowotnego w analizie koszty-użyteczność przyjęto zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wybór techniki koszty-użyteczność wynika z faktu, iż w badaniach klinicznych oceniających skuteczność terapii apomorfina (roztwór do wstrzyknięć) w porównaniu z technologią opcjonalną, stwierdzono istotne statystycznie różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia punktów końcowych ocenionych w analizie efektywności klinicznej, które to punkty końcowe powiązane są z jakością życia chorych.

Wynikiem analizy ekonomicznej badającej opłacalność terapii apomorfiną (roztwór do wstrzyknięć) w porównaniu z optymalną terapią doustną są inkrementalne współczynniki koszty-użyteczność (ICUR), wyrażające koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu technologii opcjonalnej przez apomorfinę dodaną do terapii doustnej. W zapisie matematycznym wzór służący obliczeniu wartości ICUR przedstawia się następująco:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową oraz wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, oceniającą wpływ niepewności oszacowań parametrów modelu.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie do modelu zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na użycie danych dotyczących praktyki klinicznej (dowody empiryczne), jako źródła danych o efektywności apomorfiny.

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania apomorfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych (*zjawisk on-off*) u pacjentów z chorobą Parkinsona. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz kosztowych dotyczących apomorfiny w postaci przerywanych bolusów (odnaleziono natomiast 1 analizę kosztów oraz 2 postery i 1 abstrakt konferencyjny oceniające opłacalność zastosowania apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych). Strategię przeszukiwania baz danych zaprezentowano w rozdziale 5, str. 72.

Przyjęta technika analityczna jest zgodna z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [8] oraz z Wytycznymi AOTM [6].

#### 4.1.8. Próg opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [7] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat

dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011 [9] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 37 127 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy  $3 \times 37\,127$  PLN, tj. **111 381 PLN/QALY**.

## 4.2. Model decyzyjny

### 4.2.1. Opis modelu

W celu ekstrapolacji wyników badań *Hughes 1993* [12] oraz *Frankel 1990* [13] poza horyzont czasowy w analizie koszty-użyteczność posłużono się modelem decyzyjnym, wykonanym w programie *Microsoft Office Excel 2007*. Skonstruowany model Markowa (model kohortowy) uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z chorobą Parkinsona, u którego występują fluktuacje ruchowe niedostatecznie kontrolowane poprzez użycie doustnych leków przeciwparkinsonowych. Struktura modelu została opracowana w oparciu o model decyzyjny przedstawiony w analizie ekonomicznej *Lowin 2011* [14].

W modelu rozpatrywano stany zależne od:

- łącznego czasu stanów *off* w ciągu dnia (stany określane jako „OFF”)
  - OFF I – łączny czas stanów *off* wynosi co najwyżej 25% czasu czuwania w ciągu dnia,
  - OFF II – pacjent znajduje się w stanie *off*, przez 26-50% czasu czuwania w ciągu dnia,
  - OFF III – łączny czas stanów *off* wynosi co najwyżej 51-75% czasu czuwania w ciągu dnia,
  - OFF IV – pacjent znajduje się w stanie *off*, przez co najmniej 76% czasu czuwania w ciągu dnia,
- oraz stopnia zaawansowania choroby Parkinsona określonego skalą Hoehn-Yahr (HY). Rozpatrywano stopnie 2 do 5 nasilenia choroby Parkinsona (HY2 – HY5), charakterystykę poszczególnych stopni w skali Hoehn-Yahra zamieszczono w załączniku 8.9, str. 106.

Ponadto w stanem terminalnym (pochłaniającym) w modelu jest „Zgon”.

Poniższa tabela obrazuje wszystkie rozpatrywane stany modelu (zależne od czasu stanów *off* i stopnia zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra oraz zgon) oraz możliwe przejścia pomiędzy tymi stanami (oznaczone „+”). Poza początkowym okresem leczenia (do 4 lat obserwacji na podstawie wyników badania *Hughes 1993* [12]), gdzie przyjęto możliwość redukcji w zakresie łącznego czasu stanów *off* w ramieniu apomorfiny, zgodnie z publikacją *Lowin 2011* [14] założono, że u osób z chorobą Parkinsona może wystąpić progresja do gorszego stadium zaawansowania ChP wg skali Hoehn-Yahr, kolejnego, gorszego stanu OFF lub równoczesnego pogorszenia w zakresie tych dwóch



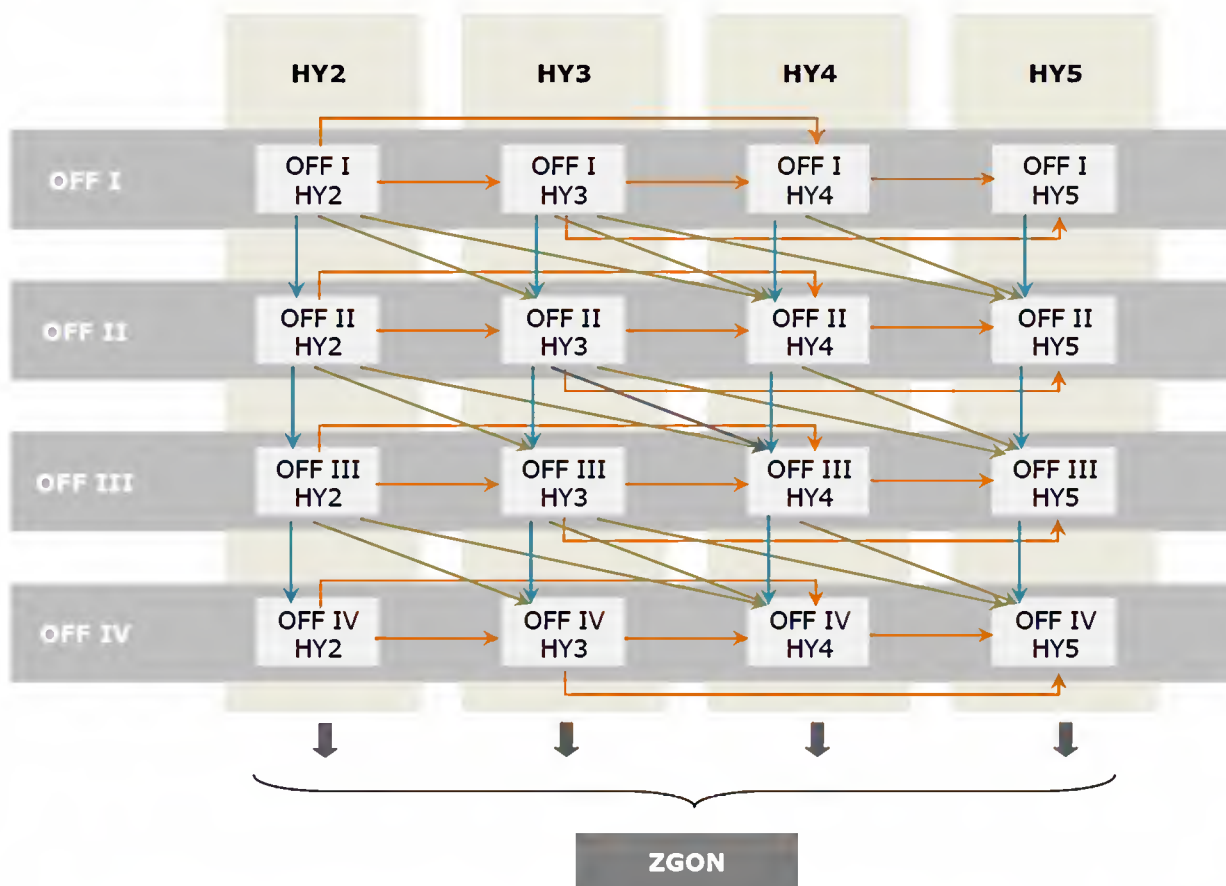
---

parametrów. Pacjent może także pozostać w stanie, w którym znajdował się w poprzednim cyklu (brak progresji), nie zakładano natomiast możliwości poprawy stanu zdrowia [14].

do stanu ze stanu	OFF I HY2	OFF I HY3	OFF I HY4	OFF I HY5	OFF II HY2	OFF II HY3	OFF II HY4	OFF II HY5	OFF III HY2	OFF III HY3	OFF III HY4	OFF III HY5	OFF IV HY2	OFF IV HY3	OFF IV HY4	OFF IV HY5	Zgon
OFF I HY2	+																+
OFF I HY3		+															+
OFF I HY4			+														+
OFF I HY5				+													+
OFF II HY2					+				+								+
OFF II HY3						+				+							+
OFF II HY4							+				+						+
OFF II HY5								+				+					+
OFF III HY2									+				+				+
OFF III HY3										+				+			+
OFF III HY4											+				+		+
OFF III HY5												+					+
OFF IV HY2													+				+
OFF IV HY3														+			+
OFF IV HY4															+		+
OFF IV HY5																+	+
Zgon																	+

Na poniższym rysunku zaprezentowano diagram drzewa decyzyjnego dla modelu Markowa, opisującego przebieg choroby od momentu rozpoczęcia leczenia.

**Rysunek 1.**  
**Schemat modelu Markowa zastosowany w analizie koszty-użyteczność apomorfiny w postaci przerywanych bolusów (APO-go PEN®)**



**Opis:**

- brak wydłużenia czasu stanów off, progresja w skali Hohen-Yahra
- wydłużenia czasu stanów off, brak progresji w skali Hohen-Yahra
- wydłużenia czasu stanów off oraz progresja w skali Hohen-Yahra

Ponadto chory może pozostać w stanie, w którym znajdował się w poprzednim cyklu (nie przedstawiono na rysunku z uwagi na możliwe ograniczenie czytelności diagramu)

Skonstruowany w niniejszej analizie model decyzyjny powstał w oparciu o wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność praktyczną apomorfiny w zakresie redukcji czasu w stanie off oraz założeniu progresji naturalnej zarówno w zakresie czasu trwania stanów off oraz zaawansowania choroby Parkinsona wyrażonej w skali Hoehn-Yahra.

Do każdego z powyższych stanów modelu, poza stanem pochłaniającym, przyporządkowane zostały koszty związane z pobytem w danym stanie, tj. koszty leków (apomorfina, optymalne leczenie doustne (OTD)), koszt podania apomorfiny, koszt hospitalizacji w ramach, której następuje ustalenie dawki progowej leku, koszty monitorowania stanu chorego, koszty związane z zaawansowaniem choroby Parkinsona (zależne od łącznego czasu trwania stanów off w ciągu dnia oraz stadium zaawansowania w skali Hoehn-Yahra).

Ustalono, że długość cyklu w modelu, odpowiadająca częstości zmian stanu zdrowia chorego przedstawionego w badaniach: Hughes 1993 [12] oraz Frankel 1990 [13], stanowiących źródło

skuteczności klinicznej apomorfiny, wynosi ok. 1 roku. W związku z długoletnim horyzontem czasowym, w analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych, przyjmując roczną stopę dyskontową na poziomie odpowiednio 5% oraz 3,5% [6]. Ze względu na długość cyklu w modelu (1 rok) uwzględniono korektę połowy cyklu zarówno dla efektów zdrowotnych jak i kosztów (korekty połowy cyklu nie zastosowano dla kosztów związanych z wprowadzeniem leczenia apomorfiną i ustalaniem dawki progowej leku).

W modelu poczynione zostały ponadto następujące założenia:

- Do wyznaczenia zmiany łącznego czasu stanów *off* w ciągu dnia przed leczeniem oraz po leczeniu apomorfiną posłużyły badania oceniające skuteczność praktyczną apomorfiny *Hughes 1993* [12] oraz *Frankel 1990* [13]. Prawdopodobieństwo znalezienia się pacjenta w jednym ze stanów *off* przed oraz po zastosowaniu apomorfiny wyznaczono szacując średni ważony liczebnością prób czas trwania stanów *off* w ciągu dnia wyjściowo oraz po leczeniu APO-PEN.
- Wyniki badania *Hughes 1993* [12] wskazują na utrzymanie się efektu zdrowotnego (skrócenie czasu trwania stanów *off*) przez okres 4 lat. Po tym okresie dla ramienia apomorfiny przyjęto stałe roczne prawdopodobieństwo progresji do kolejnego gorszego stanu OFF.
- Analizowane badania kliniczne nie dostarczają informacji o wpływie leczenia apomorfiną na stadium zaawansowania choroby Parkinsona w skali Hoehn-Yahra, dlatego przyjęto, że niezależnie od stosowania leczenia aktywnego u chorych może nastąpić progresja zaawansowania choroby (pacjent może pozostać w tym samym stadium lub przejść do gorszego stadium zaawansowania w skali Hoehn-Yahra).
- Wyjściowy rozkład stanów *off* w ramieniu komparatora przyjęto na takim samym poziomie jak dla apomorfiny. Następnie założono stałe roczne prawdopodobieństwo progresji choroby (występuje zarówno możliwość pogorszenia w stanach OFF oraz progresja zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra) – na podstawie publikacji *Davey 2001* [15] oraz *Lowin 2011* [14].
- Progresję choroby określono, jako progresję do gorszego stadium zaawansowania ChP wg skali Hoehn-Yahr, kolejnego, gorszego stanu OFF lub równoczesnego pogorszenia w zakresie tych dwóch parametrów. Pacjent może także nie doznać progresji choroby i pozostać w stanie, w którym znajdował się w poprzednim cyklu. [14]
- W każdym cyklu modelu pacjenci mogą zrezygnować z leczenia apomorfiną. U części chorych przerwanie leczenia apomorfiną nastąpi w fazie ustalania dawki progowej leku. Po przerwaniu leczenia pacjent zostaje objęty wyłącznie terapią standardową (optymalną terapią doustną), zostają mu przypisane koszty oraz efekty takie jak dla pacjentów stosujących wyłącznie optymalną terapię doustną.
- Ryzyko zgonu uzależnione od stopnia zaawansowania ChP w skali Hoehn-Yahra zaczerpnięto z publikacji *Davey 2001* [15] oraz *Lowin 2011* [14].
- Przyjęto użyteczności stanów zdrowia uzależnione od łącznego czasu stanów *off* w ciągu dnia oraz stopnia zaawansowania choroby Parkinsona w skali Hoehn-Yahra.

## 4.2.2. Parametry modelu

### 4.2.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Charakterystyka wyjściowa pacjentów została przyjęta na podstawie charakterystyk populacji włączonych do analizy klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [10]. Uwzględniono badania dostarczające informacji o skuteczności leczenia apomorfiną w postaci redukcji czasu trwania stanów *off* [12, 13] oraz stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra [19-20].

**Tabela 1.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów stosujących apomorfina w postaci przerywanych bolusów**

Badanie	N	Wiek [średnia]	Stadium zaawansowania wg skali Hoehn-Yahra [% pacjentów]			
			2	3	4	5
<i>van Laar 1993</i> [19]	5	54,2	0%	40%	60%	0%
<i>Rascol 2010</i> [20]	30	59,9	20%	20%	60%	0%
<i>Hughes 1993</i> [12]	49	62,6	-	-	-	-
<i>Frankel 1990</i> [13]	32	59	-	-	-	-
<b>Średnia ważona liczebnością próby</b>	-	<b>60,5</b>	<b>17%</b>	<b>23%</b>	<b>60%</b>	<b>0%</b>

- brak informacji

Powyższą charakterystykę wyjściową przyjęto również dla ramienia komparatora, tj. dla optymalnej terapii doustnej.

### 4.2.2.2. Efekty zdrowotne i prawdopodobieństwa zdarzeń

Dane dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa przyjęto w oparciu o wyniki analizy klinicznej [10] przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego.

W procesie wyszukiwania odnaleziono sześć randomizowanych badań klinicznych (*podtyp IIA*), w których porównano efektywność kliniczną apomorfiny w postaci podskórnych wstrzyknięć z placebo (*Dewey 2001* [16], *Pfeiffer 2007* [17], *Østergaard 1995* [18], *van Laar 1993* [19], *Rascol 2010* [20], *Hattori 2014* [21]) w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. U wszystkich pacjentów w analizowanych badaniach poza ocenianymi interwencjami stosowane było optymalne przeciwparkinsonowe leczenie doustne. [10]

Na podstawie wyników badań *Dewey 2001* i *Østergaard 1995* wykazano, że APO-PEN wykazuje istotną statystycznie przewagę nad OTD pod względem skracania czasu trwania stanów *off*. Redukcja czasu trwania stanu *off* w grupie APO-PEN wyniosła 2 godziny przy jednoczesnym braku różnic w grupie komparatora - różnica pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie na korzyść APO-PEN ( $p < 0,02$ ). W ocenie pacjentów czas trwania stanu *off* skrócił się o 167 minut (95%CI: -231; -103) wśród stosujących APO-PEN w porównaniu do OTD ( $p < 0,0001$ ), natomiast w ocenie personelu medycznego o 313 minut (95%CI: -469; -156.  $p < 0,002$ ).

Do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej włączono 5 badań bez grupy kontrolnej, w większości obserwacyjnych (*Frankel 1990* [13], *Pietz 1998* [22], *Steiger 1992* [23], *Hughes 1993* [12], oraz *Trosch 2008* [24]) (3 prospektywne, 2 retrospektywne), w których opisano wyniki leczenia co najmniej 20 pacjentów. Łącznie w badaniach włączonych do analizy brało udział 163 (od 24 do 51) chorych z rozpoznaniem zaawansowanej ChP, leczonych APO-PEN z powodu powikłań ruchowych opornych na konwencjonalne leczenie doustne. Leczenie APO-PEN i obserwację pacjentów prowadzono długookresowo, od średnio 6-42 miesięcy.

Do analizy włączono wyniki w zakresie czasu trwania stanów *off*, oceny sprawności ruchowej w UPDRS cz. III, nasilenia dyskinez oraz dawek leków przeciwparkinsonowych. Ze względu na różny sposób przedstawienia wyników nie przeprowadzono ilościowej syntezy danych poprzez przeprowadzenie metaanalizy.

We wszystkich badaniach oceniających czas trwania *faz off*, długotrwałe leczenie APO-PEN związane było ze zmniejszeniem łącznego czasu trwania stanów *off* w okresie czuwania. Raportowana redukcja wynosiła 20,58% lub 2,6-4 godzin względem wartości wyjściowej. We wszystkich badaniach, w których oceniono istotność statystyczną tej zmiany opisywany efekt był istotny statystycznie. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie był krótki i wynosił od 7,5 do 12 minut, natomiast efekt terapeutyczny apomorfiny utrzymywał się przez 40 - 60 minut.

### Skuteczność terapii apomorfina - czas trwania stanów *off*

W niniejszej analizie skuteczność leczenia apomorfiny określono na podstawie badań włączonych do poszerzonej analizy skuteczności, w których badano czas trwania stanów *off* przed zastosowaniem oraz w trakcie leczenia apomorfina. Wybrano badania, w których wynik został przedstawiony w postaci średniej, tj. badania: *Hughes 1993* [12] oraz *Frankel 1990* [13]. Z uwagi na powyższe nie uwzględniono badań, w których wynik przedstawiono w postaci mediany czasu trwania stanów *off* [22].

Poniższa tabela przedstawia dane źródłowe zaczerpnięte z badań klinicznych, dotyczące średniego czasu stanów *off*, przy czym wartości procentowe wyznaczono, zakładając 14 godzinny czas fazy czuwania w ciągu dnia.

**Tabela 2.**  
**Czas stanów *off* w ciągu fazy czuwania<sup>a</sup> (wartość średnia)**

Badanie	Okres obserwacji	Średnia liczba godzin (SD)	Średnia wartość procentowa (SD) [%]
<i>Hughes 1993</i> [12]	Wyjściowo	6,2	44,3%
	Po 27 mies.	3,6	25,7%
<i>Frankel 1990</i> [13]	Wyjściowo	6,9	49,3%
	Po 13,5 mies.	2,9	20,7%

<sup>a</sup>założono, że faza czuwania trwa 14 godzin

Należy podkreślić, że zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu *Hughes 1993* [12] oraz *Frankel 1990* [13] różnica pomiędzy wartością wyjściową (przed zastosowaniem leczenia) a po zastosowaniu terapii apomorfina są statystycznie istotne ( $p < 0,5$  [12],  $p < 0,02$  [13]). Poniższa tabe-

la przedstawia kalkulację średniego czasu trwania stanów *off* w ciągu dnia wyjściowo (przed zastosowaniem) oraz po zastosowaniu apomorfiny z wykorzystaniem danych zamieszczonych powyżej (zobacz Tabela 2). Średnią oszacowano jako średnią ważoną liczebnością poszczególnych prób klinicznych.

**Tabela 3.**  
**Średni ważony liczebnością próby czas trwania stanów *off* przed oraz w trakcie leczenia apomorfina**

Badanie	N	Wyjściowo [%]	Po zastosowaniu terapii apomorfina
<i>Hughes 1993</i> [12]	49	44,3%	25,7%
<i>Frankel 1990</i> [13]	30	49,3%	20,7%
Średnia ważona liczebnością próby		<b>46,2%</b>	<b>23,8%</b>
Stan OFF*		<b>OFF II</b> (łącznie czas stanów <i>off</i> wynosi co najwyżej 26-50% czasu czuwania)	<b>OFF I</b> (łącznie czas stanów <i>off</i> wynosi co najwyżej 25% czasu czuwania)

\*wg definicji stanów modelu

Z przeprowadzonych kalkulacji wynika, że wyjściowo łączny czas stanów *off* mieścił się w przedziale 26-50% czasu czuwania. Zastosowanie terapii apomorfina sprawiło, że czas trwania stanów *off* w ciągu dnia skrócił się do co najwyżej 25% czasu czuwania. Z uwagi na powyższe w modelu wyjściowo przyjęto, że wszyscy chorzy znajdą się w stanie OFF II (łącznie czas stanów *off* trwa od 26 do 50% czasu czuwania), natomiast po zastosowaniu terapii apomorfina trafiają do stanu OFF I.

Na podstawie wyników badania *Hughes 1993* [12] założono, że skuteczność terapii apomorfina u pacjentów kontynuujących leczenie w postaci przerywanych bolusów podskórnych utrzyma się przez co najmniej 4 lata terapii. Poniżej przedstawiono wyniki badania *Hughes 1993* [12], które wskazują na utrzymanie się efektu leczenia apomorfina przez 4 kolejne lata stosowania wstrzyknięć podskórnych, tj. w kolejnych latach obserwuje się skrócenie czasu trwania stanów *off* w porównaniu ze stanem wyjściowym, czyli przed zastosowaniem apomorfiny. Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu *Hughes 1993* [12] różnice pomiędzy wartością wyjściową (przed zastosowaniem leczenia) a po zastosowaniu terapii apomorfina dla każdego okresu obserwacji są statystycznie istotne ( $p < 0,5$ ).

**Tabela 4.**  
**Czas stanów *off* w ciągu fazy czuwania\* - badanie *Hughes 1993* [12]**

Badanie	Okres obserwacji	Średnia liczba godzin	Średnia wartość procentowa [%]
<i>Hughes 1993</i> [12]	Wyjściowo	6,2	44,3
	Po 1. roku	3,1	22,1
	Po 2. roku	3,8*	27,1
	Po 3. roku	3,5*	25,0
	Po 4. roku	3,5*	25,0

\* odczytano z wykresu przy użyciu programu *Digitize-Pro 4.3*; \*założono, że faza czuwania trwa 14 godzin

W poniższej tabeli zestawiono rozkład prawdopodobieństwa znalezienia w zadanych w modelu stanach *off* (*OFF I*, *OFF II*, *OFF III*, *OFF IV*) u pacjentów kontynuujących terapię apomorfina w jednym z kolejnych 4 cykli.

**Tabela 5.**  
Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach *off* – wyjściowo oraz po zastosowaniu leczenia apomorfina w postaci przerywanych bolusów podskórnych

Cykl modelu	<i>OFF I</i>	<i>OFF II</i>	<i>OFF III</i>	<i>OFF IV</i>
0	0	1	0	0
1	1	0	0	0
2	1	0	0	0
3	1	0	0	0
4	1	0	0	0

W ramieniu komparatora, przyjęto, wyjściowy stan *OFF* taki jak w ramieniu ocenianej interwencji.

**Tabela 6.**  
Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach modelu – wyjściowo, optymalne przeciwparkinsonowe leczenie doustne

Stan modelu	Wyjściowo
<i>OFF I</i>	0
<i>OFF II</i>	1
<i>OFF III</i>	0
<i>OFF IV</i>	0

### Przerwanie leczenia aktywnego

W niniejszej analizie na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej określono prawdopodobieństwo przerwania terapii z zastosowaniem apomorfiny. Przyjęto, że przerwanie leczenia może wystąpić podczas ustalania dawki progowej leku lub już po ustabilizowaniu leczenia apomorfina.

#### *Ustalanie dawki progowej leku*

W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte w modelu odsetki przerwania w fazie ustalania dawki progowej (Tabela 7, na podstawie danych z randomizowanych badań klinicznych [16, 18, 20, 21]).

**Tabela 7.**  
Odsetki przerwania z randomizowanych badań klinicznych podczas ustalania dawki progowej apomorfiny w postaci przerywanych bolusów

Badanie	N	n (%)	Średnia ważona [%]
<i>Rascol 2010</i> [20]	33*	2* (6,1)	5,8
<i>Ostergaard 1995</i> [18]	19	2 (10,5)	
<i>Dewey 2001</i> [16]	20	1 (5,0)	
<i>Hattori 2014</i> [21]	31	1 (3,2)	

\*nie uwzględniono 2 pacjentów, u których nie wystąpił stan *off*



Założono, że chorzy, u których nie powiodła się procedura ustalania dawki progowej leku pozostają jedynie na leczeniu doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi.

#### Stabilizacja leczenia apomorfina

Ryzyko przerwania po ustabilizowaniu leczenia apomorfina oszacowano na podstawie badania obrazującego skuteczność praktyczną leku *Hughes 1993* [12]. Nie brano pod uwagę przerwania leczenia w badaniu *Frankeł 1990* [13] z uwagi na wystąpienie w nim jedynie przerwania ( $n=2$ ) określonych jako wczesne (ang. *early failures*), co może wskazywać na przerwanie w fazie ustalania dawki progowej leku. Kalkulację przedstawiono w poniższej tabeli, przy czym roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano przy użyciu standardowej formuły:

$$P_i = 1 - [1 - P(t_0, t_j)]^{1/j} \quad (*)$$

gdzie  $P(t_0, t_j)$  jest skumulowanym prawdopodobieństwem w okresie od  $t_0$  do  $t_j$ , natomiast  $j$  to liczba równych przedziałów o długości  $i$ .

**Tabela 8.**  
**Przerwanie terapii apomorfina po ustabilizowaniu leczenia**

Badanie	N	n (%)	Follow-up [miesiące]	Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia apomorfina
<i>Hughes 1993</i> [12]	49	6* (12,2)	15**	0,099 (= $1 - (1 - 0,122)^{(12/15)}$ )

\*nie uwzględniono chorych którzy przeszli do leczenia apomorfina w postaci ciągłych wlewów; \*\*ponieważ w badaniu przedstawiono wyniki dla pacjentów leczonych apomorfina co najmniej 1 rok, kalkulacje przeprowadzono dla okresu powyżej 1 roku obserwacji, tj. 15 mies. (=27 mies. - 12 mies.)

W przypadku przerwania terapii z udziałem apomorfina w postaci przerywanych bolusów pacjenci pozostają jedynie na terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi. Chorym przerywającym leczenie apomorfina naliczane są takie same koszty oraz efekty jak w ramieniu komparatora.

#### 4.2.2.3. Analiza kosztów

W analizie kosztów uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Zidentyfikowano następujące źródła kosztów bezpośrednich:

- koszt apomorfina,
- koszt podania leku (koszty igieł do piór insulinowych),
- koszt doustnych leków przeciwparkinsonowych (oparta o zużycie lewodopy),
- koszty ogólne leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona,
- koszty opieki specjalistycznej nad pacjentem w zaawansowanej chorobie Parkinsona.

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta) oraz, dodatkowo, z perspektywy NFZ. Zgodnie z zastosowaną metodą, wyceny monetarnej jedno-

stek zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 rok (dotyczących usług medycznych oraz leków).

Nie zidentyfikowano kosztów niemedycznych, które potencjalnie mogłyby stanowić koszty różniące. W analizie pominięto również koszty pośrednie. Nie zidentyfikowano także żadnych składników kosztów, które, różniąc się dla porównywanych interwencji, wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

Wyniki analizy efektywności klinicznej [10] nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w częstotliwości wystąpień zdarzeń niepożądanych takich jak nudności, zawroty głowy, ziewanie czy niedociśnienie ortostatyczne. Niespójne wyniki uzyskano dla senności/ospałości – dla badania Dewey 2001 [16] wynik nieistotny statystycznie, natomiast dla badania Pfeiffer 2007 [17] wykazał istotność statystyczną na korzyść placebo. Z uwagi na powyższe w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów związanych z działaniami niepożądanymi, uznając, że te koszty są nieróżniące. Stosowanie apomorfiny wiąże się z występowaniem miejscowych działań podskórnych. Można je czasem łagodzić poprzez zmianę miejsc wykonywania wstrzyknięć lub ewentualnie poprzez aplikację ultradźwięków (o ile istnieje taka możliwość) na obszary występowania guzkowatości i stwardnienia [1]. Dodatkowo należy podkreślić, że w badaniu Hughes 1993 [12] wszyscy pacjenci zgłaszali wystąpienie drobnych miejscowych zdarzeń niepożądanych z małymi swędzącymi guzkami w miejscu wstrzyknięcia, które jednak ustępowały w ciągu 48 godzin.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono procedury, świadczenia oraz leki, które wykorzystano w dalszej części analizy w celu oszacowania kosztów leczenia fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off) u pacjentów z chorobą Parkinsona.

#### 4.2.2.3.1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego APO-go PEN®

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu APO-go PEN®.

**Tabela 9.**  
**Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu APO-go PEN®**

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	[Redacted]
Poziom odpłatności	[Redacted]
Grupa limitowa	[Redacted]
Proponowana cena zbytu netto	[Redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

#### 4.2.2.3.2 Koszty preparatu APO-go PEN®

Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy APO-go-PEN® we wniosku o objęcie refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku wnioskuje o ustalenie ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego APO-go-PEN® na poziomie [REDACTED]. Wnioskowana urzędowa cena zbytu opakowania jednostkowego wynosi [REDACTED] (jest to cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług VAT liczony od ceny zbytu netto, tj. powiększona o 8% [7]).

Wnioskodawca wnioskuje o umieszczenie leku APO-go-PEN® [REDACTED]

Poniższa tabela przedstawia wyznaczenie ceny detalicznej brutto produktu leczniczego APO-go PEN® wpisanego do wykazu leków refundowanych oraz kwotę refundacji NFZ.

**Tabela 10.**  
**Wyznaczenie ceny detalicznej brutto, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego APO-go-PEN®**

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	
Nazwa, postać i dawka leku	APO-go-PEN®, Opakowanie jednostkowe: 5 wstrzykiwaczy o pojemności 3 ml, w plastikowej formowanej tacce, w tekturowym pudełku [1]
Substancja czynna	apomorfina (1 ml zawiera 10 mg chlorowodoru apomorfiny)
Kod EAN <sup>1</sup>	5 909 991 000 233
Zawartość opakowania jednostkowego	150 mg (5 × 30 mg) [1] (1 wstrzykiwacz zawiera 30 mg apomorfiny)
DDD <sup>2</sup>	20 mg
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe	7,5 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)
Cena zbytu netto <sup>3</sup>	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	[REDACTED]
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%)	[REDACTED]
Marża detaliczna / opakowanie jednostkowe	[REDACTED]
Cena detaliczna	[REDACTED]
Założenie dotyczące grupy limitowej	[REDACTED]
Czy lek stosowany jest dłużej niż 30 dni? <sup>6</sup>	tak <sup>7</sup>
Miesięczny koszt stosowania <sup>8</sup> (odpłatność świadczeniobiorcy przy założeniu 30% limitu finansowania)	[REDACTED]
Odniesienie do płacy minimalnej <sup>9</sup> (5% minimalnego wynagrodzenia za pracę)	84 PLN

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	
Czy miesięczny koszt stosowania przekracza 5%? <sup>6</sup>	██████████
Wysokość limitu finansowania <sup>10</sup>	██████████
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy <sup>11</sup>	██████████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy <sup>12</sup>	██████████
Kwota refundacji NFZ <sup>13</sup>	██████████

<sup>1</sup> Informator o Lekach (Leki w Polsce) zamieszczony na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia [25];

<sup>2</sup> na podstawie WHO: [26], dostęp 2014-05-13;

<sup>3</sup> informacja uzyskana od firmy *Stada Poland Sp. z o.o.*;

<sup>4</sup> zgodnie z zapisami art. 7 ust. 1 Ustawy o refundacji [7];

<sup>5</sup> zgodnie z zapisami art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji [7];

<sup>6</sup> zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 pkt 2 Ustawy o refundacji [7];

<sup>7</sup> czas stosowania preparatu APO-go PEN® przekracza 30 dni (na podstawie opinii eksperta medycznego ██████████ ██████████ średni czas terapii trwa 2 lata, ponadto badania dotyczące skuteczności praktycznej leku wskazują na stosowanie apomorfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych przez okres co najmniej kilkunastu miesięcy [12, 13, 22, 23]);

<sup>8</sup> zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 pkt. 2 Ustawy o refundacji [7];

<sup>9</sup> wysokość minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. wynosi 1 680 PLN [27];

<sup>10</sup>

<sup>11</sup> zgodnie z zapisami art. 14 oraz art. 6 ust. 6 Ustawy o refundacji [7];

<sup>12</sup>

<sup>13</sup> różnica pomiędzy limitem finansowania i wysokością dopłaty świadczeniobiorcy; na podstawie art. 6 ust. 2 Ustawy o refundacji [7]

W poniższej tabeli przedstawiono cenę detaliczną, limit refundacji oraz odpłatność NFZ i świadczeniobiorcy za opakowanie produktu leczniczego APO-go PEN®. W kalkulacjach limitu finansowania oraz marży detalicznej zastosowano zaokrąglenie do dwóch miejsc po przecinku (podobnie jak ma to miejsce w Obwieszczeniach Ministra Zdrowia). Szczegóły oszacowania zawiera powyższa Tabela 10.

**Tabela 11.**  
**Kwota refundacji i dopłata pacjenta za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego APO-go PEN® [PLN]**

Nazwa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna/opak.	Limit/opak.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność pacjenta/opak.	Kwota refundacji NFZ/opak.	Źródła danych
APO-go PEN, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 wstrz. 3 ml	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	Tabela 10

W tabeli poniżej zestawiono koszt za DDD oraz 1 mg produktu leczniczego APO-go PEN® (DDD apomorfiny = 20 mg [26]) wyznaczony w oparciu o ceny z Tabela 11.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]


#### 4.2.2.3.4 Koszt ustalania dawki progowej leku

Właściwa dawka dla danego pacjenta ustalana jest z wykorzystaniem schematów dawkowania inkrementalnego. Sugerowany jest następujący schemat:

- 1 mg chlorowodorku apomorfiny (0,1 ml), czyli około 15-20 µg/kg, wstrzykuje się podskórnie podczas okresu hipokinetycznego, czyli okresu *off*, a pacjenta obserwuje się przez 30 minut pod kątem wystąpienia odpowiedzi ruchowej.
- Jeśli odpowiedź nie występuje lub jest ona niewystarczająca, pacjentowi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym drugą dawkę chlorowodorku apomorfiny, tym razem w wysokości 2 mg (0,2 ml), następnie pacjenta obserwuje się pod kątem wystąpienia odpowiedzi ruchowej przez kolejne 30 minut.
- Dawkowanie można zwiększać w sposób inkrementalny, zachowując co najmniej czterdziestominutowy odstęp pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami, do uzyskania zadowalającej odpowiedzi ruchowej. [1]

Apomorfinę należy wprowadzać w kontrolowanym otoczeniu specjalistycznej kliniki. Nadzór nad pacjentem powinien sprawować lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu choroby Parkinsona (np. neurolog) [1]. Do rozliczenia świadczenia związanego z ustaleniem dawki progowej leku przyjęto hospitalizację w ramach grupy JGP: A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN. Powyższe założenie było również konsultowane z ekspertami medycznymi [51, 52]. Poniżej zamieszczono charakterystykę przyjętej grupy JGP zgodnie z aktualnym Zarządzeniem Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [55]. Koszt związany z hospitalizacją jest niezależny od przyjętej perspektywy.

**Tabela 17.**  
**Charakterystyka grupy JGP: A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN**

Nazwa JGP	Kod JGP	Rozpoznanie zasadnicze	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wycena punktowa	Cena za punkt [PLN]	Koszt hospitalizacji [PLN]
Choroby zwyrodnieniowe OUN	A35C	G20 Choroba Parkinsona	6	22	52,00	1 144,00

#### 4.2.2.3.5 Koszty związane z podaniem leku APO-go PEN®

APO-go PEN® to jednorazowy system wielodawkowego pióro wtryskiwacza, w skład którego wchodzi wykonany ze szkła (typu I) wkład zawierający przezroczysty roztwór do wstrzykiwań. Szklany wkład z jednej strony zamyka tłok z gumy bromobutylowej, a z drugiej strony zakończony membraną z gumy bromobutylowej/Aluminium. Jeden wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu do wstrzykiwań, natomiast w opakowaniu znajduje się 5 wstrzykiwaczy. Zgodnie z informacją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego APO-go PEN [1] opakowanie leku nie zawiera igieł gotowych do użycia ze wstrzykiwaczem. Ze wstrzykiwaczem APO-go PEN® można stosować igły wstrzykiwaczy do podawania insuliny, przy czym należy stosować igły o maksymalnej długości 12 mm (½ cala) i minimalnej grubości 0,33 mm (29 G) [1].

Z uwagi na fakt, iż igły do piór insulinowych nie podlegają refundacji, średni koszt jednostkowy igły wstrzykiwaczy do podawania insuliny wyznaczono na podstawie cen opakowań tych wyrobów dostępnych w aptekach internetowych [39-43]. Wybierano przy tym wyroby medyczne o rozmiarze wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego APO-go PEN® [1].

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę odnalezionych wyrobów medycznych (Tabela 18) oraz średnie koszty jednostkowe igieł wstrzykiwaczy do podawania insuliny.

**Tabela 18.**  
Charakterystyka wyrobów medycznych - igły do piór insulinowych

Wyrób medyczny	Wielkość opakowania	Odpłatność NFZ/opak. [PLN]	Odpłatność pacjenta/ opak. [PLN]	Źródła danych
Insupen, igły do wstrzyknięć insulinowych, 29G x 12mm	100 szt.	0,00	56,99	[39]
Igły do penów INSUPEN 29G 0,33mm x 12mm	100 szt.	0,00	60,00	[40]
Igły do penów, INSUPEN 29G (0,33mm) x 12mm	100 szt.	0,00	55,00	[41]
WELLION MEDFINEplus 10 - Igły do Pena 29G (0,33mm) x 10mm	100 szt.	0,00	39,00	[42]
WELLION MEDFINEplus 12 - Igły do Pena 29G (0,33mm) x 12mm	100 szt.	0,00	39,00	[43]

szt. – sztuka; opak. - opakowanie

**Tabela 19.**  
Średnie koszty jednostkowe igieł do piór insulinowych

Wyrób medyczny	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Średni koszt /opak. [PLN]	Średni koszt /szt. [PLN]	Średni koszt/ opak. [PLN]	Średni koszt /szt. [PLN]
Igły do piór insulinowych	0,00	0,00	50,00	0,50

szt. – sztuka; opak. – opakowanie

Każde kolejne wstrzyknięcie apomorfiny powinno odbywać się przy wykorzystaniu nowej igły, dlatego zużycie igieł określono na podstawie średniej dziennej liczby wykonywanych iniekcji zaczerpniętą z publikacji *Frankeł 1990* [13] oraz *Pietz 1998* [22] (włączonych do poprzedzającej niniejsze opracowanie analizy efektywności klinicznej (analiza skuteczności praktycznej) produktu leczniczego APO-go PEN® [10]). Z uwagi na fakt, iż autorzy badania *Hughes 1993* [12] podali jedy-



nie zakres liczby podań leku (2-7 iniekcji/dzień), postanowiono minimalną i maksymalną liczbę wstrzyknięć wykorzystać w ramach analizy wrażliwości. Poniższa tabela przedstawia szczegółowe kalkulacje średniego dziennego oraz rocznego kosztu podania apomorfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych.

**Tabela 20.**  
**Średni dzienny oraz roczny (na cykl) koszt podania apomorfiny**

Perspektywa	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba zużytych igieł/dzień [średnia]	Dzienny koszt podania [PLN]	Roczny koszt podania [PLN]
Analiza podstawowa				
Płatnika publicznego	0,00	4,95*	0,00	0,00
Wspólna	0,50		2,47	903,34**
Analiza wrażliwości (minimalna liczba wstrzyknięć)				
Płatnika publicznego	0,00	2***	0,00	0,00
Wspólna	0,50		1,00	364,99**
Analiza wrażliwości (maksymalna liczba wstrzyknięć)				
Płatnika publicznego	0,00	7***	0,00	0,00
Wspólna	0,50		3,50	1 277,45**

\* oszacowano jako średnia z wartości 4,8 [13] oraz 5,1 [22]; \*\* roczny koszt związany z podaniem leku obliczono przy uwzględnieniu 365 dni w roku; \*\*\* badanie Hughes 1993 [12]

#### 4.2.2.3.6 Koszty optymalnej terapii doustnej

Badanie Hughes 1993 [12] oraz Frankel 1990 [13] określają zużycie jedynie lewodopy w ramach leków optymalnej terapii doustnej. Przyjęto zatem, że wydatki poniesione na doustne leki przeciwparkinsonowe stanowią jedynie koszty preparatów lewodopy. Podejście takie jest założeniem konserwatywnym z uwagi niższy koszt lewodopy (z inhibitorem dekarboksylazy) w odniesieniu do kosztów agonistów receptorów dopaminowych (pirybedyl, ropinirol), biperidenu, amantadyny, selegiliny czy bromokryptyny obecnie refundowanych w ramach wykazu leków refundowanych we wskazaniu: choroba Parkinsona [44]. Oszacowanie średniego kosztu jednostkowego (za 1 mg substancji czynnej) przeprowadzono przy uwzględnieniu dawek równoważnych lewodopie [60] - szczegóły kalkulacji przedstawiono w załączniku rozdz. 8.11.

Lewodopa jest prekursorem dopaminy uzupełniającym endogenną dopaminę w mózgu, obecnie stosowana jest wyłącznie z dodatkiem inhibitora pozamózgowej dekarboksylazy aromatycznych aminokwasów (benserazyd, karbidopa) [45] o czym świadczyć fakt, iż na wykazie leków refundowanych znajdują się jedynie preparaty zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy (karbidopa + lewodopa oraz benserazyd + lewodopa) [44].

W celu wyznaczenia kosztów terapii z udziałem lewodopy (z inhibitorem dekarboksylazy) w analizie posłużono się średnim kosztem za miligram lewodopy ważonym udziałami opakowań (na podstawie liczby mg/zrefundowane opakowania) preparatów zawierających lewodopę w łącznej refun-

dacji tej substancji. Zastosowano przy tym najbardziej aktualne na 2014 rok dane o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków zawierających lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy z okresu styczeń-kwiecień 2014 roku. Źródło danych o liczbie zrefundowanych opakowań stanowił załącznik do Komunikatu DGL zamieszczony na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia [46]. Szczegóły oszacowania zamieszczono w załączniku (patrz Tabela 69) natomiast koszt 1 miligramu lewodopy w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej płatników zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**  
**Koszt jednostkowy lewodopy\***

Grupa ATC	Substancja czynna	Średnia ważona odpłatność NFZ/mg substancji [PLN]	Średnia ważona odpłatność NFZ+pacjent/mg substancji [PLN]
168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	Levodopa + karbidowa	0,0053**	0,0057**
	Levodopa + benserazyd		

\* obliczone na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [44] oraz w oparciu o dane NFZ odnośnie liczb zrefundowanych opakowań [46] w okresie styczeń-kwiecień 2014 r.; \*\* podano jako wartości zaokrąglone do 4 miejsc po przecinku, natomiast w oszacowaniach przyjęto wartości niezaokrąglone

Dawki dzienne lewodopy przyjęto na podstawie danych z badania *Hughes 1993* [12] oraz *Frankel 1990* [13] stanowiących źródło danych dotyczących skuteczności apomorfiny w postaci przerywanych bolusów podskórnych (zużycie leków w postaci średnich dziennych dawek lewodopy przed oraz po zastosowaniu leczenia apomorfina). W analizie wrażliwości rozważano dodatkowo wykorzystanie danych z *Pietz 1998* [22], w którym zużycie doustnych leków przeciwparkinsonowych przedstawiono jako medianę dziennej dawki lewodopy przed oraz w trakcie leczeniu apomorfina. Poniżej przedstawiono średnią ważoną zmianę zużycia lewodopy w trakcie stosowania apomorfiny w porównaniu do dawkowania przy braku leczenia aktywnego (analiza podstawowa oraz analiza wrażliwości).

**Tabela 22.**  
**Zmiana dziennej dawki lewodopy po zastosowaniu leczenia apomorfina we wstrzyknięciach podskórnych**

Badanie	N	Dawka dzienna lewodopy [mg]				
		Wyjściowo	Średnia ważona wyjściowa	W trakcie leczenia APO-PEN	Zmiana (zmiana procentowa [%])	Średnia ważona zmiana [%]
Analiza podstawowa						
<i>Hughes 1993</i> [12]	49	900	883	858*	-41 (-4,6%)	-4,6%
<i>Frankel 1990</i> [13]	30	854		815	-39 (-4,6%)	
Analiza wrażliwości						
<i>Hughes 1993</i> [12]	49	900	869	858*	-41 (-4,6%)	+2,9%
<i>Frankel 1990</i> [13]	30	854		815	-39 (-4,6%)	
<i>Pietz 1998</i> [22]**	24	825		1050	225 (+27,3%)	

\*średnia z dawki otrzymanej po 1. roku leczenia (879 mg) oraz w momencie oceny wyników (839 mg); \*\*dawka w postaci mediany

Koszt zastosowania lewodopy dla pierwszego roku oszacowano przy uwzględnieniu dawki wyjściowej, natomiast w kolejnych cyklach modelu przyjęto stałą dzienną dawkę lewodopy uwzględniającą procentową zmianę dawkowania wynikającą z zastosowania apomorfiny. W analizie podstawowej dawkowanie lewodopy w ramieniu komparatora przyjęto na poziomie 883 mg/dzień, czyli wartości dla okresu przed zastosowaniem leczenia apomorfina. Dodatkowo założono, utrzymanie się przyjętej dawki w całym horyzoncie analizy. Pacjenci przerywający leczenie apomorfina, wracają do początkowej zwiększonej dawki lewodopy. Poniżej przedstawiono roczne koszty lewodopy w ramieniu interwencji oraz komparatora, z perspektywy NFZ oraz wspólnej w podziale na pierwszy oraz kolejne cykle modelu.

**Tabela 23.**  
**Roczny koszt lewodopy w ramieniu interwencji i komparatora**

Cykl	APO-PEN			OTD		
	Dawka dzienna lewodopy [mg]	Roczny koszt* [PLN]		Dawka dzienna lewodopy [mg]	Roczny koszt* [PLN]	
		persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
Analiza podstawowa						
1 cykl	883	1 723,22	1 837,08	883	1 723,22	1 837,08
Kolejne cykle	842 (=883 × (1-4,6%))	1 644,64	1 753,32	883	1 723,22	1 837,08
Analiza wrażliwości						
1 cykl	869	1 697,04	1 809,18	869	1 697,04	1 809,18
Kolejne cykle	894 (=869 × (1+2,9%))	1 745,53	1 860,88	869	1 697,04	1 809,18

\*oszacowano przy założeniu średnio 365 dni w roku

Utrzymanie stałej dawki lewodopy w ramieniu komparatora jest założeniem konserwatywnym, na niekorzyść interwencji. W rzeczywistości można przypuszczać, że wraz ze wzrostem zaawansowania choroby Parkinsona zużycie doustnych leków przeciwparkinsonowych będzie rosnąć.

#### 4.2.2.3.7 Koszty domperydony

Domperydony jest obwodowym antagonistą receptorów dopaminergicznych i pozwala zapobiec nudnościom i wymiotom oraz spadkom ciśnienia krwi spowodowanym przez apomorfina [50]. Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego APO-go PEN® niezbędne jest ustalone podawanie pacjentowi domperydony, zazwyczaj 20 mg trzy razy na dobę przez co najmniej 2 dni przed rozpoczęciem leczenia. Natomiast po ustabilizowaniu leczenia dawkę domperydony można zacząć stopniowo obniżać, choć u niewielu tylko pacjentów lek ten udaje się całkowicie odstawić bez wywołania wymiotów czy niedociśnienia [1].

Zgodnie z informacjami zaczerpniętymi z internetowego serwisu Ministerstwa Zdrowia Informatora o Lekach [25], jedynym lekiem dopuszczonych do obrotu w Polsce, zawierającym substancję czynną domperydony jest preparat Oroperidys®. Lek nie jest refundowany, a z informacji dostarczonych przez Wnioskodawcę obecnie nie jest dostępny w Polsce.

Na potrzeby niniejszej analizy średnią cenę preparatu Oroperidys® przyjęto na podstawie dostarczonych przez Wnioskodawcę danych IMS Health o cenach preparatów zawierających dompery-

don w krajach o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej oraz w krajach z regionu Europy Środkowo-Wschodniej (CEE). Agencja Oceny Technologii Medycznych uznała za kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej, wszystkie kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (*PKB per capita*) w granicach  $\pm 15\%$  *PKB per capita* Polski [47]. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia. W załączniku (patrz rozdz. 8.12) zamieszczono informacje źródłowe (dane *IMS Health*) o cenach producentów preparatu Oroperidys® w poszczególnych krajach (o ile lek ten był dostępny na rynku) w roku 2013. Ostatecznie analizowano ceny z następujących krajów: Estonii, Grecji, Litwy, Łotwy oraz Rumunii (zobacz rozdział 8.12, str. 112). W kalkulacjach cenę producenta (przeliczoną zgodnie ze średnim kursem € w 2014 roku) powiększono o podatek od towarów i usług VAT, tj. o 8%, oraz doliczono marże: hurtową i apteczną. Marżę hurtową określono na poziomie dwukrotnie wyższym od marży hurtowej dla leków refundowanych, tj. 10% ( $2 \times 5\%$ ). Powyższe założenie potwierdzają odnalezione informacje o średniej wielkości marży hurtowej w Polsce w 2010 roku, która wynosiła 9,8% [48]. Marżę detaliczną określono w oparciu o prognozę na 2013 rok średniej marży aptecznej dla leków pełnopłatnych wydawanych na recepty. Prognozowana procentowa średnia marża apteczna stanowi udział marży kwotowej w cenie zakupu i wynosi 30,3% [49]. Prognozowana na rok 2013 średnia marża apteczna dla leków pełnopłatnych wydawanych na receptę uległa zmniejszeniu o 0,6% w ujęciu rok do roku. Z uwagi na powyższe można zakładać utrzymanie w 2014 roku marży na poziomie z roku 2013 za podejście konserwatywne.

Ostatecznie do kalkulacji kosztu stosowania domperydony wybrano konserwatywnie, na niekorzyść ocenianej interwencji, maksymalną cenę jednostkową leku Oroperidys®, w przeliczeniu na mg substancji czynnej. Szczegóły kalkulacji zamieszczono w załączniku – zobacz rozdz. 8.12.

**Tabela 24.**  
**Koszt jednostkowy domperydony**

Substancja czynna	Odpłatność NFZ za 1 mg [PLN]	Odpłatność pacjenta za 1 mg leku [PLN]
Domperidon	0,0000	■

Domperidon powinien być podawany co najmniej przez pierwsze 2 miesiące terapii, później zwykle możliwe jest jego stopniowe odstawienie [50]. Z uwagi na powyższe przyjęto, że przez pierwsze dwa miesiące terapii apomorfina pacjenci przyjmują pełną, zgodną z charakterystyką produktu leczniczego APO-go PEN® dawkę domperydony, w dziennej dawce równej 60 mg ( $3 \times 20$  mg). Po tym okresie przyjęto możliwość obniżenia dawki domperydony. Informacji na temat średniego zużycia leku po stabilizacji leczenia apomorfina zaczerpnięto z publikacji *Hughes 1993* [12] oraz *Frankel 1990* [13]. Dodatkowo w analizie wrażliwości oprócz danych z badań [12, 13] wykorzystano również zużycie domperydony przedstawione w publikacji *Pietz 1998* [22] (patrz poniższa tabela).

**Tabela 25.**  
**Średnie zużycie domperydony po stabilizacji leczenia apomorfina**

Badanie	Dzienna dawka leku [mg]	Odsetek pacjentów stosujących domperydony	Średnia dawka / pacj. [mg]	Liczba pacjentów w badaniu [N]	Średnia ważona dzienna dawka / pacj. [mg]
Analiza podstawowa					
1 cykl					
Hughes 1993 [12]	20*	67%*	13,5	49	17,9
Frankel 1990 [13]	41,1	60%	24,7	32	
Kolejne cykle					
Hughes 1993 [12]	30**	59%**	17,8	49	20,5
Frankel 1990 [13]	41,1	60%	24,7	32	
Analiza wrażliwości					
1 cykl					
Hughes 1993 [12]	20*	67%*	13,5	49	16,1
Frankel 1990 [13]	41,1	60%	24,7	32	
Pietz 1998 [22]	40	25%	10,0	24	
Kolejne cykle					
Hughes 1993 [12]	30**	59%**	17,8	49	18,1
Frankel 1990 [13]	41,1	60%	24,7	32	
Pietz 1998 [22]	40	25%	10,0	24	

pacj. - pacjent; \*po 1 roku; \*\*w momencie oceny wyników

Poniżej zamieszczono kalkulacje średniego zużycia domperydony w kolejnych cyklach modelu.

**Tabela 26.**  
**Średnie zużycie domperydony w kolejnych cyklach modelu**

Okres	Dzienna dawka leku [mg]	Zużycie na cały okres [mg]	Źródło danych
Analiza podstawowa			
1 cykl*	Do 2 miesięcy	60 (3 × 20)	3 650 (=60 × 2 × 365/12)
	Od 3-12 mies.	17,9	5 442 (=17,9 × 10 × 365/12)
	Łącznie	-	9 092
Kolejne cykle*	20,5	7 476 (=20,5 × 365)	Tabela 25
Analiza wrażliwości			
1 cykl*	Do 2 miesięcy	60 (3 × 20)	3 650 (=60 × 2 × 365/12)
	Od 3-12 mies.	16,1	4 893 (=16,1 × 10 × 365/12)
	Łącznie	-	8 543
Kolejne cykle*	18,1	6 602 (=18,1 × 365)	Tabela 25

\*przyjęto cykl długości 1 roku

Tabela 27 zawiera oszacowanie łącznego kosztu domperydonu, przy założeniu powyższego zużycia leku (9 092 mg i 7 476 mg odpowiednio w pierwszym oraz w kolejnych w cyklach modelu) oraz kosztu jednostkowego (za 1 mg substancji czynnej, patrz Tabela 24).

**Tabela 27.**  
**Łączny koszt domperydonu w kolejnych cyklach modelu**

Cykl	Zużycie / cykl [mg]	Koszt / 1 mg [PLN]		Koszt / cykl [PLN]	
		Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
<b>Analiza podstawowa</b>					
1 cykl*	9 092	0,00	■	0,00	■
Kolejne cykle*	7 476	0,00	■	0,00	■
<b>Analiza wrażliwości</b>					
1 cykl*	8 543	0,00	■	0,00	■
Kolejne cykle*	6 602	0,00	■	0,00	■

persp. - perspektywa; \*przyjęto cykl długości 1 roku

#### 4.2.2.3.8 Koszty opieki specjalistycznej

W tabeli poniżej przedstawiono założenia dotyczące monitorowania osób z chorobą Parkinsona, które uzyskano w drodze bezpośrednich konsultacji z ekspertami medycznymi. Przedstawiono wartości uśrednione, natomiast szczegółowe informacje, z których korzystano przy ich oszacowaniu zamieszczono w załączniku (rozdz. 8.13). Szczegóły oszacowań znajdują się również w modelu farmakoekonomicznym dołączonym do niniejszej analizy.

**Tabela 28.**  
**Częstość wizyt związanych z monitorowaniem pacjentów w ramach opieki specjalistycznej (na podstawie opinii ekspertów medycznych\*)**

Parametr		APO-PEN+OTD	OTD	Źródło danych
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	1 rok	■	■	Opinia ekspertów medycznych* (patrz rozdz. 8.13)
	Kolejne lata	■	■	
W12 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	1 rok	■	■	
	Kolejne lata	■	■	

Powyższa tabela została opracowana na podstawie opinii ekspertów medycznych oraz na podstawie załącznika nr 7 do zarządzenia nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 17 grudnia 2013 r. [51]. Jako porady specjalistyczne, w ramach których odbywa się monitorowanie stanu pacjentów przyjęto świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu oraz W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, zgodnie z przytoczonym wyżej załącznikiem nr 7, na podstawie którego przy rozliczeniu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu konieczne jest wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 (listę badań wykonywanych w ramach świadczenia W12 zamieszczono w załączniku - rozdz. 8.13).

**Tabela 29.**  
**Wartość punktowa porady specjalistycznej udzielonej pacjentowi w poradni neurologicznej**

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa [pkt.]	Cena punktu [PLN/pkt.]	Wycena świadczenia [PLN]
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,94*	31,29
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	8,94*	62,58

\*średnia cena punktu w poradniach neurologicznych w Polsce, dane na 2014 r. (według umów zawartych z NFZ; stan na dzień 2014-03-17)

Uwzględniając częstość wizyt w ciągu roku w ramach opieki specjalistycznej oraz wycenę poszczególnych świadczeń specjalistycznych oszacowano średni roczny koszt monitorowania pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych optymalną terapią doustną oraz chorych, u których do terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi dodano apomorfinę w postaci bolusów przerywanych. Poniższe koszty są tożsame niezależnie od przyjętej perspektywy (płatnika publicznego bądź wspólnej płatników za świadczenia zdrowotne). Ze względu na zwiększoną częstość badań klinicznych w pierwszym roku po rozpoczęciu leczenia apomorfina, koszty monitorowania pacjentów przedstawiono w podziale na 1 cykl oraz kolejne cykle modelu.

**Tabela 30.**  
**Koszt opieki specjalistycznej związanej z monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów z chorobą Parkinsona**

Schemat leczenia pacjentów		Koszt świadczenia W11 [PLN]	Koszt świadczenia W12 [PLN]	Łącznie*
APO-PEN+OTD	1 cykl	██████████	██████████	234,68
	Kolejne cykle	██████████	██████████	203,39
OTD	1 cykl	██████████	██████████	135,59
	Kolejne cykle	██████████	██████████	135,59

\*koszty tożsame z obu rozważanych perspektyw

#### 4.2.2.3.9 Koszty ogólne choroby Parkinsona

Nie odnaleziono polskich danych kosztowych, które pozwoliłyby na oszacowanie kosztów związanych z progresją choroby Parkinsona (określoną łącznym czasem trwania stanów *off* w ciągu fazy czuwania oraz stadium zaawansowania w skali Hoehn-Yahra). W modelu rozważano dwanaście stanów chorobowych zależnych zarówno od łącznego czasu trwania stanów *off* w ciągu fazy czuwania (faza *off* trwająca do 25%, stan *off* trwająca od 26-50%, faza *off* trwająca od 51-75% oraz stan *off* trwający dłużej niż 75% czasu czuwania) oraz od zaawansowania choroby wyrażonej w skali Hoehn-Yahra (stopnie 2-5)). W celu oszacowania kosztów leczenia chorych w poszczególnych stanach modelu posłużono się wynikami przekrojowego badania obserwacyjnego *Findley 2011* [35], którego celem była ocena kosztów leczenia pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona w zależności od czasu spędzonego w stanie *off* w fazie czuwania (stan *off* trwający do 25%, stan *off* trwający od 26-50%, stan *off* trwający od 51-75% oraz stan *off* trwający dłużej niż 75% czasu czuwania). Łącznie w badaniu wzięło udział 60 lekarzy (40 neurologów i 20 geriatrów) z Wielkiej Brytanii. Ocenie poddano 302 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (3-5 w skali Hoehn-Yahra). Szczegółowy opis badania *Findley 2011* [35] zamieszczono rozdziale 8.4 (zobacz Tabela 60, str. 89).

W ramach badania *Findley 2011* [35] analizie poddano następujące składowe kosztów:

- hospitalizacje w okresie ostatnich 12 miesięcy, uwzględniając częstość, powód oraz czas trwania ostatniej hospitalizacji;
- konsultacje z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej, konsultacje u specjalisty oraz wizyty pielęgniarki (w ujęciu rocznym);
- przeprowadzone badania diagnostyczne uwzględniające tomografię komputerową (TK), rezonans magnetyczny (RM) oraz tomografię emisyjną pojedynczego fotonu (SPECT);
- warunki życia: dom, ośrodki opiekuńcze, domy pomocy społecznej;
- profesjonalna opieka - rodzaj oraz całkowita liczba godzin na pacjenta na tydzień;
- opieka zapewniona przez rodzinę i przyjaciół - liczba godzin na pacjenta na tydzień;
- tymczasowa opieka zastępcza nad osobą chorą (ang. *respite care*) w ciągu ostatnich 12 miesięcy; częstość oraz czas trwania ostatniej opieki zastępczej.

W niniejszej analizie uwzględniono jedynie parametry będące składowymi bezpośrednimi kosztów medycznych; a mianowicie hospitalizacje (liczba hospitalizacji/pacjenta oraz średni czas pobytu w szpitalu), badania diagnostyczne (TK, RM, SPECT) oraz porady ambulatoryjne.

Nie uwzględniono kosztów związanych ze świadczeniami realizowanymi przez lekarza poz oraz pielęgniarkę poz. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 69/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2013 r. [36], finansowanie świadczeń lekarza poz oraz pielęgniarki poz realizowane jest na podstawie rocznej stawki kapitałowej przypadającej na jednego pacjenta, która korygowana jest współczynnikiem odpowiednim do grupy wiekowej świadczeniobiorcy albo charakteru miejsca pobytu świadczeniobiorcy. Wysokość stawki kapitałowej niezależna jest natomiast od liczby świadczeń realizowanych przez lekarza czy pielęgniarkę poz. Z uwagi na powyższe oraz przyjmując, że zastosowanie apomorfiny nie wpływa na długość przeżycia chorych, koszty związane ze świadczeniami lekarza poz i pielęgniarki poz nie stanowią kosztów różniących porównywanych opcji terapeutycznych.

#### *Hospitalizacje*

Do oszacowania kosztów hospitalizacji przyjęto dane z badania obserwacyjnego *Findley 2011* [35] w postaci średniej liczby hospitalizacji przypadającej na pacjenta w ciągu roku oraz średniego czasu trwania ostatniej hospitalizacji. W badaniu *Findley 2011* [35] nie podano szczegółowych przyczyn hospitalizacji, które pozwoliłyby na rozliczenie świadczeń w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów. Z uwagi na powyższe w niniejszej analizie przyjęto, iż koszt hospitalizacji rozliczany będzie po zakwalifikowaniu pacjenta z rozpoznaniem choroby Parkinsona do grupy JGP: *A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN*. Całkowity koszt pojedynczej hospitalizacji zależny będzie od czasu jej trwania. Poniżej zamieszczono charakterystykę przyjętej grupy JGP zgodnie z aktualnym Zarządzeniem Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [55].



**Tabela 31.**  
**Charakterystyka grupy JGP: A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN**

Nazwa JGP	Kod JGP	Rozpoznanie zasadnicze	Wycena punktowa	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
Choroby zwyrodnieniowe OUN	A35C	G20 Choroba Parkinsona	22 pkt.	6	3 pkt.

Poniżej zestawiono średnie roczne zużycie zasobów związanych z hospitalizacją osób z chorobą Parkinsona, w postaci średniej liczby hospitalizacji na pacjenta oraz średniego czasu trwania ostatniej hospitalizacji, w podziale na czas trwania stanów *off* oraz punktacji w skali Hoehn-Yahra. Równocześnie przedstawiono wycenę punktową świadczenia JGP A35C uzależnioną od długości hospitalizacji, jednostkowy koszt hospitalizacji (przy założeniu ceny za punkt w wysokości 52 PLN) oraz średni koszt roczny leczenia szpitalnego w rozważanych stanach chorobowych. W oszacowaniu wyceny punktowej założono, że dzień przyjęcia do leczenia oraz dzień jego zakończenia wykazywany jest do rozliczenia jako jeden osobodzień zgodnie z Zarządzeniem Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [37].

**Tabela 32.**  
**Koszt hospitalizacji osób z chorobą Parkinsona w rozważanych stanach zależnych od czasu trwania stanu *off* oraz zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra**

Stan		Liczba hospitalizacji / pacjenta (średnia) ^	Średni czas trwania hospitalizacji ^ [dni]	Wycena punktowa ^	Koszt jednostkowy hospitalizacji ** [PLN]	Średni koszt roczny [PLN]
OFF	H&Y					
		A	B	C = 22 pkt. + (B-6-1) × 3pkt.	D = 52 × C	E = A × D
OFF I	3	0,32	15,2	46,6	2 423,20	775,42
	4	0,66	12,5	38,5	2 002,00	1 321,32
	5	0,87	16,4	50,2	2 610,40	2 271,05
OFF II	3	0,55	10,3	31,9	1 658,80	912,34
	4	0,83	31,3	94,9	4 934,80	4 095,88
	5	2,22	20	61	3 172,00	7 041,84
OFF III	3	0,5	5	16	832,00	416,00
	4	1,67	9,6	29,8	1 549,60	2 587,83
	5	4,33	9,5	29,5	1 534,00	6 642,22
OFF IV	3	bd	bd	-	-	-
	4***	0	0	0	0,00	0,00
	5	1,57	35,3	106,9	5 558,80	8 727,32

^na podstawie Findley 2011 [35]; ^6 dni pobytu jest finansowanych grupą (22 pkt.), natomiast każdy kolejny osobodzień pobytu wyceniono na 3 pkt. [55]; \*\* przy założeniu ceny za 1 pkt. na poziomie 52 PLN; bd - brak danych [35]; \*\*\*dane dla 1 pacjenta

#### Porady specjalistyczne

Badanie Findley 2011 [35] nie podaje czy w ramach wizyty u specjalisty zlecane do wykonania były jakiegokolwiek badania diagnostyczne, których uwzględnienie wpłynęłoby na wycenę świadczenia

(zgodnie z Załącznikiem nr 7 do Zarządzenia nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ [54]). Świadczenia specjalistyczne, podczas których nie wykonywane są dodatkowe diagnostyczne procedury medyczne rozliczono w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, zgodnie z definicją zawartą w Zarządzeniu nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 roku [54]. Poniżej zamieszczono kalkulację kosztu jednostkowego porady ambulatoryjnej u specjalisty w dziedzinie neurologii (w poradni neurologicznej).

**Tabela 33.**  
**Wartość punktowa oraz koszt porady specjalistycznej udzielonej pacjentowi w poradni neurologicznej**

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa [pkt.]	Cena punktu [PLN/pkt.]	Wycena świadczenia [PLN]
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,94*	31,29

\*średnia cena punktu w poradniach neurologicznych w Polsce, dane na 2014 r. (według umów zawartych z NFZ; stan na dzień 2014-03-17)

Poniższa tabela zestawia średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku oraz oszacowanie średniego kosztu rocznego opieki specjalistycznej nad pacjentem z chorobą Parkinsona w rozważanych stanach.

**Tabela 34.**  
**Koszt świadczeń specjalistycznych u osób z chorobą Parkinsona w rozważanych stanach zależnych od czasu trwania stanu off oraz zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra**

Stan		Liczba świadczeń/rok (średnia) <sup>^</sup>	Średni koszt roczny [PLN]
OFF	H&Y		
		A	B = A × 31,29 PLN*
OFF I	3	2,85	89,18
	4	2,94	91,99
	5	1,6	50,06
OFF II	3	2,96	92,62
	4	2,71	84,80
	5	4,86	152,07
OFF III	3	2	62,58
	4	3,33	104,20
	5	5,5	172,10
OFF IV	3	bd	-
	4**	2	62,58
	5	2,14	66,96

<sup>^</sup>na podstawie Findley 2011 [35]; \*zobacz Tabela 33; bd - brak danych [35]; \*\*dane dla 1 pacjenta

*Badania diagnostyczne: TK, RM, SPECT*

Autorzy badania Findley 2011 [35] w ramach bezpośrednich kosztów medycznych raportowali ponadto liczbę przeprowadzonych badań diagnostycznych takich jak tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (RM) oraz tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT). Wycenę ww. świadczeń dokonano na podstawie *Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych*

kosztochłonnych (ASDK), stanowiącego Załącznik nr 1 część b do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [38]. Podobnie jak w badaniu *Findley 2011* [35] koszt tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego oszacowano jako średnia z dostępnych rodzajów badań diagnostycznych. Listę wykonywanych procedur wraz z uśrednieniem wyceny punktowej zamieszczono w załączniku, zobacz rozdz. 8.14., str. 116. Wycenę świadczenia: tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT) przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia z zakresu badań medycyny nuklearnej: tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT) - nie obejmuje radioizotopowego badania perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT (kod świadczenia 5.03.00.0000093) - zobacz rozdz. 8.14., str. 116. Poniżej przedstawiono wycenę punktową uwzględnionych świadczeń wraz z oszacowaniem kosztów jednostkowych poszczególnych badań diagnostycznych.

**Tabela 35.**  
**Koszty jednostkowe badań diagnostycznych**

Nazwa świadczenia	Średnia wartość punktowa <sup>a</sup>	Cena punktu [PLN/pkt.]	Koszt jednostkowy [PLN]
Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT)	37	9,73 <sup>*</sup>	360,01
Badania tomografii komputerowej (TK)	44	8,57 <sup>**</sup>	374,22
Badanie rezonansu magnetycznego (RM)	72	8,58 <sup>***</sup>	615,92

<sup>a</sup>szczegóły oszacowania zobacz rozdz. 8.14., str. 116; <sup>\*</sup>średnia cena punktu za badania medycyny nuklearnej (kod zakresu świadczeń: 02.0000.073.02) według umów zawartych z NFZ, stan na dzień 2014-03-17; <sup>\*\*</sup>średnia cena punktu za badania tomografii komputerowej (TK) (02.7220.072.02) według umów zawartych z NFZ, stan na dzień 2014-03-17; <sup>\*\*\*</sup>średnia cena punktu za badania rezonansu magnetycznego (RM) (02.7250.072.02) według umów zawartych z NFZ, stan na dzień 2014-03-17

Poniżej zamieszczono kalkulację średniego rocznego kosztu badań diagnostycznych przypadających na pacjenta w zadanym stanie określonym czasem trwania stanów *off* oraz stadium zaawansowania choroby, przy uwzględnieniu zużycia zasobów zaczerpniętych z badania *Findley 2011* [35].

**Tabela 36.**  
**Koszt roczny badań RM, TK oraz SPECT**

OFF	H&Y	Średnia liczba RM / rok <sup>a</sup>	Średni koszt roczny [PLN]	Średnia liczba TK / rok <sup>a</sup>	Średni koszt roczny [PLN]	Średnia liczba SPECT / rok <sup>a</sup>	Średni koszt roczny [PLN]	Średni łączny koszt [PLN]
		A	$B = A \times 615,92 \text{ PLN}^a$	C	$D = C \times 374,22 \text{ PLN}^a$	E	$F = E \times 360,01 \text{ PLN}^a$	$G = B+D+F$
OFF I	3	0,24	147,82	0,30	112,27	0,04	14,40	274,49
	4	0,26	160,14	0,37	138,46	0,05	18,00	316,60
	5	0,07	43,11	0,47	175,88	0,00	0,00	219,00
OFF II	3	0,38	234,05	0,34	127,24	0,30	108,00	469,29
	4	0,46	283,32	0,58	217,05	0,17	61,20	561,58
	5	0,56	344,92	0,67	250,73	0,33	118,80	714,45
OFF III	3	0,5	307,96	0,50	187,11	0,00	0,00	495,07
	4	0,67	412,67	0,50	187,11	0,00	0,00	599,78

Stan		Średnia liczba RM / rok <sup>^</sup>	Średni koszt roczny [PLN]	Średnia liczba TK / rok <sup>^</sup>	Średni koszt roczny [PLN]	Średnia liczba SPECT / rok <sup>^</sup>	Średni koszt roczny [PLN]	Średni łączny koszt [PLN]
OFF	H&Y	A	B = A × 615,92 PLN <sup>*</sup>	C	D = C × 374,22 PLN <sup>*</sup>	E	F = E × 360,01 PLN <sup>*</sup>	G = B+D+F
	5	0,67	412,67	0,67	250,73	0,00	0,00	663,40
OFF IV	3	bd	-	bd	-	bd	-	-
	4 <sup>**</sup>	1	615,92	0,00	0,00	0,00	0,00	615,92
	5	0,14	86,23	0,43	160,92	0,00	0,00	247,15

<sup>^</sup>na podstawie Findley 2011 [35]; <sup>\*</sup>zobacz Tabela 35; bd - brak danych [35]; <sup>\*\*</sup>dane dla 1 pacjenta

Zestawienie łącznych bezpośrednich kosztów medycznych zamieszczono w poniższej tabeli. W kalkulacji kosztów ogólnych uwzględniono koszty hospitalizacji (zobacz Tabela 32), koszt porad ambulatoryjnych (Tabela 34) oraz koszt badań diagnostycznych (Tabela 36). Z uwagi na brak danych dla stanu OFF IV/H&Y 3 (brak pacjentów z zadaniem stanem zaawansowania choroby Parkinsona, przez co nie było możliwe określenie zużycia zasobów w tej grupie chorych [35]), koszt dla tego stanu chorobowego oszacowano jako średnia z kosztów ponoszonych dla stanów H&Y 3 oraz pozostałych stanów OFF (OFF I, OFF II, OFF III).

**Tabela 37.**  
**Łączne koszty leczenia choroby Parkinsona w zależności od stanu zaawansowania choroby (koszty bezpośrednie medyczne) [PLN]**

Stan		Koszt hospitalizacji	Koszt porad specjalistycznych	Koszt badań diagnostycznych	Średni łączny roczny koszt
OFF	H&Y	A	B	C	D = A+B+C
OFF I	3	775,42	89,18	274,49	<b>1 139,09</b>
	4	1 321,32	91,99	316,60	<b>1 729,92</b>
	5	2 271,05	50,06	219,00	<b>2 540,11</b>
OFF II	3	912,34	92,62	469,29	<b>1 474,25</b>
	4	4 095,88	84,80	561,58	<b>4 742,25</b>
	5	7 041,84	152,07	714,45	<b>7 908,36</b>
OFF III	3	416,00	62,58	495,07	<b>973,65</b>
	4	2 587,83	104,20	599,78	<b>3 291,81</b>
	5	6 642,22	172,10	663,40	<b>7 477,71</b>
OFF IV	3	-	-	-	<b>1 195,66<sup>*</sup></b>
	4 <sup>**</sup>	0,00	62,58	615,92	<b>678,50</b>
	5	8 727,32	66,96	247,15	<b>9 041,42</b>

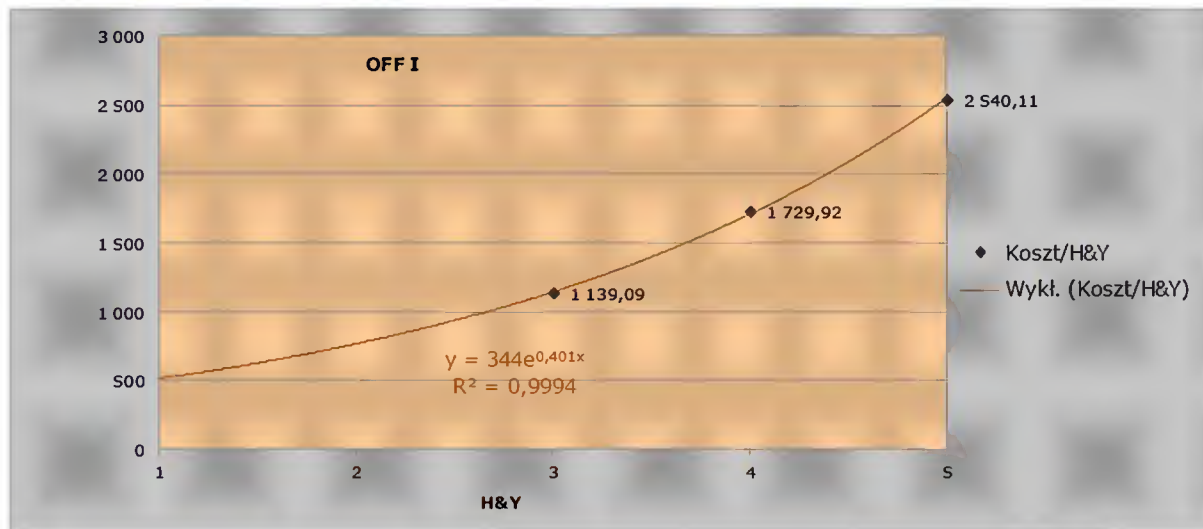
<sup>\*</sup>wartość średnia z kosztów 1 139,09 PLN, 1 474,25 PLN, 973,65 PLN oszacowanych odpowiednio dla stanów OFF I/H&Y 3, OFF II/H&Y 3 oraz OFF III/H&Y 3; <sup>\*\*</sup>dane dla 1 pacjenta

Nie odnaleziono natomiast danych, które pozwoliłyby na oszacowanie kosztów dla 2 stanu zaawansowania choroby Parkinsona w skali Hoehn-Yahra. Z uwagi na powyższe postanowiono do oszacowania kosztów leczenia pacjentów w drugim stadium zaawansowania w skali Hoehn-Yahra wykorzystać średnie łączne roczne koszty dla poszczególnych stanów OFF w skali H&Y 3-5 (Tabela

37). Dla każdego ze stanów OFF (OFF I, OFF II, OFF III i OFF IV) w oparciu o wartości kosztów dla poszczególnych stadiów zaawansowania (3, 4 i 5 w skali H&Y) wybrano najlepiej dopasowane i najbardziej prawdopodobne linie trendu (wartość współczynnika determinacji  $R^2$  bliska 1). Na poniższych wykresach przedstawiono graficzną postać wykonanych prognoz.

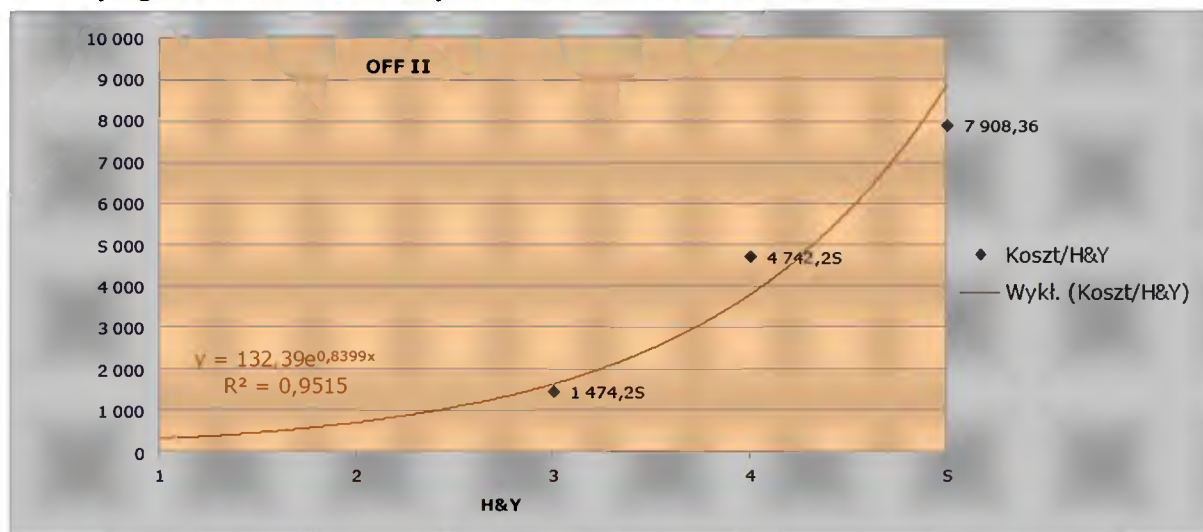
**Wykres 1.**

**OFF I: prognoza kosztów dla 2. stopnia zaawansowania ChP w skali H&Y**



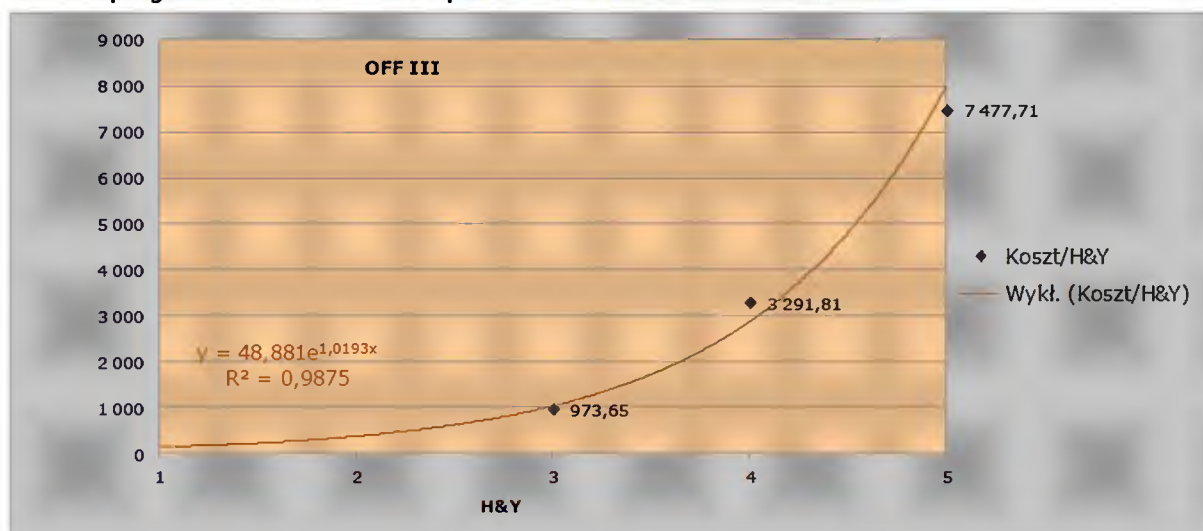
**Wykres 2.**

**OFF II: prognoza kosztów dla 2. stopnia zaawansowania ChP w skali H&Y**



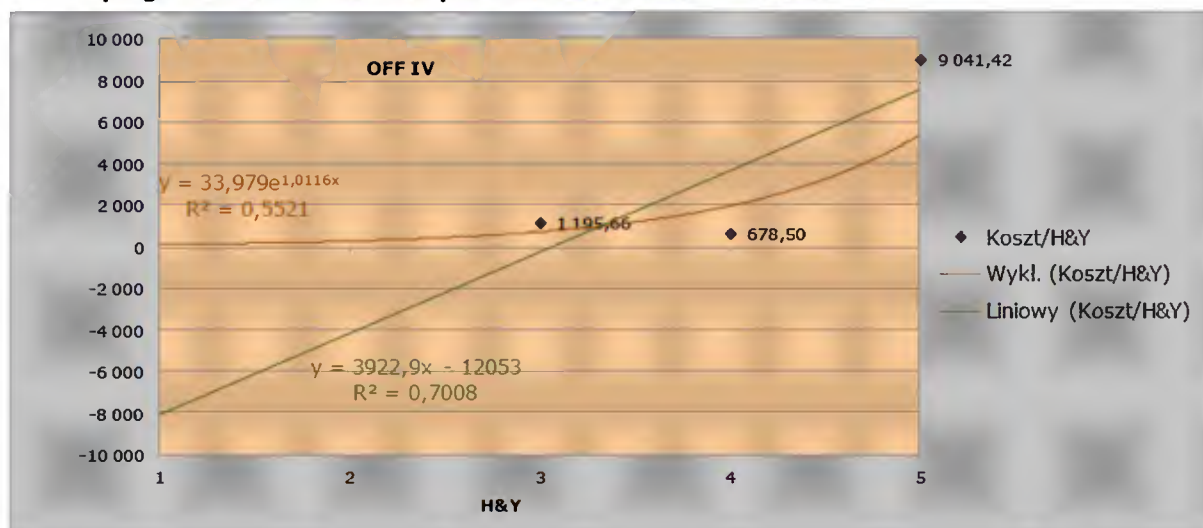
Wykres 3.

OFF III: prognoza kosztów dla 2. stopnia zaawansowania ChP w skali H&Y



Wykres 4.

OFF IV: prognoza kosztów dla 2. stopnia zaawansowania ChP w skali H&Y



Na podstawie wyznaczonych linii trendu dokonano kalkulacji prognozowanego kosztu leczenia pacjentów w 2. stadium zaawansowania choroby Parkinsona, dla stanów OFF I, OFF II oraz OFF III. Najlepiej dopasowanymi liniami trendu, okazały się krzywe wykładnicze. Poniższa tabela zestawia wzory wybranych, najlepiej dopasowanych linii trendu oraz oszacowanie rocznych kosztów terapii dla stanu H&Y 2. Z uwagi na ograniczoność danych dla chorych, u których stan *off* trwa co najmniej 76% czasu czuwania, co skutkuje dużą rozbieżnością kosztów w stanie OFF IV nie udało się w wiarygodny sposób oszacować kosztu dla stanu OFF IV/H&Y 2 przy użyciu linii trendu (wartość współczynnika determinacji  $R^2 \sim 0,5$ , lub przy lepszym dopasowaniu ( $R^2 \sim 0,7$ ) koszty dla H&Y 2 przyjmują wartości ujemne). Dlatego koszty dla stanu OFF IV/H&Y 2 oszacowano jako średnia z kosztów dla stanów OFF I/H&Y 2, OFF II/H&Y 2 i OFF III/H&Y 2.

**Tabela 38.**  
**Prognoza średnich rocznych kosztów terapii chorych znajdujących się w stanie H&Y 2**

OFF	Najlepiej dopasowana linia trendu	Średni łączny roczny koszt dla stanu H&Y 2 [PLN] (x=2)
OFF I	$y = 344e^{0,401x}$ $R^2 = 0,9994$	767,12
OFF II	$y = 132,39e^{0,8399x}$ $R^2 = 0,9515$	710,20
OFF III	$y = 48,881e^{1,0193x}$ $R^2 = 0,9875$	371,37
OFF IV	-	616,23*

\* oszacowano jako średnia z wartości dla stanów OFF I - OFF III dla H&Y 2

Poniżej zestawiono koszty dla wszystkich rozważanych w modelu stanów chorobowych (na podstawie danych zamieszczono w tabelach: Tabela 37 oraz Tabela 38). Bezpośrednie koszty medyczne związane z zaawansowaniem choroby Parkinsona pokrywane są w całości przez płatnika publicznego, dlatego są jednakowe dla rozpatrywanych perspektyw (NFZ i wspólnej).

**Tabela 39.**  
**Zestawienie łącznych kosztów leczenia choroby Parkinsona w podziale na rozważane stany chorobowe (koszty bezpośrednie medyczne) [PLN]**

Stan		Średni łączny roczny koszt	Stan		Średni łączny roczny koszt
OFF	H&Y		OFF	H&Y	
OFF I	2	767,12	OFF III	2	371,37
	3	1 139,09		3	973,65
	4	1 729,92		4	3 291,81
	5	2 540,11		5	7 477,71
OFF II	2	710,20	OFF IV	2	616,23
	3	1 474,25		3	1 195,66
	4	4 742,25		4	678,50
	5	7 908,36		5	9 041,42

Z uwagi na możliwą niepewność dotyczącą oszacowania kosztów leczenia pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby Parkinsona (zwłaszcza dla stanów OFF I/H&Y 2, OFF II/H&Y 2, OFF III/H&Y 2, OFF IV/H&Y 2 oraz OFF IV/H&Y 3, dla których brak danych o zużyciu zasobów) dla niepewnych parametrów poczyniono szereg założeń, mających na celu przetestowanie ich wpływu na wyniki analizy podstawowej w ramach analizy wrażliwości.

Poniżej wymieniono założenia testowane w ramach analizy wrażliwości:

- stanom OFF I/H&Y 2, OFF II/H&Y 2, OFF III/H&Y 2 oraz OFF IV/H&Y 2 przypisano odpowiednio koszty stanów OFF I/H&Y 3, OFF II/H&Y 3, OFF III/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 3 (Wariant 1) oraz równowartość 50% kosztów stanów OFF I/H&Y 3, OFF II/H&Y 3, OFF III/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 3 (Wariant 2) - alternatywny sposób przybliżenia kosztów leczenia dla stanów o najmniej wiarygodnym sposobie kalkulacji kosztów;
- z uwagi na ograniczoną liczbę lub brak chorych w stanach OFF IV/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 4, ww. stanom przypisano odpowiednio koszty stanów OFF III/H&Y 3 oraz OFF III/H&Y 4, uznając je za stany o zbliżonej charakterystyce (ten sam H&Y, sąsiadujący OFF) (Wariant 3);

- ponieważ dane dotyczące zużycia zasobów nie zostały określone dla warunków polskich, przyjęto dla uproszczenia konserwatywnie szeroki zakres zmienności w celu oceny stabilności wyników, równoczesna zmiana o -50% (Wariant 4) lub o +100% kosztów wszystkich stanów (Wariant 5).

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości parametrów kosztowych przy założeniu powyższych zmian.

**Tabela 40.**  
**Zestawienie kosztów ogólnych ChP - analiza wrażliwości [PLN]**

Stan	Analiza podst.		Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5
	OFF	H&Y					
OFF I	2	<b>767,12</b>	1 139,09	569,54	767,12	383,56	1 534,24
	3	<b>1 139,09</b>	1 139,09	1 139,09	1 139,09	569,54	2 278,18
	4	<b>1 729,92</b>	1 729,92	1 729,92	1 729,92	864,96	3 459,83
	5	<b>2 540,11</b>	2 540,11	2 540,11	2 540,11	1 270,06	5 080,22
OFF II	2	<b>710,20</b>	1 474,25	737,12	710,20	355,10	1 420,41
	3	<b>1 474,25</b>	1 474,25	1 474,25	1 474,25	737,12	2 948,49
	4	<b>4 742,25</b>	4 742,25	4 742,25	4 742,25	2 371,13	9 484,51
	5	<b>7 908,36</b>	7 908,36	7 908,36	7 908,36	3 954,18	15 816,72
OFF III	2	<b>371,37</b>	973,65	486,83	371,37	185,68	742,73
	3	<b>973,65</b>	973,65	973,65	973,65	486,83	1 947,30
	4	<b>3 291,81</b>	3 291,81	3 291,81	3 291,81	1 645,90	6 583,61
	5	<b>7 477,71</b>	7 477,71	7 477,71	7 477,71	3 738,86	14 955,42
OFF IV	2	<b>616,23</b>	1 195,66	597,83	616,23	308,11	1 232,46
	3	<b>1 195,66</b>	1 195,66	1 195,66	973,65	597,83	2 391,33
	4	<b>678,50</b>	678,50	678,50	3 291,81	339,25	1 357,00
	5	<b>9 041,42</b>	9 041,42	9 041,42	9 041,42	4 520,71	18 082,84

kolorem szarym oznaczono komórki, w których znajdują się zmienione w ramach kolejnych wariantów koszty

Wariant 1: stanom OFF I/H&Y 2, OFF II/H&Y 2, OFF III/H&Y 2 oraz OFF IV/H&Y 2 przypisano odpowiednio koszty stanów OFF I/H&Y 3, OFF II/H&Y 3, OFF III/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 3;

Wariant 2: stanom OFF I/H&Y 2, OFF II/H&Y 2, OFF III/H&Y 2 oraz OFF IV/H&Y 2 przypisano odpowiednio równowartość 50% kosztów stanów OFF I/H&Y 3, OFF II/H&Y 3, OFF III/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 3;

Wariant 3: stanom OFF IV/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 4, przypisano odpowiednio koszty stanów OFF III/H&Y 3 oraz OFF III/H&Y 4;

Wariant 4: równoczesna zmiana o -50% kosztów wszystkich stanów;

Wariant 5: równoczesna zmiana o +100% kosztów wszystkich stanów

#### 4.2.2.4. Naturalna progresja choroby i śmiertelność

Prawdopodobieństwo progresji choroby oraz śmiertelność zależną od stadium zaawansowania choroby w skali *Hoehn-Yahra* przyjęto z publikacji *Lowin 2011* [14] oraz *Davey 2001* [15], gdzie określono 6-miesięczne prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami *off* oraz stadiami zaawansowania ChP wg skali *Hoehn-Yahra*. W kolejnych cyklach u pacjentów może dojść do pogorszenia stanu zdrowia (progresji do gorszego stadium zaawansowania wg skali *Hoehn-Yahra* lub kolejnego, gorszego stanu OFF), nie może natomiast nastąpić u nich poprawa. Założenie takie jest uznanym



podejściem przy wyznaczeniu progresji u osób z chorobą Parkinsona [15]. Opis badań [14, 15] zamieszczono w rozdziale 8.4 (str. 88).

Poniższa tabela zestawia 6-miesięczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zaczerpnięte z publikacji *Lowin 2011* [14] oraz analizy *Davey 2001* [15] oraz przeliczone zgodnie ze standardową formułą (\*) na roczne prawdopodobieństwa.

**Tabela 41.**  
**Prawdopodobieństwo progresji choroby oraz zgonu**

Przejście	Prawdopodobieństwo 6-miesięczne	Prawdopodobieństwo roczne	Źródło danych
H&Y2-> H&Y3	0,075	0,144 (=1-(1-0,075) <sup>2</sup> )	Davey 2001 [15]
H&Y2-> H&Y4	0,020	0,040 (=1-(1-0,020) <sup>2</sup> )	
H&Y3-> H&Y4	0,085	0,163 (=1-(1-0,085) <sup>2</sup> )	Lowin 2011 [14], Davey 2001 [15]
H&Y3-> H&Y5	0,005	0,010 (=1-(1-0,005) <sup>2</sup> )	
H&Y4-> H&Y5	0,055	0,107 (=1-(1-0,055) <sup>2</sup> )	
H&Y2-> Zgon	0,010	0,020 (=1-(1-0,010) <sup>2</sup> )	Davey 2001 [15]
H&Y3->Zgon	0,020	0,040 (=1-(1-0,020) <sup>2</sup> )	Lowin 2011 [14], Davey 2001 [15]
H&Y4->Zgon	0,070	0,135 (=1-(1-0,070) <sup>2</sup> )	
H&Y5->Zgon	0,225	0,399 (=1-(1-0,025) <sup>2</sup> )	
OFF I -> OFF II	0,127	0,238 (=1-(1-0,127) <sup>2</sup> )	Lowin 2011 [14]
OFF II -> OFF III	0,074	0,143 (=1-(1-0,074) <sup>2</sup> )	
OFF III -> OFF IV	0,043	0,084 (=1-(1-0,043) <sup>2</sup> )	

#### 4.2.2.5. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY) [28]. Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon, uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z chorobą Parkinsona przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w następujących bazach: *Medline* (przez *Pubmed*) oraz *Cost-Effectiveness Analysis Registry*. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczność bądź zmianę użyteczności wywołaną wystąpieniem stanów zdrowia rozważanych w modelu (szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań przedstawiono w rozdziale 8.6, str. 94). W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez NICE.

Dane dotyczące użyteczności u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona zostały zaczerpnięte z odnalezionego w drodze wyszukiwania systematycznego badania *Lowin 2011* [14], które to stanowiło analizę opłacalności wlewu dojelitowego lewodopa/karbidopa w porównaniu z leczeniem standardowym u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona w Wielkiej Brytanii. Autorzy publikacji *Lowin 2011* [14] wartości użyteczności zaczerpnęli z analizy okresowej trwającego niepublikowanego badania o nazwie: *Duodopa in Advanced Parkinson's: Health outcomes and Net Economic Impact (DAPHNE) study*. W powyższym badaniu do oceny jakości życia chorych użyto kwestionariusza EQ-5D. Uwzględniono zaawansowanie choroby Parkinsona określone skalą Hoehn-Yahra: stopień zaawansowania 3-5. Natomiast czas trwania dziennej fazy *off* został podzielony na 4 poziomy: 0 do 25% czasu czuwania w stanie *off*, od 26% do 50% czasu czuwania spędzonego w stanie *off*, 51 do 75% oraz powyżej 75% czasu czuwania w stanie *off*. Poniżej zamieszczono wartości użyteczności pochodzące z analizy *Lowin 2011* [14].

**Tabela 42.**  
**Użyteczności stanów zdrowia w chorobie Parkinsona wg kwestionariusza EQ-5D (badanie *Lowin 2011* [14])**

Czas trwania stanów <i>off</i> w ciągu fazy czuwania	Zaawansowanie ChP w skali Hoehn-Yahra		
	3 stopień	4 stopień	5 stopień
0%-25%	0,643	0,387	0,131
26%-50%	0,555	0,299	0,043
51%-75%	0,467	0,211	-0,045
>75%	0,379	0,123	-0,133

Ponadto w drodze wyszukiwania systematycznego odnaleziono publikację *Palmer 2000* [29], w której jakość życia pacjentów była oceniana za pomocą dwóch metod: skali analogowej (z ang. *visual analog scale*, VAS) oraz loterii (z ang. *standard gamble*, SG). W badaniu brało udział 63 pacjentów, z których ocenę jakości życia za pomocą skali analogowej uzyskano od 59 pacjentów, natomiast za pomocą loterii – od 58 pacjentów. Dodatkowo wszyscy pacjenci wypełnili także kwestionariusze: SF-36 oraz PDQ-39. Oceniane stany zdrowia zostały wyróżnione ze względu na dwie cechy: stopień zaawansowania choroby wyrażony poprzez liczbę punktów w skali Hoehn-Yahra oraz czas trwania fazy *off* w ciągu dnia. Uwzględniono dwa poziomy stopnia zaawansowania choroby określone skalą Hoehn-Yahra: liczba punktów równa 1,5 – jednostronne dolegliwości z niestabilną postawą oraz liczba punktów równa 2,5 – obustronne dolegliwości z częściową niestabilną postawą. Natomiast czas trwania stanu *off* został podzielony na 5 poziomów: brak fazy *off* (0%), od 1 do 25% czasu w stanie *off*, od 26% do 50% okresu czuwania spędzonego w stanie *off*, 51 do 75% oraz powyżej 75% czasu czuwania w stanie *off*. Wartości użyteczności stanów zdrowia oceniane za pomocą skali analogowej oraz za pomocą loterii przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 43.**  
**Użyteczności stanów zdrowia w chorobie Parkinsona według skali analogowej i metody loterii (badanie Palmer 2000 [29])**

Czas trwania stanów off w ciągu fazy czuwania	Skala analogowa: średnia wartość (SD)	Metoda loterii: średnia wartość (SD)
Stadium zaawansowania w skali Hoehn-Yahra: 1,5		
Brak fazy off	0,83 (0,17)	0,85 (0,18)
0%-25%	0,67 (0,19)	0,78 (0,20)
26%-50%	0,59 (0,21)	0,74 (0,21)
51%-75%	0,50 (0,21)	0,68 (0,25)
>75%	0,24 (0,19)	0,51 (0,29)
Stadium zaawansowania w skali Hoehn-Yahra: 2,5		
Brak fazy off	0,72 (0,21)	0,78 (0,19)
0%-25%	0,51 (0,21)	0,72 (0,23)
26%-50%	0,47 (0,18)	0,72 (0,21)
51%-75%	0,37 (0,21)	0,66 (0,25)
>75%	0,17 (0,17)	0,49 (0,27)

Ostatecznie w analizie podstawowej wykorzystano dane z analizy Lowin 2011 [14], natomiast z publikacji Palmer 2000 [29] dla 2 stadium zaawansowania w skali Hoehn-Yahra przyporządkowano wartości użyteczności dla 2,5 liczby punktów w skali Hoehn-Yahra oszacowane metodą loterii. W analizie podstawowej nie wykorzystano użyteczności ocenianych za pomocą skali analogowej, z uwagi na niższe wartości wag w porównaniu do bardziej zaawansowanej choroby Parkinsona (publikacja Lowin 2011 [14]) przy takim samym czasie trwania stanów off w ciągu fazy czuwania. Przyjęto, że wraz z progresją choroby, tj. nasileniem objawów choroby, zwiększeniem niesprawności chorego obniża się jakość życia osób z chorobą Parkinsona. Z uwagi na powyższe uwzględnienie niższych użyteczności u pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą stałoby w sprzeczności z postępującym charakterem choroby Parkinsona.

W ramach analizy wrażliwości wykorzystano wartości użyteczności dla chorych z liczbą punktów w skali Hoehn-Yahra: 1,5 oceniane za pomocą metody loterii oraz założono, że użyteczności stanów zdrowia mogą przyjmować wartości jedynie w zakresie od 0 do 1, tj. dla wartości ujemnych przyjęto wartość 0. Poniższe tabele zestawiają wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej (Tabela 44) oraz analizie wrażliwości (Tabela 45).

**Tabela 44.**  
**Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej**

Czas trwania stanów off w ciągu fazy czuwania	Zaawansowanie ChP w skali Hoehn-Yahra			
	2 stopień <sup>*</sup>	3 stopień <sup>**</sup>	4 stopień <sup>**</sup>	5 stopień <sup>**</sup>
0%-25%	0,72	0,643	0,387	0,131
26%-50%	0,72	0,555	0,299	0,043
51%-75%	0,66	0,467	0,211	-0,045

Czas trwania stanów off w ciągu fazy czuwania	Zaawansowanie ChP w skali Hoehn-Yahra			
	2 stopień*	3 stopień**	4 stopień**	5 stopień**
>75%	0,49	0,379	0,123	-0,133

\*źródło danych: Palmer 2000 [29]; \*\*źródło danych: Lowin 2011 [14]

**Tabela 45.**  
**Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie wrażliwości**

Czas trwania stanów off w ciągu fazy czuwania	Zaawansowanie ChP w skali Hoehn-Yahra			
	2 stopień*	3 stopień	4 stopień	5 stopień
Alternatywne wartości dla 2 stopnia zaawansowania ChP				
0%-25%	0,78	0,643	0,387	0,131
26%-50%	0,74	0,555	0,299	0,043
51%-75%	0,68	0,467	0,211	-0,045
>75%	0,51	0,379	0,123	-0,133
Użyteczności stanów zdrowia przyjmują wartości jedynie w zakresie od 0 do 1				
0%-25%	0,72	0,643	0,387	0,131
26%-50%	0,72	0,555	0,299	0,043
51%-75%	0,66	0,467	0,211	0,000**
>75%	0,49	0,379	0,123	0,000**

\*wartości użyteczności dla chorych z liczbą punktów w skali Hoehn-Yahra: 1,5, oceniane za pomocą metody loterii na podstawie Palmer 2000 [29]; \*\*dla wartości ujemnych przyjęto wartość 0

### 4.3. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 46.

Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Parametr modelu (koszty)	Wartość w analizie podstawowej NFZ/ NFZ+pacjent	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/ NFZ+pacjent	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
Parametry kosztowe [PLN]			
Roczny koszt apomorfiny	[REDACTED]	[REDACTED]	Na podstawie informacji od Wnioskodawcy + dawka z badań określających skuteczność apomorfiny / (1) dawka zaczerpnięta ze wszystkich badań włączonych do analizy efektywności klinicznej (zobacz rozdział 8.15.1); (2) przyjęto wykorzystanie jednego wstrzykiwacza o pojemności 3 ml, zawierającego 30 mg substancji czynnej w ciągu dwóch dni, na podstawie ChPL [1] (zobacz 8.15.2)
Roczny koszt doustnego leczenia standardowego w ramieniu apomorfiny	1 cykl: 1 723,22 / 1 837,08 Kolejne cykle: 1 644,64 / 1 753,32	1 cykl: 1 697,04 / 1 809,18 Kolejne cykle: 1 745,53 / 1 860,88	Obliczone na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [44] oraz w oparciu o dane NFZ odnośnie liczb zrefundowanych opakowań [46] w 2014 r., zużycie leku na podstawie: Hughes 1993 [12], Frankeł 1990 [13] (zobacz rozdział 4.2.2.3.6, str. 33)
Roczny koszt doustnego leczenia standardowego w ramieniu komparatora	1 cykl: 1 723,22 / 1 837,08 Kolejne cykle: 1 723,22 / 1 837,08	1 cykl: 1 697,04 / 1 809,18 Kolejne cykle: 1 697,04 / 1 809,18	/ alternatywne wartości na podstawie zagregowane zużycia lewodopy zaczerpniętej z publikacji Hughes 1993 [12], Frankeł 1990 [13], Pietz 1998 [22] włączonych do analizy klinicznej (zobacz rozdział 4.2.2.3.6, str. 33)
Koszty podania apomorfiny (roczny)	0,00 / 903,34	Minimum (2 podania/dzień): 0,00 / 364,99 Maksimum (7 podania/dzień): 0,00 / 1 277,45	Koszt wyznaczony w oparciu o koszt opakowań igieł do piór insulinowych dostępnych w aptekach internetowych [39-43], zużycie na podstawie Frankeł 1990 [13] oraz Pietz 1998 [22] (zobacz rozdział 4.2.2.3.5, str. 32) / zużycie igieł do piór insulinowych wyznaczone na podstawie zakresu liczby podań leku (2-7 iniekcji/dzień) raportowanych w publikacji Hughes 1993 [12]

Parametr modelu (koszty)	Wartość w analizie podstawowej NFZ/ NFZ+pacjent	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/ NFZ+pacjent	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
Koszt ustalania dawki progowej leku	1 144	Nie rozważano	Koszt roczny według taryfikatorów NFZ, zobacz rozdział 4.2.2.3.4 (str. 31). /Jest to koszt stały jako koszt określony urzędowo, w związku z czym, nie rozważano jego zmienności.
Roczny koszt domperidonu	1 cykl: 0,00 / [redacted] Kolejne cykle: 0,00 / [redacted]	1) 1 cykl: 0,00 / [redacted] Kolejne cykle: 0,00 / [redacted] 2) -50%, +100%	Źródło danych: Hughes 1993 [12], Frankel 1990 [13] (zobacz rozdział 4.2.2.3.7, str. 35) / 1) alternatywne wartości na podstawie zagregowane zużycia leku zaczerpniętej z publikacji Hughes 1993 [12], Frankel 1990 [13], Pietz 1998 [22] włączonych do analizy klinicznej; 2) w celu przetestowania stabilności wyników
Koszty opieki specjalistycznej	APO-PEN+OTD: 1 rok: 234,68 / 234,68 kolejne lata: 203,39 / 203,39 OTD: 1 rok: 135,59 / 135,59 Kolejne lata: 135,59 / 135,59	APO-PEN+OTD: 1 rok: 125,16 / 125,16 kolejne lata: 125,16 / 125,16 OTD: 1 rok: 83,44 / 83,44 Kolejne lata: 83,44 / 83,44 / APO-PEN+OTD: 1 rok: 125,16 / 125,16 kolejne lata: 125,16 / 125,16 OTD: 1 rok: 187,74 / 187,74 Kolejne lata: 187,74 / 187,74	Koszt roczny według taryfikatorów NFZ, zobacz rozdział 4.2.2.3.8 (str. 38), zużycie zasobów na podstawie, opinii ekspertów medycznych (patrz rozdz. 8.13) / min/max na podstawie zużycia zasobów określonych przez poszczególnych ekspertów (patrz rozdz. 8.13)
Koszty ogólne choroby Parkinsona	Tabela 39	Tabela 40	Koszt oszacowano w oparciu o publikację Findley 2011 [35] (zużycie zasobów) oraz o polskie dane kosztowe [36-38, 53, 55]; patrz rozdz. 4.2.2.3.9, str. 39 / w związku z niepewnością oszacowań kosztów leczenia pacjentów w poszczególnych stanach modelu, przyjęto dla uproszczenia konserwatywnie szeroki zakres zmienności w celu oceny stabilności wyników

Parametr modelu (koszty)	Wartość w analizie podstawowej NFZ/ NFZ+pacjent	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/ NFZ+pacjent	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
Parametry dotyczące skuteczności			
Czas w stanie off u pacjentów leczonych apomorfina (rozkład pacjentów pomiędzy stany OFF rozważane w modelu)	Tabela 5 Utrzymanie efektu leczenia - 4 lata	Utrzymanie efektu leczenia - 2 lata	Źródło danych: <i>Hughes 1993 [12]</i> oraz <i>Frankel 1990 [13]</i> (zobacz rozdział 4.2.2.2, str. 21) Na podstawie średniego czasu w stanie off w ciągu dnia, przyjęto utrzymanie efektu leczenia przez 4 lata - na podstawie <i>Hughes 1993 [12]</i> / w ramach analizy wrażliwości przyjęto utrzymanie efektu leczenia przez okres 2 lat - założenie własne przyjęte w celu zbadania wpływu danego parametru na wnioski płynące z analizy podstawowej Źródło danych: <i>van Laar 1993 [19]</i> , <i>Rascol 2010 [20]</i>
Stan: Wyjściowo	Tabela 6		
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra	HY2: 0,171 HY3: 0,229 HY4: 0,600 HY5: 0,000	HY2: 0,000 / 0,200 HY3: 0,400 / 0,200 HY4: 0,600 / 0,600 HY5: 0,000 / 0,000	na podst. charakterystyki wyjściowej z randomizowanych badań klinicznych dla których raportowano dany parametr (patrz rozdział 4.2.2.1, str. 21) / dane dla poszczególnych badań <i>van Laar 1993 [19]</i> / <i>Rascol 2010 [20]</i>
Progresja choroby (roczne prawdopodobieństwo)	OFF I -> OFF II: 0,238 OFF II -> OFF III: 0,143 OFF III -> OFF IV: 0,084 HY2 -> HY3: 0,144 HY2 -> HY4: 0,040 HY3 -> HY4: 0,163 HY3 -> HY5: 0,010 HY4 -> HY5: 0,107	Nie rozważano	Źródło danych: <i>Lowin 2011 [14]</i> , <i>Davey 2001 [15]</i> ; 6-miesięczne prawdopodobieństwo przeliczone na ryzyko roczne (patrz rozdział 4.2.2.4, str. 48) / brak danych
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej leku	0,058	0,032 / 0,105	Źródło danych: <i>Rascol 2010 [20]</i> , <i>Østergaard 1995 [18]</i> , <i>Dewey 2001 [16]</i> , <i>Hattori 2014 [21]</i> Odsetki przetrwań z randomizowanych badań klinicznych podczas ustalania dawki progowej apomorfiny w postaci przerywanych bolusów (patrz rozdział 4.2.2.2, str. 21) / minimum [21] / maksimum [18]
Przerwanie w trakcie stabilizacji leczenia apomorfina	0,099	0,116	Źródło danych: <i>Hughes 1993 [12]</i> , szczegóły oszacowania zawiera Tabela 8 / na podstawie przeglądu <i>Deleu 2004</i>

Parametr modelu (koszty)	Wartość w analizie podstawowej NFZ/ NFZ+pacjent	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/ NFZ+pacjent	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności [56]
Prawdopodobieństwo zgonu (ryzyko zgonu)	H&Y2->Zgon: 0,020 H&Y3->Zgon: 0,040 H&Y4->Zgon: 0,135 H&Y5->Zgon: 0,399	Nie rozważano	Źródło danych: <i>Lowin 2011 [14], Davey 2001 [15]</i> ; 6-miesięczne prawdopodobieństwo przeliczone na roczne / brak danych
Użyteczności stanów zdrowia			
Użyteczności stanów zdrowia	Tabela 44	Tabela 45	Źródło danych: <i>Lowin 2011 [14], Palmer 2000 [29]</i> / alternatywne wartości z publikacji <i>Palmer 2000 [29]</i> dla HY2 oraz założenie, że użyteczności stanów zdrowia mogą przyjmować wartości jedynie w zakresie od 0 do 1, tj. najgorszym możliwym stanem jest zgon z użytecznością = 0
Pozostałe parametry			
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 5%, efekty 5% Koszty 5%, efekty 0% Koszty 0%, efekty 0%	Na podstawie Wytycznych [6] i Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [8] /na podstawie Wytycznych [6] Zobacz rozdz. 4.1.5, str. 13
Horyzont czasowy w modelu	10 letni	(1) 4 lata (2) 1 rok	/ zgodnie z okresem dla jakiego dostępne są dane dot. skuteczności apomorfiny (1) <i>Hughes 1993 [12]</i> (2) <i>Frankel 1990 [13]</i>



## 4.4. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

### 4.4.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych, bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania APO-PEN/OTD vs OTD przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla 10-letniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu Markowa.

**Tabela 47.**  
**Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania APO-PEN/OTD vs OTD**

Parametr	APO-PEN/OTD	OTD	Różnica	Udział w koszcie całkowitym APO-PEN	Udział w koszcie całkowitym OTD
Kategoria kosztu – perspektywa NFZ, bez RSS					
Łączny koszt apomorfiny bez uwzględnienia RSS	■	■	■	■	■
Koszty podania apomorfiny	0	0	0	■	■
Koszty ustalania dawki progowej	1 144	0	1 144	■	■
Koszty doustnych leków przeciwparkinsonowych	7 978	8 164	-187	■	■
Koszty premedykacji domperidonem	0	0	0	■	■
Koszty monitorowania	888	642	246	■	■
Koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona	11 494	16 605	-5 112	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■
Kategoria kosztu – perspektywa NFZ, z RSS					
Łączny koszt apomorfiny z uwzględnieniem RSS	■	■	■	■	■
Koszty podania apomorfiny	0	0	0	■	■
Koszty ustalania dawki progowej	1 144	0	1 144	■	■
Koszty doustnych leków przeciwparkinsonowych	7 978	8 164	-187	■	■
Koszty premedykacji domperidonem	0	0	0	■	■
Koszty monitorowania	888	642	246	■	■
Koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona	11 494	16 605	-5 112	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■
Kategoria kosztu – perspektywa NFZ+pacjent, bez RSS					
Łączny koszt apomorfiny bez uwzględnienia RSS	■	■	■	■	■
Koszty podania apomorfiny	2 917	0	2 917	■	■
Koszty ustalania dawki progowej	1 144	0	1 144	■	■
Koszty doustnych leków przeciwparkinsonowych	8 505	8 704	-199	■	■

Parametr	APO-PEN/OTD	OTD	Różnica	Udział w koszcie całkowitym APO-PEN	Udział w koszcie całkowitym OTD
Koszty premedykacji domperidonem	3 196	0	3 196	■	■
Koszty monitorowania	888	642	246	■	■
Koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona	11 494	16 605	-5 112	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■
Kategoria kosztu – perspektywa NFZ+pacjent, z RSS					
Łączny koszt apomorfiny z uwzględnieniem RSS	■	■	■	■	■
Koszty podania apomorfiny	2 917	0	2 917	■	■
Koszty ustalania dawki progowej	1 144	0	1 144	■	■
Koszty doustnych leków przeciwparkinsonowych	8 505	8 704	-199	■	■
Koszty premedykacji domperidonem	3 196	0	3 196	■	■
Koszty monitorowania	888	642	246	■	■
Koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona	11 494	16 605	-5 112	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■
Kategoria wyniku zdrowotnego					
Liczba lat życia skorygowanych o jakość, QALY	■	■	-	-	-

Największy udział w całkowitych kosztach leczenia fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), u pacjenta z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych mają:

- ✓ w ramieniu ocenianej interwencji koszty apomorfiny (preparat APO-go PEN®), które stanowią:
  - z perspektywy płatnika publicznego ■ odpowiednio bez oraz z uwzględnieniem RSS;
  - z perspektywy wspólnej ■ odpowiednio bez oraz z uwzględnieniem RSS;
- ✓ w ramieniu komparatora koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona, które stanowią ■ ■ odpowiednio z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.

#### 4.4.2. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla 10-letniego horyzontu czasowego przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszty oszacowano z perspektywy NFZ.

**Tabela 48.**  
**Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ**

Strategia leczenia	APO-PEN/OTD	OTD
<b>Bez RSS</b>		
Koszt leczenia [PLN]	██████	██████
Koszt inkrementalny [PLN]		██████
Efekty [QALY]	██████	██████
Efekt inkrementalny [QALY]		0,367
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY]</b>		<b>140 162</b>
Próg opłacalności [PLN/QALY]		111 381
Progowa cena zbytu netto [PLN]		██████
<b>Z RSS</b>		
Koszt leczenia [PLN]	██████	██████
Koszt inkrementalny [PLN]		██████
Efekty [QALY]	██████	██████
Efekt inkrementalny [QALY]		0,367
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY]</b>		██████
Próg opłacalności [PLN/QALY]		111 381
Progowa cena zbytu netto [PLN]		██████

Z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla porównania APO-PEN/OTD vs OTD wskazują, że dodanie apomorfiny w postaci przerywanych bolusów podskórnych do optymalnej terapii doustnej lekami przeciwparkinsonowymi jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu komparatora interwencją wynosi 140 162 PLN. Cena progowa opakowania jednostkowego produktu leczniczego APO-go PEN® wynosi ██████. W przypadku uwzględnienia RSS współczynnik ICUR wyniósł ██████, natomiast progowa cena zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego APO-go PEN® wynosi ██████.

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy NFZ+pacjent.

**Tabela 49.**  
**Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ+pacjent**

Strategia leczenia	APO-PEN/OTD	OTD
<b>Bez RSS</b>		
Koszt leczenia [PLN]	██████	██████
Koszt inkrementalny [PLN]		██████
Efekty [QALY]	██████	██████
Efekt inkrementalny [QALYQ]		0,367
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYQ]</b>		<b>157 679</b>
Próg opłacalności [PLN/QALYQ]		111 381

Strategia leczenia	APO-PEN/OTD	OTD
Progowa cena zbytu netto [PLN]		
<b>Z RSS</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekty [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALYQ]	0,367	
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYQ]</b>		
Próg opłacalności [PLN/QALYQ]	111 381	
Progowa cena zbytu netto [PLN]		

Z perspektywy NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu OTD przez APO-PEN/OTD wyniósł 157 679 PLN, natomiast przy uwzględnieniu RSS współczynnik ICUR został oszacowany na [REDACTED].

#### 4.4.3. Prosta analiza wrażliwości

W poniższych podrozdziałach zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości porównującej apomorfinę w postaci podskórnych bolusów przerywanych dodaną do optymalnego leczenia doustnego z optymalnym leczeniem doustnym w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych przeprowadzonej dla obu rozważanych perspektyw (NFZ, wspólna) bez oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka. Przedstawiono ponadto ceny zbytu netto za opakowanie preparatu APO-go PEN®, przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności – 111 381 PLN/QALYQ (nazywaną *progową ceną zbytu netto*).

##### 4.4.3.1. Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

**Tabela 50.**  
Wyniki prostej analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Parametr	APO-go PEN/OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			
<b>Perspektywa NFZ</b>							
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	140 162	-	[REDACTED]
Utrzymanie efektu leczenia apomorfina przez okres 2 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	166 014	18%	[REDACTED]
Średnia dawka apomorfiny = 12,4 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	130 768	-7%	[REDACTED]
Zużycie leku: 1 wstrzykiwacz/48 godz.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	160 218	14%	[REDACTED]

Parametr	APO-go PEN/OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			
Koszt OTD na podstawie zagregowanych danych z [12, 13, 22]	████	████	████	████	140 983	1%	████
Koszt podania apomorfiny (min. liczba wstrzyknięć)	████	████	████	████	140 162	0%	████
Koszt podania apomorfiny (max. liczba wstrzyknięć)	████	████	████	████	140 162	0%	████
Domperidon (alternatywne dane o zużyciu)	████	████	████	████	140 162	0%	████
Domperidon (koszt -50%)	████	████	████	████	140 162	0%	████
Domperidon (koszt +100%)	████	████	████	████	140 162	0%	████
Koszty opieki specjalistycznej █████	████	████	████	████	139 860	0%	████
Koszty opieki specjalistycznej █████	████	████	████	████	140 464	0%	████
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 1)*	████	████	████	████	139 845	0%	████
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 2)**	████	████	████	████	139 916	0%	████
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 3)***	████	████	████	████	139 367	-1%	████
Koszty ogólne ChP -50%	████	████	████	████	147 121	5%	████
Koszty ogólne ChP +100%	████	████	████	████	126 244	-10%	████
Alternatywne użyteczności dla 2 stopnia zaawansowania ChP w skali H&Y	████	████	████	████	134 732	-4%	████
Użyteczności ≥ 0	████	████	████	████	146 012	4%	████
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra na podst. [19]	████	████	████	████	128 312	-8%	████
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra na podst. [20]	████	████	████	████	142 258	1%	████
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej - minimum	████	████	████	████	140 078	0%	████

Parametr	APO-go PEN/OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej - maksimum	████	████	████	████	140 325	0%	████
Przerwanie leczenia na podst. <i>Deleu 2004</i> [56]	████	████	████	████	136 626	-3%	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	140 108	0%	████
Dyskontowanie: 0% - efekty; 5% - koszty	████	████	████	████	124 373	-11%	████
Dyskontowanie: 5% - efekty; 5% - koszty	████	████	████	████	147 043	5%	████
<b>Perspektywa wspólna</b>							
Analiza podstawowa	████	████	████	████	<b>157 679</b>	-	████
Utrzymanie efektu leczenia apomorfina przez okres 2 lat	████	████	████	████	186 380	18%	████
Średnia dawka apomorfiny = 12,4 mg	████	████	████	████	148 229	-6%	████
Zużycie leku: 1 wstrzykiwacz/48 godz.	████	████	████	████	177 856	13%	████
Koszt OTD na podstawie zagregowanych danych z [12, 13, 22]	████	████	████	████	158 555	1%	████
Koszt podania apomorfiny (min. liczba wstrzyknięć)	████	████	████	████	152 946	-3%	████
Koszt podania apomorfiny (max. liczba wstrzyknięć)	████	████	████	████	160 969	2%	████
Domperidon (alternatywne dane o zużyciu)	████	████	████	████	156 812	-1%	████
Domperidon (koszt -50%)	████	████	████	████	153 329	-3%	████
Domperidon (koszt +100%)	████	████	████	████	166 381	6%	████
Koszty opieki specjalistycznej ██████████	████	████	████	████	157 377	0%	████
Koszty opieki specjalistycznej ██████████	████	████	████	████	157 982	0%	████
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 1)*	████	████	████	████	157 363	0%	████

Parametr	APO-go PEN/OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 2)**	████	████	████	████	157 434	0%	████
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 3)***	████	████	████	████	156 885	-1%	████
Koszty ogólne ChP -50%	████	████	████	████	164 638	4%	████
Koszty ogólne ChP +100%	████	████	████	████	143 761	-9%	████
Alternatywne użyteczności dla 2 stopnia zaawansowania ChP w skali H&Y	████	████	████	████	151 571	-4%	████
Użyteczności ≥0	████	████	████	████	164 261	4%	████
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra na podst. [19]	████	████	████	████	144 531	-8%	████
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra na podst. [20]	████	████	████	████	160 005	1%	████
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej - minimum	████	████	████	████	157 596	0%	████
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej - maksimum	████	████	████	████	157 843	0%	████
Przerwanie leczenia na podst. Deleu 2004 [56]	████	████	████	████	153 738	-2%	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	157 591	0%	████
Dyskontowanie: 0% - efekty; 5% - koszty	████	████	████	████	139 917	-11%	████
Dyskontowanie: 5% - efekty; 5% - koszty	████	████	████	████	165 421	5%	████

\*Wariant 1: stanom OFF I/H&Y 2, OFF II/H&Y 2, OFF III/H&Y 2 oraz OFF IV/H&Y 2 przypisano odpowiednio koszty stanów OFF I/H&Y 3, OFF II/H&Y 3, OFF III/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 3; \*\*Wariant 2: stanom OFF I/H&Y 2, OFF II/H&Y 2, OFF III/H&Y 2 oraz OFF IV/H&Y 2 przypisano odpowiednio równowartość 50% kosztów stanów OFF I/H&Y 3, OFF II/H&Y 3, OFF III/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 3; \*\*\*Wariant 3: stanom OFF IV/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 4, przypisano odpowiednio koszty stanów OFF III/H&Y 3 oraz OFF III/H&Y 4

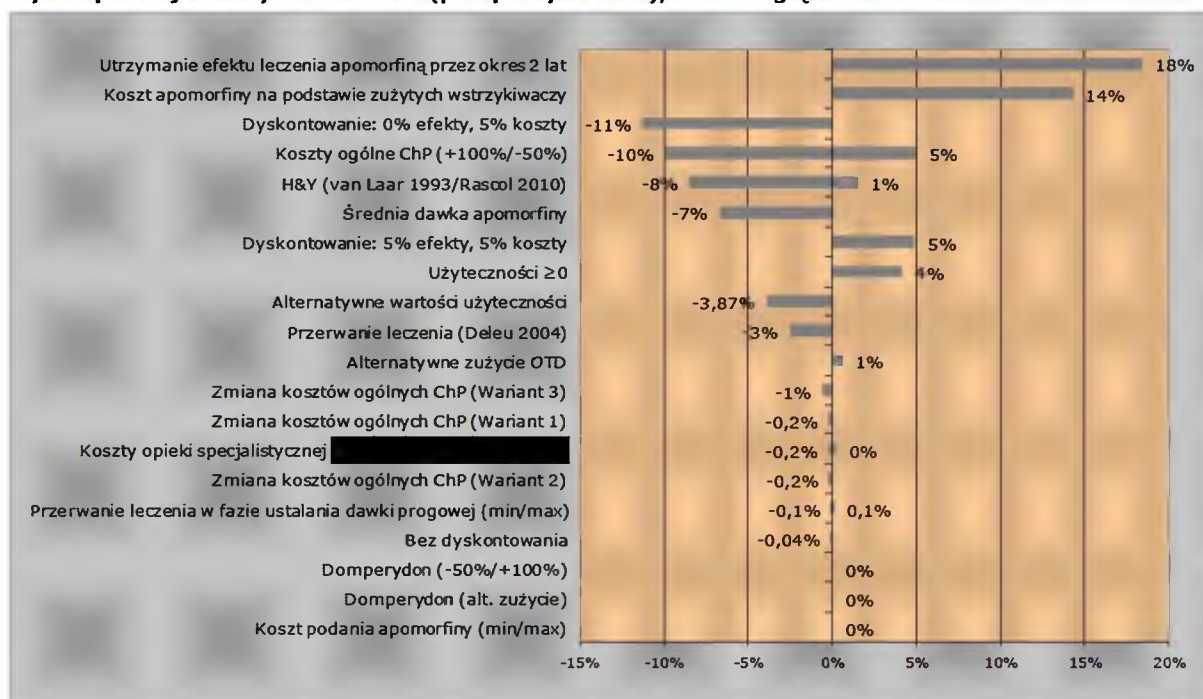
Prosta analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty leczenia fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych z udziałem apomorfiny (preparat APO-go

PEN®) z kosztami i efektami leczenia wyłącznie optymalną terapią doustną lekami przeciwparkinsonowymi wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem apomorfiny w postaci przerywanych bolusów podskórnych jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie optymalnej terapii doustnej zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka). Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

- zmiana kosztów ogólnych choroby Parkinsona o +100% (spadek ICUR o 10%/9% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/wspólnej);
- brak dyskontowania efektów oraz dyskontowanie kosztów na poziomie 5% (spadek ICUR o 11% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ i wspólnej);
- zużycie 1 wstrzykiwacza w ciągu 48 h (wzrost ICUR o 14%/13% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/perspektywy wspólnej);
- utrzymanie się efektu leczenia apomorfiną (wzrost ICUR o 18% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej).

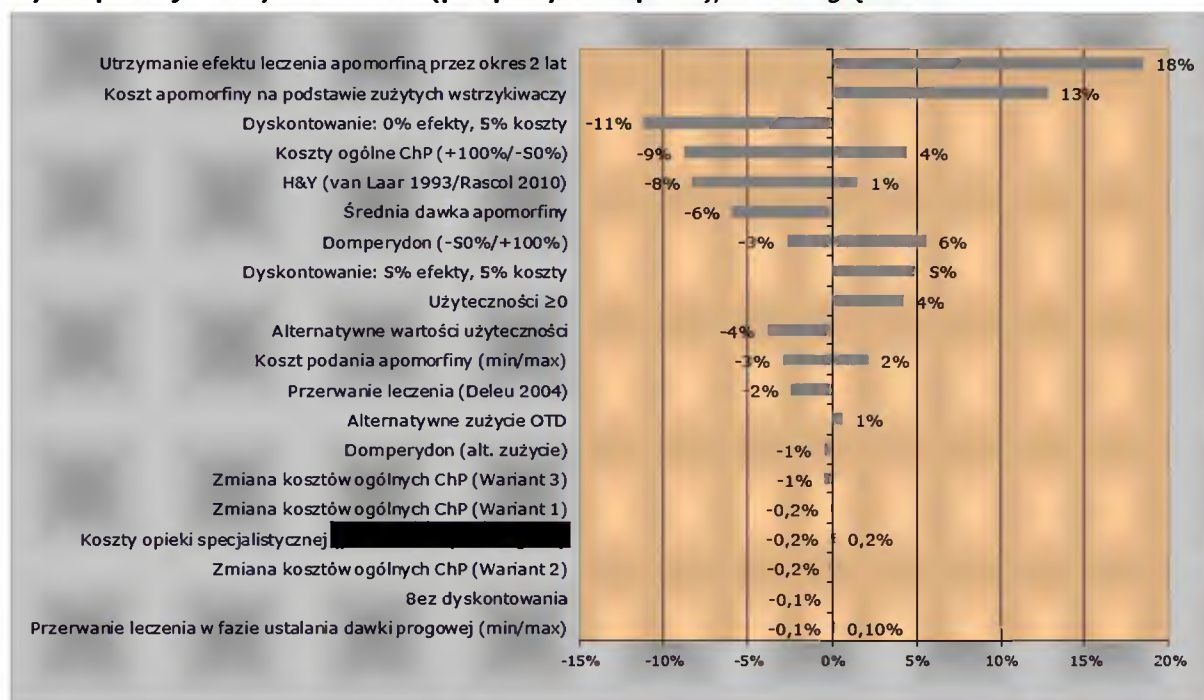
Graficzną interpretację wyników prostej analizy wrażliwości przedstawiają poniższe wykresy.

**Wykres 5.**  
**Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa NFZ), bez uwzględnienia RSS**





**Wykres 6.**  
**Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa wspólna), bez uwzględnienia RSS**



#### 4.4.3.2. Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

**Tabela 51.**  
**Wyniki prostej analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka**

Parametr	APO-go PEN/OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			
<b>Perspektywa NFZ</b>							
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	-	██████
Utrzymanie efektu leczenia apomorfiną przez okres 2 lat	██████	██████	██████	██████	██████	19%	██████
Średnia dawka apomorfiny = 12,4 mg	██████	██████	██████	██████	██████	-7%	██████
Zużycie leku: 1 wstrzykiwacz/48 godz.	██████	██████	██████	██████	██████	14%	██████
Koszt OTD na podstawie zagregowanych danych z [12, 13, 22]	██████	██████	██████	██████	██████	1%	██████
Koszt podania apomorfiny (min. liczba wstrzyknięć)	██████	██████	██████	██████	██████	0%	██████
Koszt podania apomorfiny (max. liczba wstrzyknięć)	██████	██████	██████	██████	██████	0%	██████

Parametr	APO-go PEN/OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			
Domperydon (alternatywne dane o zużyciu)	████	████	████	████	████	0%	████
Domperydon (koszt -50%)	████	████	████	████	████	0%	████
Domperydon (koszt +100%)	████	████	████	████	████	0%	████
Koszty opieki specjalistycznej █████	████	████	████	████	████	0%	████
Koszty opieki specjalistycznej █████	████	████	████	████	████	0%	████
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 1)*	████	████	████	████	████	0%	████
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 2)**	████	████	████	████	████	0%	████
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 3)***	████	████	████	████	████	-1%	████
Koszty ogólne ChP -50%	████	████	████	████	████	5%	████
Koszty ogólne ChP +100%	████	████	████	████	████	-11%	████
Alternatywne użyteczności dla 2 stopnia zaawansowania ChP w skali H&Y	████	████	████	████	████	-4%	████
Użyteczności ≥0	████	████	████	████	████	4%	████
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra na podst. [19]	████	████	████	████	████	-9%	████
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra na podst. [20]	████	████	████	████	████	2%	████
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej - minimum	████	████	████	████	████	0%	████
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej - maksimum	████	████	████	████	████	0%	████
Przerwanie leczenia na podst. Deleu 2004 [56]	████	████	████	████	████	-3%	████

Parametr	APO-go PEN/OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			
Brak dyskontowa- nia	████	████	████	████	████	0%	████
Dyskontowanie: 0% - efekty; 5% - koszty	████	████	████	████	████	-11%	████
Dyskontowanie: 5% - efekty; 5% - koszty	████	████	████	████	████	5%	████
<b>Perspektywa wspólna</b>							
Analiza podstawowa	████	████	████	████	████	-	████
Utrzymanie efektu leczenia apomorfi- ną przez okres 2 lat	████	████	████	████	████	18%	████
Średnia dawka apomorfiny = 12,4 mg	████	████	████	████	████	-6%	████
Zużycie leku: 1 wstrzykiwacz/48 godz.	████	████	████	████	████	13%	████
Koszt OTD na podstawie zagre- gowanych danych z [12, 13, 22]	████	████	████	████	████	1%	████
Koszt podania apomorfiny (min. liczba wstrzyknień)	████	████	████	████	████	-3%	████
Koszt podania apomorfiny (max. liczba wstrzyknień)	████	████	████	████	████	2%	████
Domperidon (alternatywne dane o zużyciu)	████	████	████	████	████	-1%	████
Domperidon (koszt -50%)	████	████	████	████	████	-3%	████
Domperidon (koszt +100%)	████	████	████	████	████	6%	████
Koszty opieki spe- cjalistycznej ██████	████	████	████	████	████	0%	████
Koszty opieki spe- cjalistycznej ██████	████	████	████	████	████	0%	████
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 1)*	████	████	████	████	████	0%	████
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 2)**	████	████	████	████	████	0%	████
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 3)***	████	████	████	████	████	-1%	████

Parametr	APO-go PEN/OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			
Koszty ogólne ChP -50%	████	████	████	████	████	5%	████
Koszty ogólne ChP +100%	████	████	████	████	████	-10%	████
Alternatywne uży- teczności dla 2 stopnia zaawanso- wania ChP w skali H&Y	████	████	████	████	████	-4%	████
Użyteczności ≥0	████	████	████	████	████	4%	████
Zaawansowanie choroby Parkinso- na wg skali Hoehn- Yahra na podst. [19]	████	████	████	████	████	-8%	████
Zaawansowanie choroby Parkinso- na wg skali Hoehn- Yahra na podst. [20]	████	████	████	████	████	1%	████
Przerwanie lecze- nia w fazie ustala- nia dawki progowej - minimum	████	████	████	████	████	0%	████
Przerwanie lecze- nia w fazie ustala- nia dawki progowej - maksimum	████	████	████	████	████	0%	████
Przerwanie lecze- nia na podst. <i>Deleu 2004</i> [56]	████	████	████	████	████	-3%	████
Brak dyskontowa- nia	████	████	████	████	████	0%	████
Dyskontowanie: 0% - efekty; 5% - koszty	████	████	████	████	████	-11%	████
Dyskontowanie: 5% - efekty; 5% - koszty	████	████	████	████	████	5%	████

\*Wariant 1: stanom OFF I/H&Y 2, OFF II/H&Y 2, OFF III/H&Y 2 oraz OFF IV/H&Y 2 przypisano odpowiednio koszty stanów OFF I/H&Y 3, OFF II/H&Y 3, OFF III/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 3; \*\*Wariant 2: stanom OFF I/H&Y 2, OFF II/H&Y 2, OFF III/H&Y 2 oraz OFF IV/H&Y 2 przypisano odpowiednio równowartość 50% kosztów stanów OFF I/H&Y 3, OFF II/H&Y 3, OFF III/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 3; \*\*\*Wariant 3: stanom OFF IV/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 4, przypisano odpowiednio koszty stanów OFF III/H&Y 3 oraz OFF III/H&Y 4

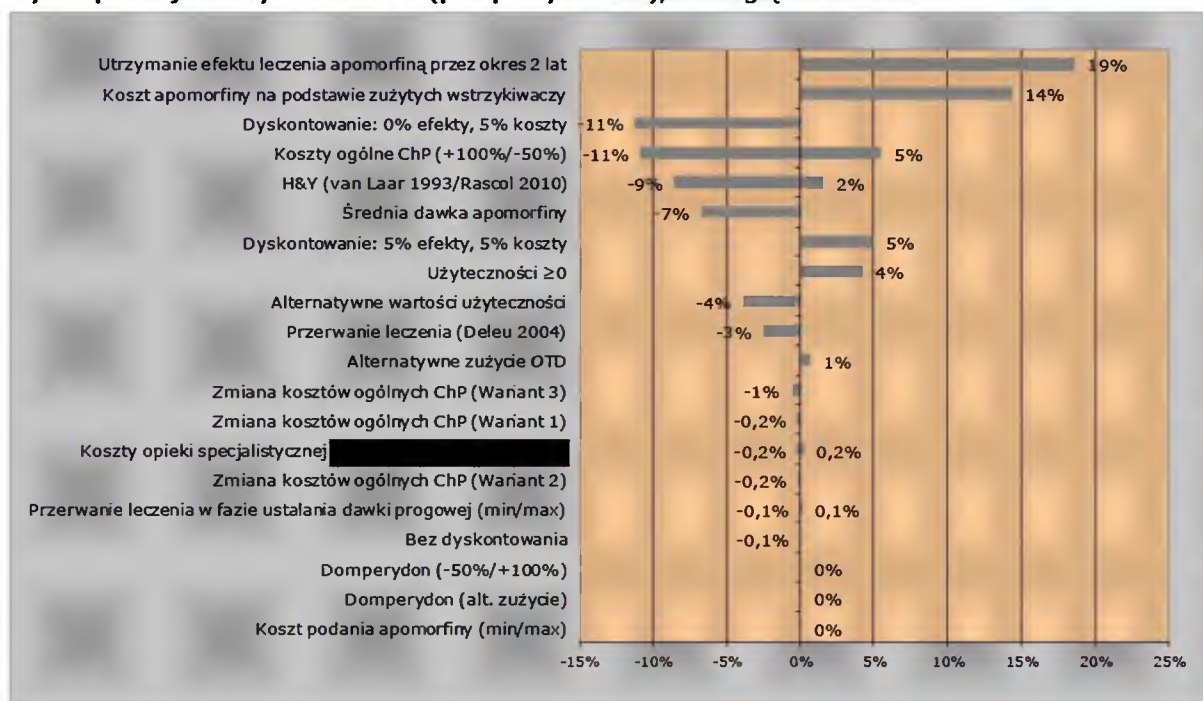
Prosta analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty leczenia fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych z udziałem apomorfiny (preparat APO-go PEN®) z kosztami i efektami leczenia wyłącznie optymalną terapią doustną lekami przeciwparkinsonowymi wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem apomorfiny w postaci przerywanych bolusów podskórnych jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie optymalnej terapii doustnej zarówno z perspektywy NFZ jak

i wspólnej (przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka). Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

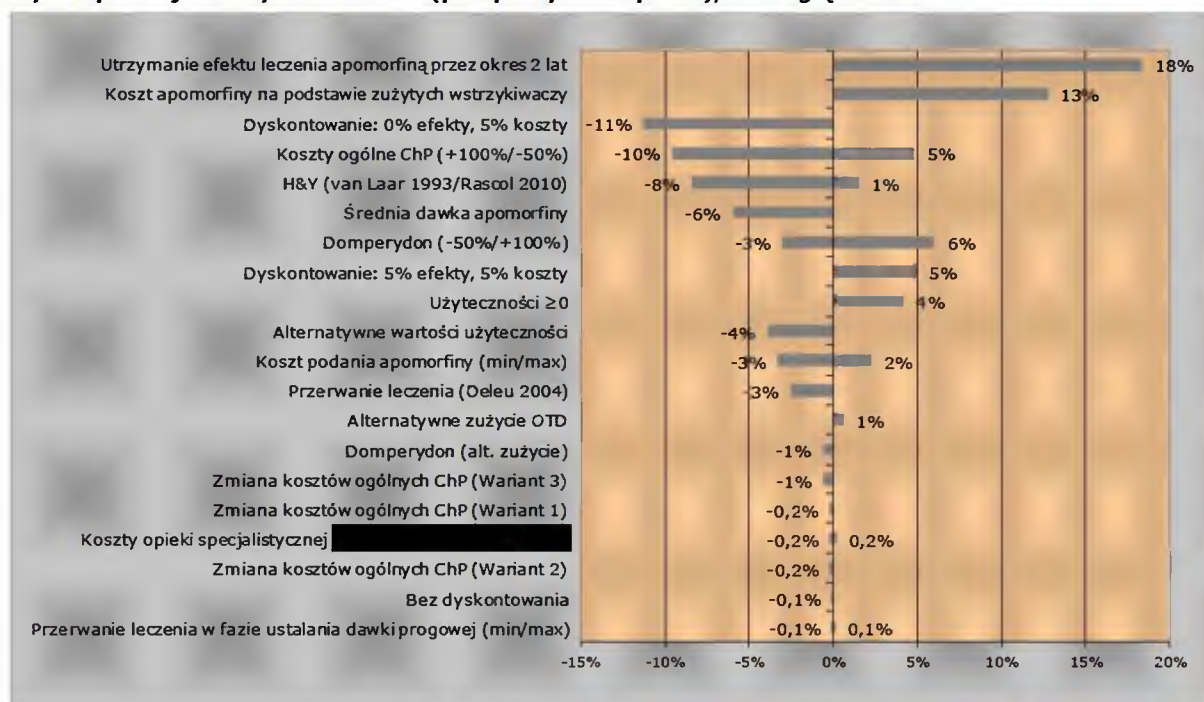
- zmiana kosztów ogólnych choroby Parkinsona o +100% (spadek ICUR o 11%/10% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/wspólnej);
- brak dyskontowania efektów oraz dyskontowanie kosztów na poziomie 5% (spadek ICUR o 11% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ i wspólnej);
- zużycie 1 wstrzykiwacza w ciągu 48 h (wzrost ICUR o 14%/13% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/perspektywy wspólnej);
- utrzymanie się efektu leczenia apomorfina (wzrost ICUR o 19%/18% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/perspektywy wspólnej).

Graficzną interpretację wyników prostej analizy wrażliwości przedstawiają poniższe wykresy.

**Wykres 7.**  
**Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa NFZ), z uwzględnieniem RSS**



**Wykres 8.**  
**Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa wspólna), z uwzględnieniem RSS**



#### 4.4.3.3. Horyzont czasowy badań klinicznych

Dodatkowo przedstawiono wyniki uwzględniające horyzont czasowy badań klinicznych włączonych do analizy.

**Tabela 52.**  
**Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ - horyzont badań klinicznych**

Strategia leczenia	APO- PEN /OTD		OTD	
	Bez RSS		Z RSS	
Horyzont = 4 lata				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Efekty [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALYQ]	0,213		0,213	
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYQ]</b>	<b>178 433</b>		■	
Horyzont = 1 rok				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Efekty [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALYQ]	0,033		0,033	
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR</b>	<b>454 173</b>		■	

Strategia leczenia	APO- PEN /OTD	OTD	APO- PEN /OTD	OTD
[PLN/QALYQ]				

**Tabela 53.**  
**Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ+pacjent - 4-letni horyzont czasowy**

Strategia leczenia	APO-PEN/OTD	OTD	APO- PEN /OTD	OTD
	Bez RSS		Z RSS	
Horyzont = 4 lata				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Efekty [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALYQ]	0,213		0,213	
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYQ]</b>	<b>162 218</b>		■	
Horyzont = 1 rok				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Efekty [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALYQ]	0,033		0,033	
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYQ]</b>	<b>509 211</b>		■	

## 5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania apomorfiny (roztwór do wstrzyknięć) w analizowanym wskaźniku klinicznym. Przeszukano bazy publikacji medycznych (Medline przez PubMed, The Cochrane Library z uwzględnieniem *Economic Evaluation*, CRD z uwzględnieniem *NHS Economic Evaluation Database*) oraz CRD. Opisy kwerend oraz selekcji badań przedstawiono w rozdziale 8.3, str. 81.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji oceniających opłacalność stosowania apomorfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych, zdecydowano się jednak na przedstawienie 4 publikacji prezentujących wyniki analiz oceniających opłacalność stosowania apomorfiny w postaci wlewu ciągłego. Opisy odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w rozdziale 8.7. Charakterystyki analiz ekonomicznych, str. 98.

Dwie z odnalezionych publikacji miały formę posterów konferencyjnych [31, 32], jedna abstraktu konferencyjnego [33], natomiast ostatnia była analizą zużycia zasobów oraz kosztów terapii pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona [30].

Analizy ekonomiczne *Walter 2012* [31], *Walter 2013* [32] oraz *Walter 2014* [33] dotyczyły zastosowania apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych (CSI) w porównaniu z głęboką stymulacją mózgu (DBS), żelem dojelitowym lewodopa/karbidopa (LCIG) oraz leczeniem standardowym (SOC). W ww. analizach CSI jest opcją mniej kosztowną od DBS oraz LCIG, a bardziej kosztowną od SOC, CSI jest leczeniem bardziej efektywnym od DBS oraz SOC, oraz mniej efektywnym niż LCIG. We wnioskach analizy *Walter 2012* [31] autorzy stwierdzili, że zastosowanie apomorfiny w postaci ciągłych wlewów jest kosztowo-efektywną opcją terapeutyczną, zmniejszającą czas fazy *off* oraz poprawiającą jakość życia.

W posterach konferencyjnych *Walter 2012* [31], *Walter 2013* [32] oraz abstrakcie konferencyjnym *Walter 2014* [33] (APO-CSI vs SOC) wyniki przedstawiają się następująco APO-CSI = 2,85/2,92 QALY, SOC = 2,62/2,73 QALY dla warunków brytyjskich/niemieckich.

Wyniki przeprowadzone z perspektywy niemieckiego płatnika publicznego [32, 33] wskazują, że koszt uzyskania jednego dodatkowego roku w pełnym zdrowiu wynosi około 332 tys. PLN (77 066,79 €), natomiast dla Wielkiej Brytanii [31, 32, 33] ICUR oszacowano na niecałe 40 tys. PLN/QALYG (9 296,41 £). Tak niski wynik dla płatnika brytyjskiego związany jest z niewielką różnicą w kosztach pomiędzy apomorfina a leczenie standardowym, wynoszącą nieco ponad 9 tys. PLN (2 175,36 £). Publikacje te miały formę posterów konferencyjnych [31, 32] oraz abstraktu konferencyjnego [33] w związku z czym nie było możliwe ich szersze przeanalizowanie.

Celem analizy *Valldeoriola 2013* [30] było przygotowanie porównawczej długoterminowej analizy kosztów związanych z opieką zdrowotną trzech opcji terapeutycznych w zaawansowanej chorobie Parkinsona: głęboka stymulacja mózgu (DBS), wlew dojelitowy lewodopa/karbidopa (CDLCI) oraz podskórny wlew ciągły apomorfiny (CSI). Analiza 5-letnich kosztów wykazała, że leczenie podskórnymi wlewami ciągłymi apomorfiny jest mniej kosztowne od stosowania wlewów dojelitowy lewodopy/karbidowy oraz bardziej kosztowne od DBS.



## 6. OGRANICZENIA ANALIZY

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników.

W ocenie kosztów terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi uwzględniono jedynie wydatki na lewodopę uznając koszty pozostałych leków za koszty nieróżniące. W badaniach klinicznych, włączonych do analizy klinicznej [10], nie podano zużycia pozostałych leków stosowanych w ramach optymalnej terapii doustnej w podziale na ocenianą interwencję oraz komparator. Ponadto, przyjęcie kosztów optymalnej terapii doustnej na podstawie zużycie jedynie preparatów lewodopy, jest założeniem konserwatywnym z uwagi na wyższy uśredniony koszt jednostkowy leków dopaminergicznych (przy założeniu dawek równoważnych lewodopie) w porównaniu do kosztu lewodopy.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak możliwości wykorzystania jednego źródła danych dotyczących użyteczności, spowodowany brakiem wystarczających informacji dotyczących wszystkich branych pod uwagę stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z chorobą Parkinsona w odnalezionych publikacjach. Przyjęte w analizie dane dotyczące użyteczności dla rozważanych stanów modelu pochodzą z wiarygodnych źródeł i zostały wykorzystane w innych analizach ekonomicznych dotyczących choroby Parkinsona [14, 69, 70]. Należy jednak zdawać sobie sprawę z faktu, że wykorzystywanie danych z różnych źródeł może niekiedy prowadzić do wniosków obarczonych błędem.

W chwili obecnej w Polsce nie jest dostępny domperydol, wskazany do stosowania podczas leczenia apomorfiną w celu złagodzenia działań niepożądanych leku (tj. działanie hipotensyjne leku, wymioty). Koszt domperydolu oszacowano wybierając największą cenę preparatu Oproperidys dostępnego w krajach o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej (Estonia, Grecja, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Portugalia) oraz z krajów z regionu Europy Środkowo-Wschodniej. Założenie takie może stanowić pewne ograniczenie, z uwagi na niepewność co do rzeczywistych kosztów terapii domperydolem w sytuacji jego dostępności na rynku polskim. Należy jednak zaznaczyć, że zmiana kosztów domperydolu w zakresie od -50% do +100% w ramach analizy wrażliwości nie wpłynęła w znacznym stopniu na wyniki analizy (zmiana współczynnika ICUR od -3% do +6% przy braku uwzględnienia RSS/przy uwzględnieniu RSS w perspektywie wspólnej płatników za usługi zdrowotne, zmiana kosztu domperydolu nie wpływa na koszty w perspektywie NFZ – koszt ponosi wyłącznie pacjent).

W analizie nie uwzględniono ponadto wpływu wystąpienia działań niepożądanych na końcowe koszty i efekty. Zostało to podyktowane podobnym profilem bezpieczeństwa ocenianych interwencji. W badaniach RCT w zdecydowanej większości przypadków stopień nasilenia odnotowanych wystąpień zdarzeń niepożądanych był łagodny lub umiarkowany.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest zapewne brak polskich danych kosztowych oraz zużycia zasobów dla poszczególnych stanów zależnych od czasu trwania stanu *off* oraz zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra. W celu oszacowania kosztów leczenia chorych w poszczególnych

stanach modelu posłużono się wynikami przekrojowego badania obserwacyjnego *Findley 2011* [35], którego celem była ocena kosztów leczenia pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona w zależności od czasu spędzonego w stanie off w fazie czuwania (stan off trwający do 25%, stan off trwający od 26-50%, stan off trwający od 51-75% oraz stan off trwający dłużej niż 75% czasu czuwania). Łącznie w badaniu *Findley 2011* [35] wzięło udział 60 lekarzy (40 neurologów i 20 geriatrów) z Wielkiej Brytanii. Ocenie poddano 302 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (3-5 w skali Hoehn-Yahra). Badanie *Findley 2011* [35] stanowiło źródło danych dotyczących zużycia zasobów w rozważanych stanach modelu. Wyceny monetarnej jednostek zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (hospitalizacje, porady specjalistyczne, badania diagnostyczne kosztochłonne). Wykorzystanie zagranicznych danych dotyczących zużycia zasobów pociąga za sobą pewne ograniczenia, ze względu na potencjalne różnice w praktyce klinicznej czy schematach terapeutycznych pomiędzy poszczególnymi krajami. Uznano jednak, że zużycie zasobów w obrębie bezpośrednich kosztów medycznych, w dużej mierze wynika ze stanu pacjenta i nie będzie w znaczący sposób odbiegać od warunków polskich. Wyniki analizy wrażliwości wykazały ponadto, że równoczesna zmiana o -50% kosztów dla wszystkich rozważanych stanów modelu powoduje wzrost ICUR o maksymalnie 5%, natomiast wzrost kosztów ogólnych choroby Parkinsona o 100% powoduje spadek ICUR o co najwyżej 11%.

Ponadto badanie *Findley 2011* [35] nie dostarcza informacji o 2 stadium zaawansowania w skali Hoehn-Yahra (H&Y 2), dlatego koszty dla stanów H&Y2 prognozowano na podstawie kosztów dla pozostałych stadiów zaawansowania: 3-5 w skali Hoehn-Yahra w odpowiednich stanach OFF (stan off trwający do 25%, stan off trwający od 26-50%, stan off trwający od 51-75% oraz stan off trwający dłużej niż 75% czasu czuwania). Podejście takie stanowi pewne ograniczenie, jednak szeroka analiza wrażliwości przeprowadzona dla niepewnych parametrów wykazała nieznaczną zmianę w porównaniu do wyników analizy podstawowej (spadek ICUR o ok. 1%)

Ograniczenie stanowi również fakt naliczania kosztów wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem stanu pacjenta, z uwagi na uwzględnienie takiej samej kategorii kosztów również w kosztach ogólnych choroby Parkinsona. Mając jednak na uwadze różnice w schemacie monitorowania, a co za tym idzie wyższe koszty monitorowania w ramieniu apomorfiny w porównaniu z OTD, uznano, że uwzględnienie tych kosztów jest założeniem konserwatywnym. Ponadto uwzględnienie kosztów monitorowania chorych (obok kosztów ogólnych ChP) nie będzie wpływać na wysokość kosztów inkrementalnych, ze względu na brak różnic w przeżyciu całkowitym chorych w ramieniu interwencji i komparatora oraz z uwagi na stały koszt monitorowania zależny jedynie od faktu stosowania apomorfiny (niezależny od stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu).

## 7. DYSKUSJA I WNIOSKI

W niniejszej analizie oceniono opłacalność leczenia fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych z zastosowaniem apomorfiny (APO-go PEN®), w postaci przerywanych bolusów podskórnych, podawanej w skojarzeniu z optymalną terapią doustną.

Przyjęty w niniejszej analizie, jako miara efektywności, parametr QALY został wyznaczony na podstawie modelowania przeprowadzonego w programie *Microsoft Excel 2007*. Skonstruowany w niniejszej analizie model decyzyjny powstał w oparciu o wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność praktyczną apomorfiny w zakresie redukcji czasu w stanie *off* oraz założeniu progresji naturalnej zarówno w zakresie czasu trwania stanów *off* oraz zaawansowania choroby Parkinsona wyrażonej w skali Hoehn-Yahra. Z uwagi na konieczność zmiany sposobu podania apomorfiny z przerywanych bolusów podskórnych na ciągły wlew podskórny (obecnie preparaty nier refundowane) np. w przypadku progresji choroby oraz mając na uwadze oczekiwany czas stosowania apomorfiny w postaci wstrzyknieć podskórnych (średnio 2 lata) w modelu przyjęto 10-letni horyzont czasowy, uznając go za wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi zarówno w zakresie kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Każdemu ze stanów modelu, poza stanem pochłaniającym, przyporządkowane zostały koszty związane z pobytem w danym stanie, tj. koszty leków (apomorfina, optymalne leczenie doustne (OTD)), koszt podania apomorfiny, koszt hospitalizacji w ramach, której następuje ustalanie dawki progowej leku, koszty monitorowania stanu chorego, koszty związane z zaawansowaniem choroby Parkinsona (zależne od łącznego czasu trwania stanów *off* w ciągu dnia oraz stadium zaawansowania w skali Hoehn-Yahra). Wyniki analizy efektywności klinicznej [10] nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w częstotliwości wystąpień zdarzeń niepożądanych takich jak nudności, zawroty głowy, ziewanie czy niedociśnienie ortostatyczne. Z uwagi na powyższe w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów związanych z działaniami niepożądanymi, uznając, że te koszty za nieróżniące.

W wyniku wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono publikacji oceniających opłacalność stosowania apomorfiny w postaci wstrzyknieć podskórnych, dlatego przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe.

### **Analiza ekonomiczna w kontekście chorób rzadkich**

Wykonanie analizy koszty-użyteczność leków sierocych (substancja czynna apomorfina posiada status leku sierociego przyznanego przez Komisja Europejska [2, 3] oraz Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) [4]) wiąże się z wieloma poważnymi ograniczeniami. Oszacowanie kosztów właściwych dla rozpatrywanej populacji oraz ocena efektów klinicznych jest bardzo utrudniona [62]. Rzadkość występowania fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych na dużej grupie pacjentów, a co za tym idzie wykazania znamiennej różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Z uwagi na złożony i często wieloukładowy charakter chorób rzadkich, ukazanie wpływu badanej terapii na przeżycie pacjentów wymaga wielu lat obserwacji [62]. Poważnym problemem jest brak randomizowanych badań klinicznych przeprowadzanych z grupą kontrolną w dłuższym horyzoncie czasowym. Powodem takiego stanu rzeczy jest etyczny aspekt stosowania placebo lub opieki paliatywnej wobec pacjentów z grupy kontrolnej, podczas gdy dostępne są skuteczne metody leczenia [63]. W związku z powyższym efekty kliniczne nowych schematów leczenia chorób rzadkich w dłuższym horyzoncie czasowym oceniane są zazwyczaj w oparciu o wyniki długoterminowych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, co wiąże się z mniejszą wiarygodnością wnioskowań [63].

Przeprowadzenie analizy koszty-żyteczność dla chorób rzadkich napotyka również na problem wysokich cen leków sierocych [64], wynikających z wysokich kosztów opracowania ich formuły oraz małej grupy odbiorców (pacjentów dotkniętych chorobami rzadkimi) [65, 66]. Wyznaczany w analizie inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność – ICUR (gdzie miarą efektywności leków sierocych jest QALY) może osiągać wartości wielokrotnie przekraczające progi opłacalności wprowadzenia nowych technologii medycznych, co skutkuje negatywną decyzją refundacyjną oraz ograniczonym dostępem pacjentów do leczenia przy udziale leków sierocych [65]. Powyższy problem znajduje potwierdzenie w danych dotyczących efektywności kosztowej leków na Węgrzech i w Wielkiej Brytanii – koszty leczenia z zastosowaniem leków sierocych wielokrotnie przekraczają ustalone w tych krajach progi opłacalności [67, 68]. Opłacalność stosowania leków sierocych powinna być zatem oceniana w oparciu o inne niż standardowe progi ustalone dla szeroko stosowanych leków [65, 67]. Poza kosztami terapii pojedynczego pacjenta podjęcie decyzji refundacyjnej powinno również uwzględniać całkowity wpływ kosztów leków sierocych na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia. Na podstawie danych z analiz przeprowadzonych we Francji i Holandii oszacowano, iż całkowity koszt leków sierocych przypadający na kraj w 2004 roku był niewielki i stanowił 0,7% - 1% wydatków przeznaczonych na leki z budżetu narodowego [65].

Należy również zaznaczyć, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów) [64]. Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia [64], stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nierefundowanych [65].

Niniejszą analizę przeprowadzono z wykorzystaniem wielu danych oraz założeń cechujących się pewną dozą niepewności. Poczynione założenia były założeniami konserwatywnymi (na niekorzyść apomorfiny).

#### **Wniosek końcowy:**

Wyniki analizy koszty-żyteczność, przeprowadzonej dla porównania APO-PEN/OTD vs OTD wskazują, że dodanie apomorfiny w postaci przerywanych bolusów podskórnych do optymalnej terapii doustnej lekami przeciwparkinsonowymi jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie optymalnej terapii doustnej. Koszt uzyskania dodatkowego

roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu komparatora interwencją wynosi 140 162 PLN/157 679 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej. W przypadku uwzględnienia RSS współczynnik ICUR wyniósł [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej. [REDACTED]

Należy podkreślić, iż przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność dla leków sierocych przy użyciu tradycyjnych metod jest praktycznie niemożliwe albo utrudnione do tego stopnia, że ewentualne wyniki obarczone mogą być znaczną niepewnością. Standardowe progi opłacalności nie są odpowiednie dla leków sierocych, stąd nie jest zasadne uwzględnianie ich w analizie koszty-użyteczność. Podstawowym kryterium w podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do nowego leku sierociego powinno być dobro pacjenta. Nieetycznym jest stosowanie wobec pacjentów z chorobą Parkinsona wyłącznie doustnych leków przeciwparkinsonowych, które nie zapewniają dostatecznej kontroli objawów choroby, podczas, gdy na rynku dostępna jest skuteczna terapia spowalniająca bądź stabilizująca progresję tego śmiertelnego schorzenia.

Produkt leczniczy APO-go PEN® (apomorfina) stanowi odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów z chorobą Parkinsona, u których pomimo stosowania optymalnej terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi występują niedostatecznie kontrolowane fluktuacje ruchowe (zjawiska *on-off*). Ponadto w analizie efektywności klinicznej wykazano, że leczenie apomorfina w powtarzalnych iniekcjach podskórnych, w populacji właściwie wyselekcjonowanych pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe, niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych wykazuje wyższą efektywność kliniczną względem zoptymalizowanego leczenia doustnego lekami przeciwparkinsonowymi pozwalając na skuteczniejszą kontrolę objawów choroby, skrócenie czasu trwania stanów *off*, wydłużenie czasu trwania stanów *on* oraz redukcję nasilenia objawów w stanie *off*, przy znanym, akceptowalnym stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka.

## 8. ZAŁĄCZNIKI

### 8.1. Interwencje zalecane w przypadku nieskuteczności zoptymalizowanej terapii doustnej - zestawienie wskazań do stosowania wg wytycznych praktyki klinicznej [5]

Interwencja	Droga podania/ obszar stymulacji	Wskazania do stosowania [siła zaleceń]
Apomorfina podskórnie	Powtarzalne wstrzyknięcia (pen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Konsensus-Hiszpania/SEN 2013:</b> Redukcja czasu trwania stanów off u pacjentów z zaawansowaną ChP, jako leczenie ratunkowe (opcja leczenia konwencjonalnego)</li> <li>• <b>PSC 2012:</b> Zastosowanie apomorfiny w Kanadzie ograniczone jest do podawania w stanach nagłych*</li> <li>• <b>EFNS/MDS-ES 2011:</b> Leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych, w przypadku nieskuteczności leczenia doustnego [A]</li> <li>• <b>SIGN 2010:</b> U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, których jakość życia jest obniżona z powodu fluktuacji ruchowych i którzy nie odpowiadają na zmiany leczenia doustnego, w celu redukcji czasu w fazach off [A]</li> <li>• <b>NCCC 2006, NICE 2006:</b> W celu redukcji czasu trwania fazy off u pacjentów z ciężkimi powikłaniami ruchowymi [B]</li> <li>• <b>AAN 2006:</b> Można rozważyć w farmakologicznej redukcji czasu trwania faz off** [C]</li> </ul>
Apomorfina podskórnie	Ciągły wlew (pompa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych 2014:</b> Leczenie ChP, u pacjentów, u których dotychczas stosowane optymalne leczenie doustne staje się nieskuteczne lub wywołuje działania niepożądane.</li> <li>• <b>Konsensus-Hiszpania/SEN 2013:</b> Opcja leczenia agresywnego u pacjentów z zaawansowaną ChP – leczenie objawów ruchowych i pozaruchowych; niewskazany u pacjentów z otępieniem, ciężkimi dyskinezami; konieczna ścisła współpraca pacjenta i opiekuna</li> <li>• <b>Prescrire 2012:</b> Opcja kolejnego wyboru (po nieskuteczności dostosowania dawkowania lewodopy i dodania agonistów dopaminowych) w leczeniu powikłań motorycznych</li> <li>• <b>PSC 2012:</b> Zastosowanie apomorfiny w Kanadzie ograniczone jest do podawania w stanach nagłych*</li> <li>• <b>EFNS/MDS-ES 2011:</b> Leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych, w przypadku nieskuteczności leczenia doustnego [C]</li> <li>• <b>SIGN 2010:</b> U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, których jakość życia jest obniżona z powodu fluktuacji ruchowych i którzy nie odpowiadają na zmiany leczenia doustnego, w leczeniu ciężkich powikłań ruchowych; leczenie powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodkach posiadających wystarczające doświadczenie i możliwości [D]</li> <li>• <b>NCCC 2006, NICE 2006:</b> W celu redukcji czasu trwania fazy off i dyskinez u pacjentów z ciężkimi powikłaniami ruchowymi; rozpoczynanie leczenia powinno być ograniczone do specjalistycznych ośrodków, posiadających odpowiednie możliwości monitorowania leczenia [D]</li> <li>• <b>AAN 2006:</b> Można rozważyć w farmakologicznej redukcji czasu trwania faz off** [C]</li> </ul>
Lewodopa/ karbidopa - żel dojelitowy	Przeżskórna gastrostomia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych 2014:</b> Leczenie ChP, u pacjentów, u których dotychczas stosowane optymalne leczenie doustne staje się nieskuteczne lub wywołuje działania niepożądane.</li> <li>• <b>Konsensus-Hiszpania/SEN 2013:</b> Opcja agresywnego leczenia zaawansowanej ChP, rekomendowana u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami, odpowiadającymi za znaczne upośledzenie sprawności i niekontrolowanymi wystarczająco leczeniem konwencjonalnym; przeciwwskazana przy zaawansowanym otępieniu;</li> </ul>

Interwencja	Droga podania/ obszar stymulacji	Wskazania do stosowania [siła zaleceń]
		<p>lepsze wyniki w grupach wyselekcjonowanych pod względem wieku, braku powikłań psychiatrycznych lub poznawczych i dobrego funkcjonowania w stanach <i>on</i> przed zastosowaniem interwencji; w większości przypadków konieczna opieka/nadzór</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prescrire 2012:</b> Opcja kolejnego wyboru (po nieskuteczności dostosowania dawkowania lewodopy i dodania agonistów dopaminowych) w leczeniu powikłań motorycznych</li> <li>• <b>EFNS/MDS-ES 2011:</b> Leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych, w przypadku nieskuteczności leczenia doustnego [C]</li> <li>• <b>SIGN 2010:</b> U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, których jakość życia jest obniżona z powodu fluktuacji ruchowych i którzy nie odpowiadają na zmiany leczenia doustnego [GPP]</li> </ul>
DBS	STN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych 2014:</b> Leczenie ChP, u pacjentów, u których dotychczas stosowane optymalne leczenie doustne staje się nieskuteczne lub wywołuje działania niepożądane.</li> <li>• <b>Konsensus-Hiszpania/SEN 2013:</b> Opcja agresywnego leczenia zaawansowanej ChP; do wskazań należą: drżenie oporne na leczenie lewodopą, dyskinezy związane z leczeniem lewodopą; przeciwwskazania: ciężka depresja i aktywne epizody psychiatryczne; większe ryzyko i mniejsza korzyść u pacjentów w wieku &gt;70 rż. – niepotwierdzone***</li> <li>• <b>Prescrire 2012:</b> Opcja kolejnego wyboru (po nieskuteczności dostosowania dawkowania lewodopy i dodania agonistów dopaminowych) w leczeniu powikłań motorycznych</li> <li>• <b>PSC 2012:</b> W terapii pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, w przypadku nieskuteczności zoptymalizowanego leczenia farmakologicznego w leczeniu objawów ruchowych (jako fluktuacje ruchowe i/lub dyskinezy); w celu poprawy sprawności ruchowej, ograniczenia fluktuacji ruchowych, dyskinez i stosowania leków [AAN C]</li> <li>• <b>EFNS/MDS-ES 2011:</b> Leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych, w przypadku nieskuteczności leczenia doustnego, wyłącznie u pacjentów &lt;70 rż., przy braku poważnych zaburzeń psychiatrycznych lub poznawczych [A]</li> <li>• <b>NCCC 2006, NICE 2006:</b> U pacjentów, u których występują powikłania ruchowe oporne na najlepszą farmakoterapię, w odpowiednim stanie biologicznym, bez istotnych chorób współistniejących, odpowiadających na lewodopę, bez istotnych klinicznie, aktywnych zaburzeń psychicznych, np. depresji lub demencji [D]</li> <li>• <b>AAN 2006:</b> W celu poprawy sprawności ruchowej, ograniczenia fluktuacji ruchowych, dyskinez i stosowania leków [C]</li> <li>• <b>Konsensus-Polska (2003):</b> Rozpoznanie idiopatycznej ChP, MRI wykluczające zespół parkinsonowski o innej etiologii, czas trwania choroby &gt;5 lat, dobra odpowiedź na leczenie preparatami lewodopy, wyczerpanie wszystkich możliwości leczenia zachowawczego (odpowiednie dawki leków, politerapia), wykluczenie otępienia i depresji o znacznym nasileniu; istnieje pogląd o gorszych efektach leczenia u osób starszych – zdania na ten temat są podzielone†</li> </ul>
	GPI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych 2014:</b> Leczenie ChP, u pacjentów, u których dotychczas stosowane optymalne leczenie doustne staje się nieskuteczne lub wywołuje działania niepożądane.</li> <li>• <b>Konsensus-Hiszpania/SEN 2013:</b> Opcja agresywnego leczenia zaawansowanej ChP; do wskazań należą: drżenie oporne na leczenie lewodopą, dyskinezy związane z leczeniem lewodopą; przeciwwskazania: ciężka depresja i aktywne epizody psychiatryczne; większe ryzyko i mniejsza korzyść u pacjentów w wieku &gt;70 rż. – niepotwierdzone***</li> <li>• <b>Prescrire 2012:</b> Opcja kolejnego wyboru (po nieskuteczności dostosowania dawkowania lewodopy i dodania agonistów dopaminowych) w leczeniu powikłań motorycznych</li> <li>• <b>PSC 2012:</b> W terapii pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, w przypadku nieskuteczności zoptymalizowanego leczenia far-</li> </ul>

Interwencja	Droga podania/ obszar stymulacji	Wskazania do stosowania [siła zaleceń]
		<p>makologicznego w leczeniu objawów ruchowych (jako fluktuacje ruchowe i /lub dyskinezy); u pacjentów, u których występują powikłania ruchowe odporne na najlepszą farmakoterapię, w odpowiednim stanie biologicznym, bez istotnych chorób współistniejących, odpowiadających na lewodopę, bez istotnych klinicznie, aktywnych zaburzeń psychicznych, np. depresji lub demencji <b>[NICE D]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EFNS/MDS-ES 2011:</b> Leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych, w przypadku nieskuteczności leczenia doustnego, wyłącznie u pacjentów &lt;70 rż., przy braku poważnych zaburzeń psychiatrycznych lub poznawczych <b>[A]</b></li> <li>• <b>NCCC 2006, NICE 2006:</b> U pacjentów, u których występują powikłania ruchowe odporne na najlepszą farmakoterapię, w odpowiednim stanie biologicznym, bez istotnych chorób współistniejących, odpowiadających na lewodopę, bez istotnych klinicznie, aktywnych zaburzeń psychicznych, np. depresji lub demencji <b>[D (GPP)]</b></li> <li>• <b>AAN 2006:</b> Dowody naukowe są niewystarczające do sformułowania jakichkolwiek zaleceń w zakresie efektywności w zmniejszaniu powikłań, ograniczaniu stosowania leków lub poprawy sprawności ruchowej <b>[U]</b></li> <li>• <b>Konsensus-Polska (2003):</b> Rozpoznanie idiopatycznej ChP, MRI wykluczające zespół parkinsonowski o innej etiologii, czas trwania choroby &gt;5 lat, dobra odpowiedź na leczenie preparatami lewodopy, wyczerpanie wszystkich możliwości leczenia zachowawczego (odpowiednie dawki leków, politerapia), wykluczenie otępienia i depresji o znacznym nasileniu; istnieje pogląd o gorszych efektach leczenia u osób starszych – zdania na ten temat są podzielone†</li> </ul>
	VIM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PSC 2012:</b> W terapii pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, w przypadku nieskuteczności zoptymalizowanego leczenia farmakologicznego w leczeniu objawów ruchowych (jako fluktuacje ruchowe i /lub dyskinezy); u pacjentów, u których dominuje poważne, upośledzające drżenie, i u których nie jest możliwe przeprowadzenie stymulacji STN <b>[NICE D]</b></li> <li>• <b>NCCC 2006, NICE 2006:</b> U pacjentów z chorobą Parkinsona, u których dominuje poważne, upośledzające drżenie, i u których nie jest możliwe przeprowadzenie stymulacji STN <b>[D]</b></li> <li>• <b>AAN 2006:</b> Dowody naukowe są niewystarczające do sformułowania jakichkolwiek zaleceń w zakresie efektywności w zmniejszaniu powikłań, ograniczaniu stosowania leków lub poprawy sprawności ruchowej <b>[U]</b></li> <li>• <b>Konsensus-Polska (2003):</b> Rozpoznanie idiopatycznej ChP, MRI wykluczające zespół parkinsonowski o innej etiologii, czas trwania choroby &gt;5 lat, dobra odpowiedź na leczenie preparatami lewodopy, wyczerpanie wszystkich możliwości leczenia zachowawczego (odpowiednie dawki leków, politerapia), wykluczenie otępienia i depresji o znacznym nasileniu; istnieje pogląd o gorszych efektach leczenia u osób starszych – zdania na ten temat są podzielone†</li> </ul>

\* - brak rekomendacji, nie różnicowano iniekcji i wlewów; \*\* - nie różnicowano iniekcji i wlewów; \*\*\* - nie różnicowano zaleceń wobec DBS dla różnych obszarów mózgowia, przytoczone dowody naukowe dotyczyły głównie DBS STN i GPI; † - rekomendacje dotyczą wszystkich zabiegów stosowanych w operacyjnym leczeniu ChP, wymieniono metody operacyjne trwałe (ablacje) i czasowe (DBS), w obszarach: wzgórze (talamotomia lub TH-DBS), wewnętrznej części gałki błędnej (pallidotomia lub DBS GPI) i jądra niskowzgórzowego (DBS STN)



## 8.2. Odsetki pacjentów w populacji docelowej leczonych poszczególnymi metodami w polskiej praktyce klinicznej obecnie i po rozpoczęciu refundacji apomorfiny – opinie ekspertów klinicznych [5]

Metody postępowania u chorych z zaawansowaną ChP	[Redacted]		[Redacted]	
	Obecnie	Refundacja APO	Obecnie	Refundacja APO
<b>Modyfikacja dotychczasowego postępowania – leczenia doustnego/transdermalnego</b> (zmiana dawkowania /modyfikacja podawania lewodopy, lewodopa o przedłużonym/ zmodyfikowanym uwalnianiu; dodanie do leczenia lewodopa: agonisty dopaminy, inhibitora MAO-B, inhibitora COMT, amantadyny, leku cholinolitycznego)	■	■	■	■
<b>Apomorfina we wstrzyknięciach (pen)</b>	■	■	■	■
<b>Apomorfina w ciągłym wlewie (pompa)</b>	■	■	■	■
<b>Głęboka stymulacja mózgu</b>	■	■	■	■
<b>Dojelitowe wlewy lewodopy (Duodopa)</b>	■	■	■	■
<b>Inne</b>	■	■	■	■

## 8.3. Opis badań stanowiących źródło danych o skuteczności klinicznej

Tabela 54.  
Charakterystyka dodatkowych badań obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej

Badanie		<i>Hughes 1993</i>	<i>Frankel 1998</i>
<b>Podtyp wg AOTM</b>		IVA	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>		1 (Wielka Brytania)	1 (Wielka Brytania)
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, <i>pretest/posttest</i> , bez grupy kontrolnej	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, <i>pretest/posttest</i> , bez grupy kontrolnej
	<b>Randomizacja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia	Brak zaślepienia
	<b>Hipoteza</b>	Nie opisano hipotezy. Z wyboru metod statystycznych wynika, że testowano hipotezę wyższości wyników oceny w wyznaczonych punktach obserwacji, względem oceny wyjściowej (tj. przed rozpoczęciem leczenia APO-CSI) i po roku terapii	Nie opisano hipotezy.

Badanie	Hughes 1993	Frankel 1998
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas trwania stanów off (liczba godzin w okresie czuwania)</li> <li>• Dzienna dawka lewodopy</li> <li>• Zmniejszenie skuteczności apomorfiny w czasie długotrwałego leczenia (w subiektywnej ocenie pacjenta)</li> <li>• Zdarzenia niepożądane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas trwania stanów off (liczba godzin)</li> <li>• Dzienna dawka lewodopy</li> <li>• Zdarzenia niepożądane</li> </ul>
Analiza ITT	Nie zachowana – w analizie nie uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w analizowanym przedziale czasowym (niemniej kryteria włączenia były tak sformułowane, aby badaniem objąć wyłącznie chorych leczonych przez >1 rok; zachowanie reguły ITT jest trudne do oceny w badaniach retrospektywnych)	Nie zachowana – w analizie nie uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie
Utrata pacjentów z badania	<p>Wyjściowo analizowano dane 108 chorych, u których rozpoczęto leczenie apomorfina od 1986 roku (wstrzyknięcia: n=77; wlew: n=31). W dniu 1 sierpnia 1991 roku leczenie apomorfina nadal było prowadzone u 86 osób</p> <p>Do analizy włączono 71 chorych leczonych apomorfina &gt;1 roku (wstrzyknięcia: n=49; wlew: n=22)</p> <p>Opisane przyczyny przerwania leczenia apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie dyskinezy (n=2)</li> <li>• osiągnięcie adekwatnej kontroli choroby z pomocą tradycyjnej medycyny (n=1)</li> <li>• trudności w obsłudze urządzenia (n=1)</li> <li>• nieakceptowalna wrażliwość na światło i sedacja (n=1)</li> <li>• odbijanie się w stanach off (n=1)</li> <li>• zgon (n=2)</li> <li>• zmiana leczenia z powtarzalnych iniekcji na ciągły wlew (n=6)</li> </ul> <p>Opisane przyczyny przerwania leczenia apomorfina w ciągłym wlewie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon niezwiązany z leczeniem apomorfina (n=4)</li> <li>• zmiana leczenia na apomorfina w powtarzalnych iniekcjach z powodu skórnych działań niepożądanych APO-CSI (n=2)</li> <li>• zmiana leczenia – wszczepienie komórek embrionalnych (n=1)</li> <li>• hipotonia i mutyzm (n=1)</li> <li>• powrót do leczenia konwencjonalnego z powodu zaostrzających się dyskinez fazy on (n=1)</li> </ul>	<p>Wyjściowo analizowano dane 57 chorych, u których rozpoczęto leczenie apomorfina (wstrzyknięcia: n=32; wlew: n=25).</p> <p>Opisane przyczyny przerwania leczenia apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przerwania tzw. wczesne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dyskinezy między dawkami (n=2)</li> </ul> </li> </ul> <p>Opisane przyczyny przerwania leczenia apomorfina w ciągłym wlewie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przerwania tzw. wczesne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dyskinezy dwufazowe (n=3)</li> <li>• halucynozą /zespół urojenny (n=1)</li> </ul> </li> <li>- przerwania tzw. późne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• problemy z obsługą pompy (n=1)</li> <li>• hipotonia /mutyzm (n=1)</li> </ul> </li> </ul>
Źródła finansowania	Główny autor badania otrzymywał wynagrodzenie od U.K. Parkinson's Disease Society	Kate Stillman Reserch Parkinson's Disease Society of Great Britain

Badanie	Hughes 1993	Frankel 1998
Publikacje	Hughes 1993 [12]	Frankel 1998 [13]

**Tabela 55.**  
Kryteria selekcji pacjentów do dodatkowych badań obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej

	Hughes 1993	Frankel 1998
<b>Kryteria włączenia*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z rozpoznaniem ChP, leczeni apomorfiną s.c., którzy rozpoczęli leczenie APO-CSI od 1986 roku</li> <li>Występowanie zespołów <i>on-off</i>, powodujących niesprawność chorego</li> <li>Uprzednie próby leczenia wszystkimi metodami standardowymi, w tym poprzez zmiany dawkowania lewodopy, stosowanie selegiliny i doustnych agonistów receptorów dopaminy                             <ol style="list-style-type: none"> <li>Leczenie apomorfiną s.c. &gt;1 roku</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi <i>on-off</i>, powodujących niesprawność chorego, pomimo zastosowania optymalizacji leczenia przeciwparkinsonowego polegającego na: zmianie dawki lewodopy, dodaniu do lewodopy agonisty dopaminy (u 57% pacjentów) oraz selegiliny (u 91% pacjentów), zastosowaniu preparatów lewodopy o kontrolowanym uwalnianiu (u 10% pacjentów) oraz zastosowaniu diety ograniczającej spożywanie białek</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia*</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Istotne choroby sercowonaczyniowe, wątrobowe lub nerkowe</li> <li>Istniejąca choroba psychiczna lub demencja</li> </ul>

\*Opisane kryteria nie były w publikacjach opisane (nazwane) jako „kryteria włączenia/wyłączenia” lub „kryteria selekcji” (prawdopodobnie ze względu na retrospektywną metodę gromadzenia danych) ale z treści publikacji wynika, że wszyscy pacjenci włączeni do analiz spełniali wymienione warunki

**Tabela 56.**  
Charakterystyka wyjściowa prób dodatkowych badań obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej

Parametr, średnia (SD lub zakres) lub n (%)	Hughes 1993		Frankel 1990	
	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-PEN
<b>Liczba pacjentów</b>	22*	49*	25	32
<b>Wiek [lata]</b>	60,6 (43-75)	62,6 (42-78)	58,8 (40-74)	59 (40-73)
<b>Płeć męska</b>	12 (55)	29 (59)	15 (60)	19 (59)
<b>Czas trwania choroby [lata]</b>	19,2 (9-28)	15,2 (5-26)	17,8 (7-24)	14,5 (5-23)
<b>Stadium w skali H&amp;Y</b>	b.d.	b.d.	4,1 (4-5)	3,5 (2-5)
<b>Czas trwania fluktuacji ruchowych [lata]</b>	9,3 (3-18)	7,6 (3-18)	b.d.	b.d.
<b>Czas trwania leczenia lewodopą [lata]</b>	16,6 (6-24)	13 (4-21)	15,6 (3-20)	12,8 (3-20)
<b>Czas trwania stanów off w okresie czuwania [godz.]</b>	9,5 (b.d.)	6,2 (b.d.)	9,9 (b.d.)	6,9 (b.d.)

\*Liczba chorych analizowanych (leczonych >1 roku), z wyjściowej grupy 108 pacjentów

**Tabela 57.**  
**Charakterystyka interwencji stosowanych w dodatkowych badaniach obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej**

Badanie	Hughes 1993		Frankel 1998	
	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-PEN
<b>Postępowanie przed rozpoczęciem podawania apomorfiny</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszyscy pacjenci zostali skierowani do szpitala; w ramach hospitalizacji dokonano kwalifikacji do leczenia apomorfina oraz przeszkolenia pacjentów w zakresie optymalnego stosowania apomorfiny</li> <li>• Rutynowo stosowano domperidon (3 razy dziennie po 20 mg), którego podawanie rozpoczynano 48 godzin przed leczeniem apomorfina</li> <li>• Dawkę domperidonu stopniowo zmniejszano w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy, do całkowitego odstawienia, o ile było to możliwe</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszyscy pacjenci zostali skierowani do szpitala; w celu oceny wstępnego leczenia oraz przeszkolenia pacjentów w zakresie optymalnego stosowania apomorfiny</li> <li>• Rutynowo stosowano domperidon (3 razy dziennie po 20 mg), którego podawanie rozpoczęto 2godziny przed leczeniem apomorfina</li> </ul>	
<b>Ustalanie dawki progowej apomorfiny</b>	Brak opisu		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wlew ciągły rozpoczynano od dawki 1 mg/godz. następnie dawkę zwiększano każdego dnia w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta</li> <li>• Pacjenci byli zachęceni do wykonywania dodatkowych bolusów przy użyciu pompy w sytuacji rozpoznania u siebie początku stanu <i>off</i></li> <li>• Dawka wlewu ciągłego oraz wielkość i częstość dawek bolusów apomorfiny miareczkowane były w celu uzyskania odpowiedzi. Zwiększając dawkę wlewu w celu zredukowania ciężkości oraz czasu trwania stanów <i>off</i>, zwiększając dawkę bolusu w celu uzyskania kontroli nad pozostałymi stanami <i>off</i>.</li> </ul>	Brak opisu

Badanie		Hughes 1993		Frankel 1998	
		APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-PEN
Dawkowanie apomorfiny	Średnia (SD) dzienna dawka	<ul style="list-style-type: none"> <li>W początkowym okresie, po stabilizacji: 80,8 (32-180) mg</li> <li>Po roku stosowania: 93,2 (30-180) mg</li> <li>W czasie analizy danych: 70 (28-150) mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W początkowym okresie, po stabilizacji: 11,7 (1-38) mg</li> <li>Po roku stosowania: 15 (1-63) mg</li> <li>W czasie analizy danych: 18,6 (0,4-75) mg</li> </ul>	89 (24-207) mg	10,2 mg (0,8 -27,5 mg) (pojedyncza dawka 2,2 mg (0,2-5 mg))
	Średnia (SD) szybkość wlewu	5,51* (b.d.) mg/godz.	n.d.	3,3 (1,25-5,5.) mg/godz.	n.d.
	Średni (SD) czas trwania wlewu	12,7 (b.d.) godz. dziennie	n.d.	b.d.	n.d.
	Dzienna dawka apomorfiny podawanej we wstrzyknięciach (dawki bolusowe)	Ok. 15% całkowitej dawki apomorfiny	Jak wyżej: średnia dzienna (SD) dawka całkowita apomorfiny	2,4 (1-7,5) mg/bolus	Jak wyżej: średnia dzienna (SD) dawka całkowita apomorfiny
	Dzienna liczba wstrzyknięć (bolus)	b.d.	U większości (70%) pacjentów: 2-7 wstrzyknięć dziennie, po 2-5 mg apomorfiny	9,5 (0-32)	Średnio 4,8 (2-18)
Sposób podania apomorfiny		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciągły wlew podskórny za pomocą przenośnej pompy strzykawkowej (<i>Graseby MS16A lub MS26</i>), uzupełniany dawkami bolusowymi, w okresie czuwania (wyjściowo 31 pacjentów)</li> <li>Stacjonarne leczenie 18-godzinnymi wlewami (wyjściowo 4 pacjentów)</li> <li>24-godzinny wlew pulsacyjny (wyjściowo 2 pacjentów)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Powtarzane wstrzyknięcia s.c. za pomocą wstrzykiwacza (pen; <i>Hypoguard Ltd</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciągły wlew podskórny za pomocą przenośnej pompy strzykawkowej (<i>Graseby MS16A lub MS26</i>), uzupełniany dawkami bolusowymi</li> <li>24-godzinny wlew (7 pacjentów)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Powtarzane wstrzyknięcia s.c. za pomocą wstrzykiwacza (pen; <i>Hypoguard Ltd</i>)</li> </ul>
Inne jednocześnie stosowane leki przeciwparkinsonowe		Nie opisano stosowanych leków przeciwparkinsonowych. Całkowite przerwanie leczenia lewodopą [n (%): 4 (18)]	Nie opisano stosowanych leków przeciwparkinsonowych.	Nie opisano stosowanych leków przeciwparkinsonowych. Całkowite przerwanie leczenia lewodopą n = 3	Nie opisano stosowanych leków przeciwparkinsonowych.

Badanie	Hughes 1993		Frankel 1998	
	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-PEN
<b>Średnia dzienna (SD lub zakres) dawka lewodopy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przed leczeniem apomorfiną: 986 (50-3000) mg</li> <li>Po roku stosowania apomorfiny: 850 (50-2500) mg</li> <li>W czasie analizy danych: 1141 (0-4000) mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przed leczeniem apomorfiną: 900 (150-2250) mg</li> <li>Po roku stosowania apomorfiny: 879 (150-2000) mg</li> <li>W czasie analizy danych: 839 (100-2000) mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przed leczeniem apomorfiną: 992 (b.d.) mg</li> <li>W czasie analizy danych: 775 (b.d.) mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przed leczeniem apomorfiną: 854 (b.d.) mg</li> <li>W czasie analizy danych: 815(b.d.) mg</li> </ul>
<b>Średnia (SD) dzienna dawka leków przeciwparkinsonowych (równoważnik dawki lewodopy)</b>	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
<b>Okres leczenia</b>	Średnia (zakres): 36,5 (12-61) mies.	Średnia (zakres): 27,0 (12-54) mies.	Średnia (zakres): 22 (5-32) mies.	Średnia (zakres): 13,5 (5-26) mies.
<b>Inne informacje dotyczące leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyboru pomiędzy podawaniem apomorfiny w ciągłym wlewie lub powtarzanych wstrzyknięciach podejmowano na podstawie częstości wstrzyknięć koniecznych do kontrolowania stanów off, zdolności pacjenta do radzenia sobie z technicznymi wymaganiami każdego z wymienionych sposobów stosowania leku oraz (sporadycznie) na podstawie preferencji pacjenta</li> <li>Pacjenci, którzy dla utrzymania stanu on wymagali <math>\geq 10</math> wstrzyknięć apomorfiny dziennie byli od początku leczenia apomorfiną w ciągłym wlewie lub dokonano zmiany leczenia po spełnieniu opisanego kryterium</li> </ul>		<p>Pacjenci, którzy nie uzyskali satysfakcjonującej kontroli objawów choroby, a mieli dobrą odpowiedź (stan „on”) na pojedynczy bolus apomorfiny rozpoczęli leczenie ciągłym wlewie z użyciem minipompy.</p>	

\*Wartość przybliżona, obliczona na podstawie dostępnych danych; \*\*oszacowano na podstawie szybkości wlewu oraz średniego czasu trwania wlewu

**Tabela 58.**  
**Sposób oceny wyników leczenia w dodatkowych badaniach obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej**

	Hughes 1993	Frankel 1990
<b>Sposób oceny stanu wyjściowego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wizyty kontrolne odbywały się co 2-3 miesiące, w trybie ambulatoryjnym (wszyscy chorzy byli pod stałą opieką jednego z autorów badania i współpracującej pielęgniarki)</li> </ul>	
<b>Sposób oceny wartości końcowych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dane do analizy zaczerpnięto z kart szpitalnych, dzienników pacjenta (Dzienniczki on-off) oraz osobistych wywiadów z pacjentami i opiekunami zawartymi w elektronicznej bazie danych</li> <li>Co 12 miesięcy wypełniano kwestionariusz, w celu oceny ewentualnego zmniejszenia skuteczności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dane do analizy zaczerpnięto z dzienników pacjenta (diary records)</li> </ul>

	<i>Hughes 1993</i>	<i>Frankel 1990</i>
	leczenia apomorfiną	
<b>Sposób przedstawienia wyników w publikacjach</b>	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia (zakres) – wartość wyjściowa</li> <li>• Średnia (zakres) – wartość końcowa</li> <li>• Wartość p zmiany w grupie (dla wybranych porównań)</li> </ul> Zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>• n</li> </ul>	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia – wartość wyjściowa</li> <li>• Średnia – wartość końcowa</li> <li>• Wartość p zmiany w grupie (dla wybranych porównań)</li> </ul> Zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>• n</li> </ul>

## 8.4. Charakterystyka publikacji stanowiących źródło danych w procesie modelowania

Tabela 59. Charakterystyka analiz ekonomicznych Lowin 2011 [14] oraz Davey 2001 [15]

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj /waluta /perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
Lowin 2011 [14]	<p>LCIG - lewodopa/karbidopa żel dojelitowy (ang. <i>levodopa/carbidopa intestinal gel</i>)</p> <p>Leczenie standardowe (medycznie określone najlepsze dostępne leczenie doustne)</p>	<p>Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona (H&amp;Y 3, 4, 5 doświadczący stanu <i>off</i> przez więcej niż 50% czasu czuwania)</p>	<p>Analiza użyteczności-kosztów</p> <p>Model markowa, uwzględniający 12 stanów zdrowotnych oraz stan zgon. Przyjęto cykle długości 6 miesięcy oraz dożywni horyzont czasowy.</p> <p>Do każdego ze stanów przypisano koszty z brytyjskiego badania kosztów oraz użyteczności. Roczna stopa dyskontowa dla kosztów oraz efektów: 3,5%.</p> <p>Stany zdrowotne zdefiniowane były zaawansowaniem choroby w skali H&amp;Y (stan 3, 4 lub 5) oraz czasem trwania stanów <i>off</i> w fazie czuwania (0-25% <i>OFF</i> = <i>OFF</i> I, 26-50% = <i>OFF</i> II, 51-75% = <i>OFF</i> III, 76-100% = <i>OFF</i> IV). Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami określono na podstawie wskaźników progresji raportowanych dla leczenia standardowego, dopasowanych o spodziewany efekt leczniczy dla ramienia do LCIG. Podczas pierwszego cyklu modelu, pacjenci mogą doświadczyć poprawy z uwagi na zastosowane leczenie. W</p>	Wielka Brytania /£ (2010 r.) /płatnika publicznego	<p>Koszty związane z LCIG: (1) koszty leku</p> <p>(2) podania leku</p> <p>(3) koszty wizyt monitorujących</p> <p>(4) koszt leczenia powikłań związanych z urządzeniem do podania leku</p> <p>(5) koszty leków doustnych</p> <p>(6) koszty związane z zaawansowaniem choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra oraz czasem trwania stanów <i>off</i></p> <p>Koszty związane z leczeniem standardowym:</p> <p>(1) koszty leków doustnych</p> <p>(2) koszty wizyt monitorujących</p> <p>(3) koszty związane z zaawansowaniem choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra oraz czasem trwania stanów <i>off</i></p>	<p>Czas trwania stanów <i>off</i></p> <p>Zaawansowanie choroby w skali Hoehn-Yahra</p>	<p>Koszty [£]:</p> <p>LCIG: 201,192</p> <p>SOC: 161,548</p> <p>QALYs (LYs):</p> <p>LCIG: 1,88 (5,30)</p> <p>SOC: 0,78 (4,53)</p> <p>ICUR (ICER) [£]: 36,024 (51,741)</p> <p>/ LCIG jest kosztowo-efektywną opcją terapeutyczną w ograniczonej grupie pacjentów, u której jest wskazana. Wyniki płynące z analizy Lowin 2011 należy rozpatrywać w świetle przedstawionych ograniczeń ale również w kontekście statusu leku sierocęgo LCIG. Pomimo iż leki sierocę są droższe niż leczenie standardowe, niewielka populacja osób kwalifikujących się do leczenia ogranicza całkowite wydatki a co za tym idzie ogranicza całkowity wpływ na budżet płatnika.</p>



Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wniosk
Davey 2001 [15]	Pergolide vs bromokryptyna	Pacjenci z chorobą Parkinsona	<p>kolejnych cyklach pacjenci mogą przejść do gorszych stanów H&amp;Y 1/lub gorszego sąsiedniego stanu OFF, ale jego stan nie może się poprawić. Horyzont: dożywotni;</p> <p>Użyteczności: zobacz Tabela 42, str. 50</p> <p>Model Markowa</p> <p>Założono progresję choroby pomiędzy 6 stanami H&amp;Y 1-5 oraz zgonem (stan pochłaniający)</p> <p>Cykle długości 6 miesięcy, 10-letni horyzont czasowy, stopa dyskontowa = 5%</p> <p>Prawdopodobieństwa przejścia dla każdego ze stanów otrzymano z 12-letniego badania osób z CHP</p>	Australia/ \$ australijski / płatnika publicznego	<p>Koszty oparte o ankietę przeprowadzoną wśród panelu ekspertów (6 klinicznych australijskich neurologów). Eksperci wskazali schemat leczenia pacjentów w każdym z 5 stanów zaawansowania CHP wg skali H&amp;Y. Na cele analizy koszty przekonwertowano na 6-miesięczne koszty. Koszty pobytu w domu opieki, oszacowano w oparciu o prawdopodobieństwo przyjęcia zaczerpniętego z badania długoterminowego.</p>	<p>Poprawa w skali Hoehn-Yahra (odssetek u których nastąpiła poprawa o co najmniej jeden stan w skali H&amp;Y)</p>	<p>Koszty [\$ Australia]: Pergolide: 46,323 Bromokryptyna: 47,351</p> <p>Czas w stanie H&amp;Y 1-3 [lata]: Pergolide: 5,04 Bromokryptyna: 5,00</p> <p>/ Pergolide jest opcją mniej kosztowną i bardziej efektywną niż bromokryptyna, z uwagi na kliniczną efektywność oraz niskie koszty dodatkowe terapii.</p>

Tabela 60. Charakterystyka przekrojowego badania obserwacyjnego Findley 2011 [35]

Cel i hipoteza badania	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe kosztów	Ograniczenia	Wyniki i wniosk
Celem badania była ocena kosztów leczenia pacjentów z zaawansowaną	Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona	Gromadzenie i analiza danych obejmowała dwa elementy: (1) ekstrakcja danych z <i>Adelphi Disease</i>	Wielka Brytania / £ (2007-2008) / płatnik publiczny NHS (koszty bez-	Koszty bezpośrednie medyczne: -koszt hospitalizacji, -koszt świadczeń	Ograniczenia wskazane przez autorów badania: - pacjenci nie zostali wybrani losowo a identyfikacja pa-	Wyniki badania wskazują, że istnieje istotna zależność pomiędzy zwiększaniem czasu

<p>chorobą Parkinsona, związanych z czasem trwania stanów off w fazie czuwania</p> <p>Hipoteza badania: Wzrost czasu trwania stanów off w fazie czuwania powoduje wzrost kosztów leczenia</p>	<p>Charakterystyka populacji: N = 302 Wiek (średnia) = 71,7 lat Kobiety [%] = 61,3% 68% chorych było w stadium zaawansowania 3-4 w skali H&amp;Y, oraz raportowało do 25% czasu w stanie off w ciągu fazy czuwania (OFF I) OFFI/H&amp;Y3: n=130 OFFI/H&amp;Y4: n=76 OFFI/H&amp;Y5: n=15 OFFII/H&amp;Y3: n=29 OFFII/H&amp;Y4: n=24 OFFII/H&amp;Y5: n=29 OFFIII/H&amp;Y3: n=2 OFFIII/H&amp;Y4: n=6 OFFIII/H&amp;Y5: n=3 OFFIV/H&amp;Y3: n=0 OFFIV/H&amp;Y4: n=1 OFFIV/H&amp;Y5: n=7</p>	<p>Specific Programme (DSP) oraz (2) klasyfikacja pacjentów do 12 odpowiadającym im stanów zdrowotnych, a następnie ocena zużycia zasobów oraz kosztów na każdy ze stanów</p> <p>Pacjenci zostali zaklasyfikowani do jednego z 12 stanów w oparciu o część czasu fazy czuwania spędzoną w stanie off (0-25% czasu w stanie off = OFF I, 26-50% czasu w stanie off = OFF II, 51-75% czasu w stanie off = OFF III, 76-100% czasu w stanie off = OFF IV) oraz zaawansowaniu choroby w skali Hoehn-Yahra (stopnie 3, 4 lub 5). Dane z poziomu pacjenta dotyczące zużytych zasobów zestawiono dla każdego ze stanów i połączone ze standardowymi kosztami jednostkowymi w celu oszacowania średnich kosztów przypadających na stan.</p>	<p>pośrednie medyczne) oraz perspektywa służb socjalnych (bezpśrednie koszty niemedyczne)</p>	<p>ambulatoryjnych</p> <p>Bezpośrednie koszty niemedyczne: - koszty związane z pobylem chorych w ośrodkach opiekuńczych, domach pomocy społecznej, itp. - koszty związane z zapewnieniem pomocy domowej i osobistej opieki - koszty opieki tymczasowej (ang. <i>respite care</i>)</p> <p>Koszty pośrednie: - pomoc rodziny i znajomych</p>	<p>cientów oparta została o diagnozę lekarza, nie zaś o oficjalny test diagnostyczny -z uwagi na przekrojowy charakter bazy DSP, nie można wskazać przyczyn i skutków zasobów w niej przedstawionych, przez co konieczna była statystyczna analiza czynników zakłócających</p> <p>-brak lub ograniczona ilość danych dla pacjentów z bardziej zaawansowaną postacią choroby (OFF IV/H&amp;Y 3 i OFF IV/H&amp;Y 4) -DSP nie zostało zaprojektowane w celu szacowania ekonomicznych skutków choroby (gromadzenie danych przeprowadzono raczej z perspektywy klinicznej niż ekonomicznej, stąd pewne braki w danych) -brak uwzględnienia w analizie bezpośrednich kosztów medycznych związanych z lekami (również przeciwparkinsonowymi), bezpośrednich kosztów niemedycznych tj. transport chorych oraz kosztów pośrednich związanych z urlopami chorobowymi lub emeryturą, podduje z dużym prawdopodobieństwem niedoszacowanie kosztów łącznych</p>	<p>trwania stanu off a wzrostem kosztów. Bezpośrednie koszty medyczne oraz pośrednie koszty stanowiły ponad 85% całkowitych kosztów (dla wszystkich stanów). W ramach kosztów bezpośrednich medycznych miały największy udział koszty hospitalizacji (£1,378), następnie koszty wizyt ambulatoryjnych (£385) i badań diagnostycznych (£117). Test statystyczny (odchylenie standardowe i 95% przedział ufności) wykazał pewną rozbieżność pomiędzy pacjentami w każdej grupie. Jednakże powyższe wyniki nie zmieniły wnioskowania iż istnieje zależność: im dłuższy czas trwania stanów off tym wyższe koszty leczenia chorego.</p>
---	---	--	---	--	--	---

## 8.5. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych – opis kwerend oraz opis selekcji badań

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania apomorfiny w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*) u pacjentów z chorobą Parkinsona zostało przeprowadzone w bazach publikacji medycznych (PubMed, Cochrane, CRD) oraz portalu *CEA Registry*. Kwerendę oparto na hasłach związanych z interwencją (tj. apomorfina), wskazaniem klinicznym (tj. choroba Parkinsona). W bazie PubMed dodatkowo wyszukiwanie ograniczono do analiz ekonomicznych, tworząc w tym celu stosowny filtr (słowa kluczowe od 14-29, Tabela 61). Listę odnalezionych analiz ekonomicznych wraz z ich opisem przedstawia Tabela 67, str. 98.

**Tabela 61.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie PubMed**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Apomorphine"[Mesh]	8 478
2.	Apomorphine	11 245
3.	Apomorphin* [TIAB]	8 961
4.	Apokinon	11 246
5.	Britaject	11 245
6.	Apokyn	2
7.	Apo-go	4
8.	Dacepton	0
9.	OR [1-8]	11 261
10.	"Parkinson Disease"[Mesh]	46 581
11.	Parkinson*[TIAB]	76 398
12.	Paralysis Agitans	55 746
13.	OR [10-12]	84 638
14.	economic*	507 397
15.	economics	606 870
16.	economic	688 937
17.	cost	591 870
18.	costs	257 922

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
19.	costing	2 784
20.	cost*	398 275
21.	cost-effectiveness	86 813
22.	cost-utility	2 570
23.	cost-benefit	77 641
24.	pharmacoeconomic	15 141
25.	pharmacoeconomic*	6 166
26.	financ*	119 190
27.	CEA	24 416
28.	CUA	1 440
29.	CBA	25 013
30.	(((((经济*) OR economics) OR economic) OR cost) OR costs) OR costing) OR cost*) OR cost-effectiveness) OR cost-utility) OR cost-benefit) OR pharmacoeconomic) OR pharmacoeconomic*) OR financ*) OR CEA) OR CUA) OR CBA	1 040 894
31.	(((((("Apomorphine"[Mesh]) OR Apomorphine) OR Apomorphin* [TIAB]) OR Apokinin) OR Britaject) OR Apokyn) OR Apo-go) OR Dacepton)) AND (((("Parkinson Disease"[Mesh]) OR Parkinson*[TIAB]) OR Paralysis Agitans)) AND ((((((经济*) OR economics) OR economic) OR cost) OR costs) OR costing) OR cost*) OR cost-effectiveness) OR cost-utility) OR cost-benefit) OR pharmacoeconomic) OR pharmacoeconomic*) OR financ*) OR CEA) OR CUA) OR CBA)	33
32.	(((((("Apomorphine"[Mesh]) OR Apomorphine) OR Apomorphin* [TIAB]) OR Apokinin) OR Britaject) OR Apokyn) OR Apo-go) OR Dacepton)) AND (((("Parkinson Disease"[Mesh]) OR Parkinson*[TIAB]) OR Paralysis Agitans)) AND ((((((经济*) OR economics) OR economic) OR cost) OR costs) OR costing) OR cost*) OR cost-effectiveness) OR cost-utility) OR cost-benefit) OR pharmacoeconomic) OR pharmacoeconomic*) OR financ*) OR CEA) OR CUA) OR CBA) Filters: Humans; English; Polish; German; French	20

Data wyszukiwania: 28.07.2014 r.

**Tabela 62.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Apomorphine"[Mesh]	155
2.	Apomorphine	278
3.	Apomorphin*	278
4.	Apokinin	1
5.	Britaject	1
6.	Apokyn	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	Apo-go	0
8.	Dacepton	0
9.	OR [1-8]	278
10.	"Parkinson Disease"[Mesh]	2 257
11.	Parkinson Disease	3 786
12.	Parkinson*	4 543
13.	Paralysis Agitans	4
14.	OR [10-13]	4 543
15.	#9 AND #14	93
16.	#9 AND #14 in Economic Evaluation	2

Data wyszukiwania: 28.07.2014 r.

**Tabela 63.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie CRD**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Apomorphine"[Mesh]	3
2.	Apomorphine	9
3.	Apomorphin*	9
4.	Apokinin	0
5.	Britaject	0
6.	Apokyn	0
7.	Apo-go	0
8.	Dacepton	0
9.	OR [1-8]	9
10.	OR [1-8] in NHS EED	2

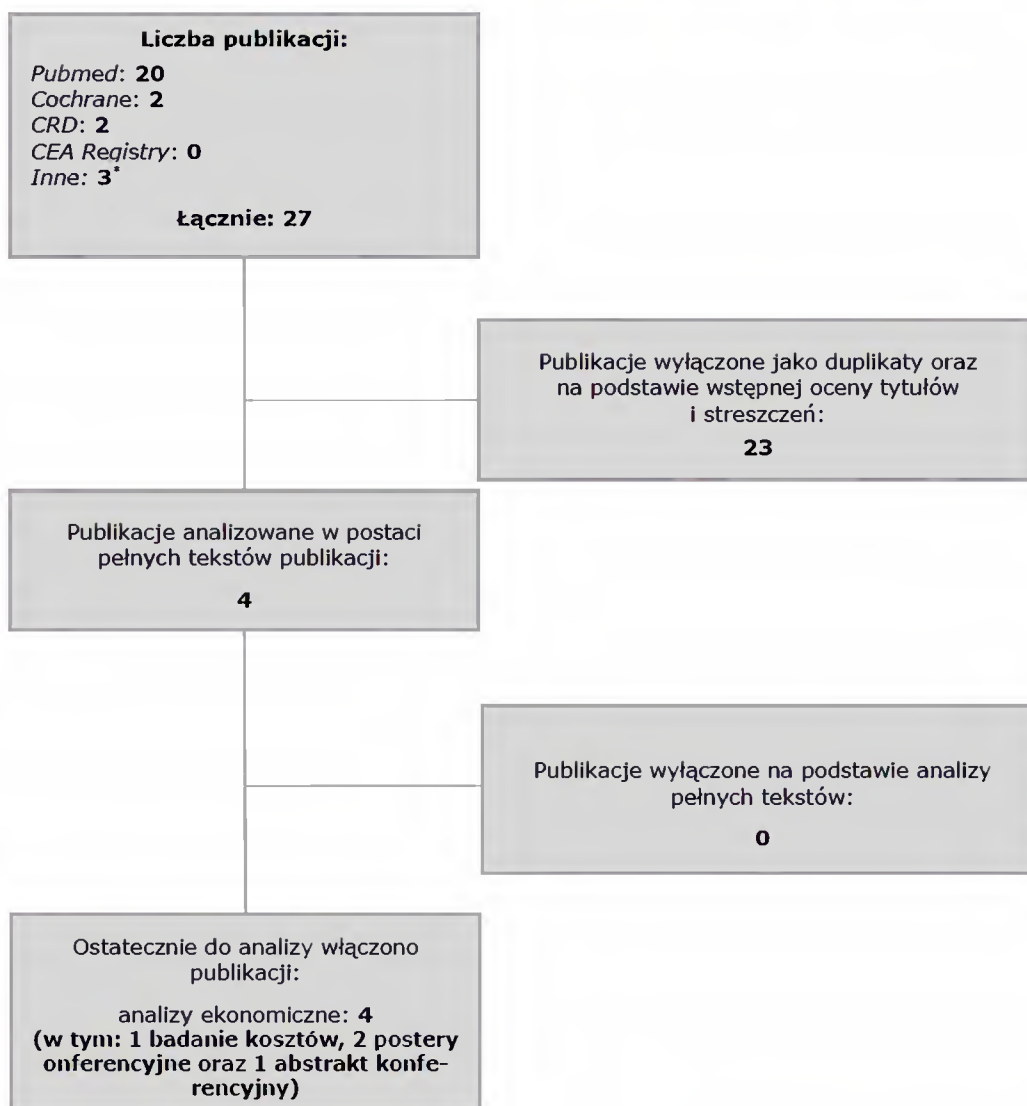
Data wyszukiwania: 28.07.2014 r

**Tabela 64.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Apomorphine	0

Data wyszukiwania: 28.07.2014 r

**Wykres 9.**  
**Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne**



\* wyszukiwanie przeprowadzone w ramach analizy klinicznej [10]

## **8.6. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia towarzyszących chorobie Parkinsona – opis kwerend oraz opis selekcji badań**

Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia towarzyszących chorobie Parkinsona przeprowadzone w bazie publikacji medycznych (PubMed) oraz bazie CEA Registry. Kwerendę oparto na hasłach związanych z obszarami znaczeniowymi „choroba Parkinsona” oraz „użyteczności stanów zdrowia”. Celem wyszukiwania były publikacje przedstawiające dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia osób z chorobą Parkinsona, przy czym użyteczności dotyczyły również stanów związanych z czasem trwania stanów *off* ciągu dnia oraz stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra. Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia nie wyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczno-

ści zawierają się z przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”). Hasła kwerendy przedstawiono w tabelach: Tabela 65, Tabela 66. Diagram QUOROM przedstawia Wykres 10, str. 97.

**Tabela 65.**  
**Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 28.07.2014 r.)**

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	"Parkinson Disease"[Mesh]	46 581
2.	parkinson's disease	74 419
3.	Idiopathic Parkinson's Disease	56 278
4.	Lewy Body Parkinson Disease	55 607
5.	Lewy Body Parkinson's Disease	56 169
6.	Primary Parkinsonism	56 042
7.	Parkinsonism, Primary	56 042
8.	Parkinson Disease, Idiopathic	55 607
9.	Parkinson's Disease	74 419
10.	Parkinson's Disease, Idiopathic	56 278
11.	Parkinson's Disease, Lewy Body	56 169
12.	Idiopathic Parkinson Disease	55 607
13.	Paralysis Agitans	55 746
14.	OR [1-13]	74 897
15.	"quality adjusted"	10 229
16.	"cost utility"	2 570
17.	"cost benefit"	63 465
18.	"cost utilities"	12
19.	CUA	1 440
20.	"health utilities"	709
21.	"36-item short-form"	2 363
22.	"12-item short-form"	436
23.	"standard gamble"	673

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
24.	"time tradeoff"	207
25.	"time trade-off"	783
26.	QALY	9 932
27.	QALYs	9 419
28.	QOL	20 330
29.	QWB	171
30.	EQ 5D	3 139
31.	EUROQOL	2 310
32.	EURO QOL	121
33.	HUI	12 549
34.	HUI2	117
35.	HUI3	240
36.	SF-36	13 339
37.	SF-12	2 273
38.	TTO	645
39.	VAS	30 771
40.	ICER	1 756
41.	ICERs	617
42.	ICUR	47
43.	ICURs	17
44.	OR [15-43]	147 445
45.	14 AND 44	633
46.	14 AND 44 Filters: English, German, French, Polish, Humans	510

**Tabela 66.**  
Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry - utility weight (data wyszukiwania 28.07.2014.)

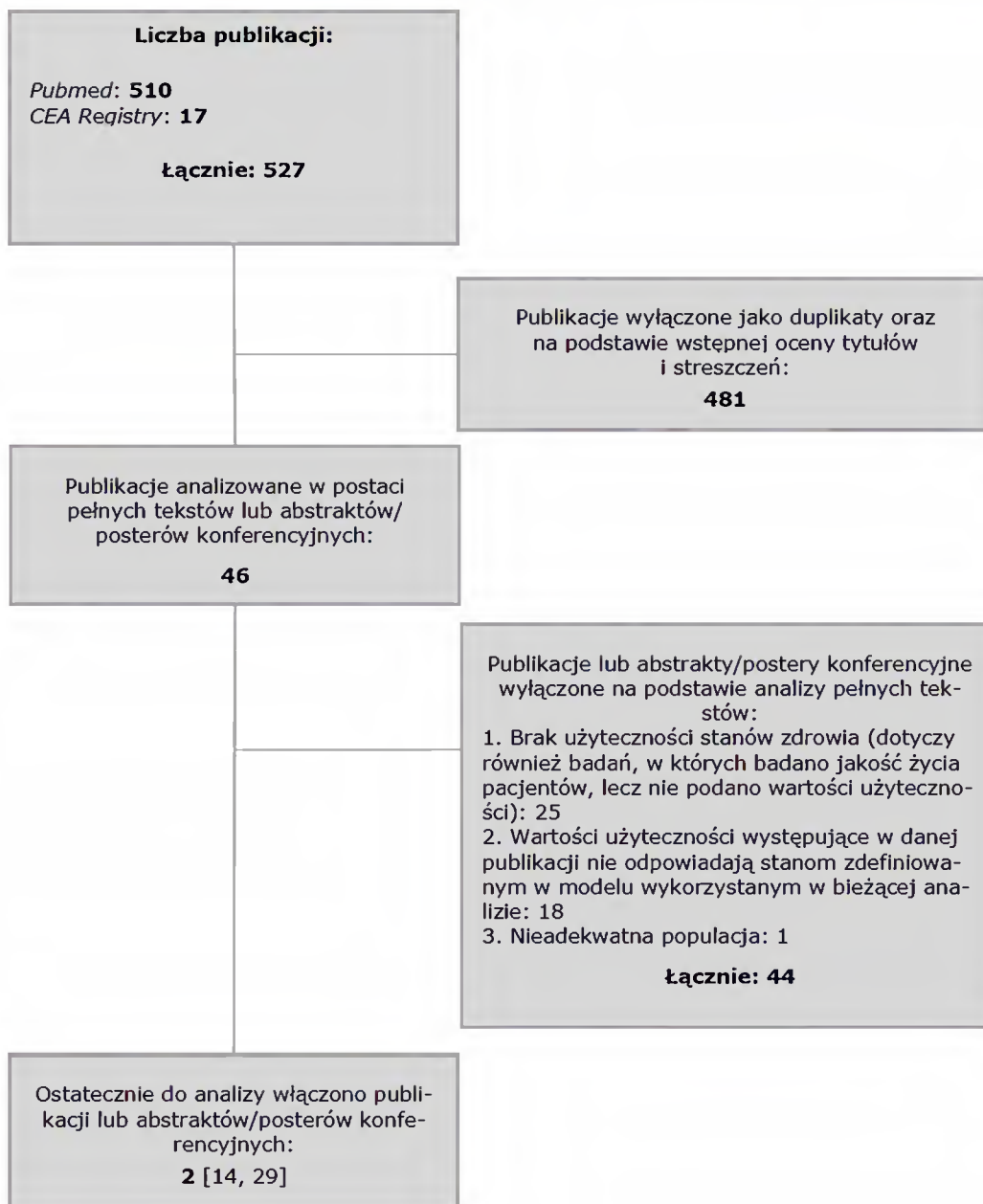
Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników (utility weight/publikacje)
1.	parkinson's disease	62 / 17



W ramach przeglądu *The Cost Effectiveness Analysis Registry Database* zidentyfikowano 62 wartości użyteczności pacjentów z chorobą Parkinsona znajdujących się w 17 publikacjach.

**Wykres 10.**

**Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności stanów zdrowia**



## 8.7. Charakterystyki analiz ekonomicznych oceniających opłacalność apomorfiny

Tabela 67. Analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania apomorfiny w postaci podskórnego wlewy ciągłego w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off) u pacjentów z chorobą Parkinsona

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
VaIdeoriola 2013 [30]	DBS vs CDLCI vs CSAI	Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona	Analiza kosztów Analiza oparta na 5-letnim badaniu kosztów (metoda mikrokosztów); Horyzont 5 lat; Użyteczności: brak	Hiszpania /€ (2010 r.) /płatnika publicznego	Koszty (1) okresu występującego przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego oraz operacyjnego (2) koszty procedury/podania leku (3) koszty follow-up (osobno do 6 miesięcy i od 6 miesięcy do 5 lata)	-	Całkowite 5-letnie koszty (średnia ± SE) [€]: DBS – 88,014±2,580 CDLCI - 233,986±10,552 CSAI - 141,393±9,945 Średni roczny koszt (średnia ± SE) [€]: DBS – 17,603±516 CDLCI - 46,797±2,110 CSAI – 28,279±1,989  DBS związany jest z mniejszymi łącznymi kosztami w porównaniu z CDLCI oraz z CSAI w 5-letnim okresie obserwacji.

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
Walter 2012 (poster) [31]	CSAI vs LCIG vs DBS vs SOC	Fluktuacje ruchowe u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona	CUA Model Markowa oparty na wynikach badań RCT oraz <i>open-label</i> ; Horyzont dożywności; Użyteczności: przegląd literatury	Wielka Brytania / £ (2012 r.) / płatnika publicznego	Koszty: nie wymieniono	<i>Hoehn&amp;Yahr</i> – stadia 3-5, % czasu czuwania w stanie OFF; Dane o efektywności klinicznej: badania RCT oraz <i>open-label</i>	Koszty [£]: CSAI: 70,258.28 LCIG: 117,121.48 DBS: 88,361.61 SOC: 68,082.92 QALYs (LYs): CSAI: 2,85 (6,28) LCIG: 3,06 (6,93) DBS: 2,75 (6,38) SOC: 2,62 (5,76) ICUR (ICER) [£]: CSAI vs SOC : 9,296.41 (4,225.64) LCIG vs CSAI : 223,051.88 (72,075.05) DBS vs CSAI : CSAI terapia dominująca (170,144.08) CSAI jest kosztowo-efektywną opcją terapeutyczną, zmniejszającą czas stanów OFF oraz poprawiającą jakość życia.
Walter 2013 (poster) [32]	CSAI vs LCIG vs DBS vs SOC	Fluktuacje ruchowe u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona	CUA Model Markowa oparty na wynikach badań RCT oraz <i>open-label</i> ; Horyzont dożywności; Użyteczności: przegląd literatury	Wielka Brytania (UK)/Niemcy / £/€ (2012 r.) / narodowy system ochrony zdrowia	Koszty: nie wymieniono	<i>Hoehn&amp;Yahr</i> – stadia 3-5, % czasu czuwania w stanie OFF; Dane o efektywności klinicznej: badania RCT oraz <i>open-label</i>	<u>Koszty: UK [£]/Niemcy [€]</u> CSAI: 70,258.28/106,530.75 LCIG: 117,121.48/178,405.15 DBS: 88,361.61/121,987.80 SOC: 68,082.92/91,587.50 <u>QALYs: UK/Niemcy</u> CSAI: 2,85 / 2,92 LCIG: 3,06 / 3,18 DBS: 2,75 / 2,85 SOC: 2,62 / 2,73 <u>ICUR: UK [£]/Niemcy [€]</u> CSAI vs SOC : 9,296.41 / 77,066.79 LCIG vs CSAI : 223,051.88 / 281,088.78 DBS vs CSAI : CSAI terapia dominująca/CSAI terapia dominująca

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
Walter 2014 (abstrakt) [33]	CSAI vs LCIG vs DBS vs SOC	Fluktuacje ruchowe u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona	CUA Model Markowa oparty na wynikach badań RCT oraz <i>open-label</i> ; Horyzont dożywnotni; Użyteczności: przegląd literatury	Wielka Brytania (UK)/Niemcy / Meksyk / £/€/MXN (2013 r.) / narodowy system ochrony zdrowia	Koszty: nie wymieniono (koszty pośrednie z opublikowanych źródeł)	Hoehn&Yahr – stadia 3-5, % czasu czuwania w stanie OFF; Dane o efektywności klinicznej: badania RCT oraz <i>open-label</i>	Koszty: UK [£]/Niemcy [€]/Meksyk [MXN] CSAI: 70,258/106,530 /1,341,718.06 LCIG: 117,121/178,405 /niedostępane DBS: 88,361.61/121,988 /1,376,651.37 SOC: 68,082.92£/91,588 /1,229,878.40 OALYs: UK/Niemcy/Meksyk CSAI: 2,85 / 2,92 / 2,57 LCIG: 3,06 / 3,18 / niedostępane DBS: 2,75 / 2,85 / 2,55 SOC: 2,62 / 2,73 / 2,34 ICUR: UK [£]/Niemcy [€]/Meksyk [MXN] LCIG vs CSAI: 223,052/ 281,089 /- DBS vs CSAI: CSAI terapia dominująca/CSAI terapia dominująca / CSAI terapia dominująca / Wnioski: CSAI jest kosztowo-efektywną terapią i może stanowić alternatywną opcję leczenia dla LCIG oraz DBS u osób z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona

DBS – głęboka stymulacja mózgu (ang. *deep brain stimulation*); CDLCI – wlew dojelitowy lewodopa/karbidopa (ang. *continuous duodenal levodopa-carbidopa infusion*); CSAI - podskórny wlew ciągły apomorfiny (ang. *continuous subcutaneous apomorphine infusion*); LCIG - lewodopa/karbidowa żel dojelitowy (ang. *levodopa/carbidopa intestinal gel*); SOC – leczenie standardowe (ang. *standard-of-care*); CUA – analiza koszty-użyteczność (ang. *cost-utility analysis*); ICUR – inkrementalny współczynnik koszty użyteczność (ang. *incremental cost-utility ratio*); ICER – inkrementalny współczynnik koszty efektywność (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); MXN – peso meksykańskie

## 8.8. Produkty lecznicze refundowane w Polsce we wskazaniu: choroba Parkinsona

Dane dotyczące kosztów poszczególnych preparatów zaczerpnięto z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. [44]

Tabela 68.  
Refundowane w Polsce produkty lecznicze we wskazaniu leczenia choroby Parkinsona [44]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Dopłata pacjenta/ opakowanie [PLN]	Kwota refundacji NFZ/ opakowanie [PLN]
<b>Grupa limitowa: 167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - biperiden</b>							
Akineton, tabl., 2 mg	Biperideni hydrochloridum	50 tabl.	Choroba i zespół Parkinsona	30%	17,71	5,75	11,96
Akineton, tabl., 2 mg	Biperidenum (5 blist.po 10 szt.)	50 tabl.		30%	17,14	5,18	11,96
Akineton, tabl., 2 mg	Biperidenum	50 tabl.		30%	17,61	5,65	11,96
Akineton, tabl., 2 mg	Biperidenum	50 tabl.		30%	17,09	5,13	11,96
<b>Grupa limitowa: 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy</b>							
Madopar, kaps., 12,5+50 mg	Levodopum + Benserazidum	100 kaps.	Choroba i zespół Parkinsona, Dystonia wrażliwa na lewodopę inną niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny*	ryczałt	28,16	4,57	23,59
Madopar, kaps., 100+25 mg	Levodopum + Benserazidum	100 kaps.		ryczałt	53,59	3,20	50,39
Madopar, tabl., 50+200 mg	Levodopum + Benserazidum	100 tabl.		ryczałt	102,21	3,56	98,65
Madopar, kaps., 50+200 mg	Levodopum + Benserazidum	100 kaps.		ryczałt	102,21	3,56	98,65
Madopar, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 12,5+50 mg	Levodopum + Benserazidum	100 tabl.		ryczałt	28,16	4,57	23,59
Madopar, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 100+25 mg	Levodopum + Benserazidum	100 tabl.		ryczałt	53,59	3,20	50,39
Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	Levodopum + Benserazidum	100 kaps.		ryczałt	53,59	3,20	50,39
Nakom, tabl., 250+25 mg	Levodopum + Carbidopum	100 tabl. (10 blist.po 10 szt.)		ryczałt	68,51	4,44	64,07

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odplatności	Cena detaliczna/opakowanie [PLN]	Dopłata pacjenta/ opakowanie [PLN]	Kwota refundacji NFZ/ opakowanie [PLN]
Nakom Mite, tabl., 100+25 mg	Levodopum + Carbidopum	100 tabl.		ryczałt	51,09	3,2	47,89
Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	Levodopum + Carbidopum	100 szt.		ryczałt	95,10	3,56	91,54
<b>Grupa limitowa: 169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - amantadyna</b>							
Viregyt-K, kaps., 100 mg	Amantadinum	50 kaps.	Choroba i zespół Parkinsona	30%	20,28	6,08	14,20
<b>Grupa limitowa: 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agonści receptorów dopaminowych</b>							
Proronan, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	Piribedilum	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	Choroba i zespół Parkinsona	30%	29,36	8,81	20,55
Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	Ropinirolum	21 tabl.		30%	32,46	10,21	22,25
Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	Ropinirolum	28 tabl.		30%	42,47	12,80	29,67
Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	Ropinirolum	28 tabl.		30%	80,95	24,29	56,66
Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	Ropinirolum	28 tabl.		30%	154,47	46,34	108,13
ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	Ropinirolum	28 tabl.		30%	41,72	12,52	29,20
ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	Ropinirolum	28 tabl.		30%	79,48	23,84	55,64
ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	Ropinirolum	28 tabl.		30%	151,52	45,46	106,06
Aropilo, tabl. powł., 0,25 mg	Ropinirolum	210 tabl. (10 blist.po 21szt.)	Choroba i zespół Parkinsona	30%	43,67	15,86	27,81
Aropilo, tabl. powł., 0,5 mg	Ropinirolum	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)		30%	10,79	5,23	5,56
Aropilo, tabl. powł., 1 mg	Ropinirolum	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)		30%	17,71	6,59	11,12
Aropilo, tabl. powł., 2 mg	Ropinirolum	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)		30%	32,48	10,23	22,25
Aropilo, tabl. powł., 5 mg	Ropinirolum	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)		30%	77,91	23,37	54,54
Aropilo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	Ropinirolum	28 szt.		30%	42,38	12,71	29,67

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Dopłata pacjenta/ opakowanie [PLN]	Kwota refundacji NFZ/ opakowanie [PLN]
Aropilo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	Ropinirolum	28 szt.	Choroba i zespół Parkinsona	30%	80,85	24,26	56,59
Aropilo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	Ropinirolum	28 szt.		30%	151,21	45,36	105,85
Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	Ropinirolum	28 szt.		30%	32,65	9,80	22,85
Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	Ropinirolum	28 szt.		30%	71,54	21,46	50,08
Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	Ropinirolum	28 szt.		30%	135,64	40,69	94,95
Nironovo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	Ropinirolum	28 szt.		30%	42,47	12,80	29,67
Nironovo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	Ropinirolum	28 szt.		30%	80,98	24,29	56,69
Nironovo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	Ropinirolum	28 szt.		30%	154,51	46,35	108,16
Polipix SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	Ropinirolum	28 tabl.		30%	42,47	12,80	29,67
Polipix SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	Ropinirolum	28 tabl.		30%	80,98	24,29	56,69
Polipix SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	Ropinirolum	28 tabl.		30%	154,51	46,35	108,16
Raponer, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	Ropinirolum	28 tabl.		30%	33,59	10,08	23,51
Raponer, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	Ropinirolum	28 szt.		30%	79,48	23,84	55,64
Raponer, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	Ropinirolum	28 szt.		30%	151,52	45,46	106,06
Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	Ropinirolum	28 szt.	30%	42,47	12,80	29,67	

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Dopłata pacjenta/ opakowanie [PLN]	Kwota refundacji NFZ/ opakowanie [PLN]
Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	Ropinirolum	28 szt.	Choroba i zespół Parkinsona	30%	80,95	24,29	56,66
Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	Ropinirolum	28 szt.		30%	154,47	46,34	108,13
Requip, tabl. powl., 2 mg	Ropinirolum	21 tabl. (blist.)		30%	32,47	10,22	22,25
Requip, tabl. powl., 0,5 mg	Ropinirolum	21 tabl. (blist.)		30%	8,96	3,40	5,56
Requip, tabl. powl., 1 mg	Ropinirolum	21 tabl. (blist.)		30%	17,12	6,00	11,12
Requip, tabl. powl., 5 mg	Ropinirolum	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)		30%	76,17	22,85	53,32
Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	Ropinirolum	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)		30%	102,55	43,22	59,33
Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	Ropinirolum	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)		30%	197,63	78,97	118,66
Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	Ropinirolum	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)		30%	53,91	24,24	29,67
Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	Ropinirolum	28 tabl.		30%	42,42	12,75	29,67
Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	Ropinirolum	28 tabl.		30%	80,93	24,28	56,65
Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	Ropinirolum	28 tabl.		30%	154,43	46,33	108,10
Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	Ropinirolum	84 szt.		30%	118,03	35,41	82,62
Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	Ropinirolum	84 szt.		30%	226,36	67,91	158,45
Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	Ropinirolum	84 szt.		30%	440,21	132,06	308,15
Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	Ropinirolum	28 szt.	30%	42,47	12,80	29,67	
Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	Ropinirolum	28 szt.	30%	80,98	24,29	56,69	



Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Dopłata pacjenta/ opakowanie [PLN]	Kwota refundacji NFZ/ opakowanie [PLN]
Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	Ropinirolum	28 szt.	Choroba i zespół Parkinsona	30%	154,51	46,35	108,16
Grupa limitowa: 171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - selegilina							
Segan, tabl., 5 mg	Selegilinum	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	21,64	6,40	15,24
Selgres, tabl. powi., 5 mg	Selegilinum	50 tabl. (2 blist.po 25 szt.)		ryczałt	18,52	5,82	12,70
Grupa limitowa: 62.0, Leki ginekologiczne - inhibitory wydzielania prolaktyny - bromokryptyna							
Bromergon, tabl., 2,5 mg	Bromocriptinum	30 tabl.	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji**	ryczałt	19,19	3,20	15,99
Bromocorn, tabl., 2,5 mg	Bromocriptinum	30 tabl.		ryczałt	17,37	3,20	14,17

\* wskazanie pozarejestryjne objęte refundacją; \*\* zakres wskazań rejestrowanych obejmuje wskazanie „Choroba Parkinsona” [57, 58]

## 8.9. Skala nasilenia choroby Hoehn-Yahra [59]

<b>Stopień I</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• objawy choroby mają niewielkie nasilenie</li><li>• objawy choroby występują tylko po jednej stronie</li><li>• najczęściej występującym i najbardziej widocznym objawem jest drżenie</li><li>• objawy nie powodują niesprawności</li><li>• zmiana wyrazu twarzy, postawy i chodu chorego jest zauważalna dla bliskiego otoczenia chorego</li></ul>
<b>Stopień II</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• objawy choroby są wyraźne, ale nienasilone</li><li>• objawy choroby występują obustronnie</li><li>• ruchowa niesprawność chorego jest niewielka</li><li>• zaburzenia postawy i chodu stają się widoczne, ale są niewielkie.</li></ul>
<b>Stopień III</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• obustronne spowolnienie i ubóstwo ruchów jest znaczne</li><li>• pojawiają się zaburzenia równowagi w czasie stania i chodu</li><li>• ogólna niesprawność chorego jest wyraźna (średnio nasiloną)</li></ul>
<b>Stopień IV</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• objawy choroby są nasilone</li><li>• nasiloną sztywność i bradykinezja dominują w obrazie choroby</li><li>• drżenie może być mniej nasilone niż wcześniej</li><li>• chory może chodzić, ale w ograniczonym zakresie</li><li>• chory nie jest samowystarczalny, nie może żyć sam</li></ul>
<b>Stopień V</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• chory leży, nie może samodzielnie stać ani chodzić</li><li>• widoczne jest wyniszczenie</li><li>• niesprawność chorego jest zupełna</li><li>• chory wymaga stałej opieki</li></ul>

## 8.10. Lewodopa - średni koszt ważony udziałami opakowań preparatów zawierających lewodopę w łącznej refundacji tej substancji

W celu wyznaczenia kosztów terapii z udziałem lewodopy (z inhibitorem dekarboksylazy) w analizie posłużono się średnim kosztem za miligram lewodopy ważonym udziałami opakowań (na podstawie liczby mg/zrefundowane opakowania) preparatów zawierających lewodopę w łącznej refundacji tej substancji. Zastosowano przy tym najbardziej aktualne na 2014 rok dane o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków zawierających lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy z okresu styczeń-kwiecień 2014 roku. Źródło danych o liczbie zrefundowanych opakowań stanowił załącznik do Komunikatu DGL zamieszczony na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia [46]. Oszacowanie kosztu 1 miligrama lewodopy zarówno z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej płatników zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69.

Preparaty refundowane w ramach grupy limitowej: 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Substancja czynna	Dawka lewodopy/opakowanie [mg]	Koszt NFZ/mg [PLN]*	Cena detaliczna/ mg [PLN]*	Liczba zrefundowanych opakowań leku [46]	Liczba zrefundowanych mg leku	Udziały wg zrefundowanych mg leku
Madopar, kaps., 12,5+50 mg	Levodopum + Benserazidum	5 000	0,0056	0,0047	56 999	284 997 000	8,0%
Madopar, kaps., 100+25 mg		10 000	0,0054	0,0050	79 823	798 228 000	22,5%
Madopar, tabl., 50+200 mg		20 000	0,0051	0,0049	17 155	343 100 000	9,7%
Madopar, kaps., 50+200 mg		20 000	0,0051	0,0049	29 311	586 220 000	16,5%
Madopar, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 12,5+50 mg	Levodopum + Benserazidum	5 000	0,0056	0,0047	10 006	50 030 000	1,4%
Madopar, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 100+25 mg		10 000	0,0054	0,0050	16 245	162 450 000	4,6%
Madopar HBS, kaps., 100+25 mg		7 500**	0,0071	0,0067	116 506	873 793 500	24,6%
Nakom, tabl., 250+25 mg	Levodopum + Carbidopum	25 000	0,0027	0,0026	6 299	157 475 000	4,4%
Nakom Mite, tabl., 100+25 mg		10 000	0,0051	0,0048	5 985	59 850 000	1,7%
Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg		15 000**	0,0063	0,0061	15 361	230 410 500	6,5%
<b>Średnia wazonowa udziałami cena 1 mg lewodopy</b>		-	<b>0,0053</b>	<b>0,0057</b>	-	-	-

\* podano jako wartości zaokrąglone do 4 miejsc po przecinku, natomiast w oszacowaniach przyjęto wartości niezaokrąglone; \*\* zgodnie z [60] dawka 133 mg lewodopy w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu jest równoważna 100 mg lewodopy o natychmiastowym uwalnianiu, przelicznik na dawkę równoważną lewodopie wynosi x0,75 dawki leku o zmodyfikowanym uwalnianiu

### 8.1.1. Równoważnik dawki lewodopy (LDE)

Tabela 70.  
Oszacowanie średniego kosztu 1 mg LDE

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	LDE / przelicznik [60]	Liczba mg /opak.	Liczba mg LDE/opak. (uwzgl. przelicznik)	Cena detaliczna za mg LDE [PLN]	Kwota refundacji NFZ za mg LDE [PLN]	Liczba zrefundowanych opakowań leku [46]	Liczba zrefundowanych mg leku	Udziały wg zrefundowanych mg leku
Substancja czynna: Levodopum + Benserazidum oraz Levodopum + Carbidopum									
Madopar, kaps., 12,5+50 mg	100 kaps.		5 000	5 000	0,0056	0,0047	56 999	284 997 000	7,0%
Madopar, kaps., 100+25 mg	100 kaps.		10 000	10 000	0,0054	0,0050	79 823	798 228 000	19,7%
Madopar, tabl., 50+200 mg	100 tabl.		20 000	20 000	0,0051	0,0049	17 155	343 100 000	8,5%
Madopar, kaps., 50+200 mg	100 kaps.	100 / x 1	20 000	20 000	0,0051	0,0049	29 311	586 220 000	14,5%
Madopar, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 12,5+50 mg	100 tabl.		5 000	5 000	0,0056	0,0047	10 006	50 030 000	1,2%
Madopar, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 100+25 mg	100 tabl.		10 000	10 000	0,0054	0,0050	16 245	162 450 000	4,0%
Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	100 kaps.	133 / x0,75	10 000	7 500	0,0071	0,0067	116 506	873 793 500	21,6%
Nakom, tabl., 250+25 mg	100 tabl. (10 blist. po 10 szt.)	100 / x 1	25 000	25 000	0,0027	0,0026	6 299	157 475 000	3,9%
Nakom Mite, tabl., 100+25 mg	100 tabl.		10 000	10 000	0,0051	0,0048	5 985	59 850 000	1,5%
Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	100 szt.	133 / x0,75	20 000	15 000	0,0063	0,0061	15 361	230 410 500	5,7%
Substancja czynna: Amantadynium									
Viiregylt-K, kaps., 100 mg	50 kaps.	100 / x 1	5 000	5 000	0,0041	0,0028	16 473	82 365 000	2,0%
Substancja czynna: Piribedilium									
Pronoran, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	100 / x 1	1 500	1 500	0,0196	0,0137	30 520	45 780 000	1,1%

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	LDE / przelicznik [60]	Liczba mg /opak.	Liczba mg LDE/opak. (uwzgl. przelicznik)	Cena detaliczna za mg LDE [PLN]	Kwota refundacji NFZ za mg LDE [PLN]	Liczba zrefundowanych opakowań leku [46]	Liczba zrefundowanych mg leku	Udziały wg zrefundowanych mg leku
<b>Substancja czynna: Ropinirolum</b>									
Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	21 tabl.		48	840	0,0386	0,0265	0	0	0,0%
Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.		56	1 120	0,0379	0,0265	0	0	0,0%
Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.		112	2 240	0,0361	0,0253	0	0	0,0%
Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.		224	4 480	0,0345	0,0241	0	0	0,0%
ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.		56	1 120	0,0373	0,0261	13	14 560	0,0%
ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.		112	2 240	0,0355	0,0248	26	58 240	0,0%
ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.		224	4 480	0,0338	0,0237	3	13 440	0,0%
Aropilo, tabl. powł., 0,25 mg	210 tabl. (10 blist.po 21szt.)	5 / x20	52,5	1 050	0,0416	0,0265	902	947 100	0,0%
Aropilo, tabl. powł., 0,5 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)		10,5	210	0,0514	0,0265	3 304	693 840	0,0%
Aropilo, tabl. powł., 1 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)		21	420	0,0422	0,0265	5 645	2 370 900	0,1%
Aropilo, tabl. powł., 2 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)		42	840	0,0387	0,0265	5 974	5 018 280	0,1%
Aropilo, tabl. powł., 5 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)		105	2 100	0,0371	0,0260	1 223	2 568 300	0,1%
Aropilo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.		56	1 120	0,0378	0,0265	3 183	3 564 960	0,1%
Aropilo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.		112	2 240	0,0361	0,0253	2 652	5 940 480	0,1%

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	LDE / przelicznik [60]	Liczba mg /opak.	Liczba mg LDE/opak. (uwzgl. przelicznik)	Cena detaliczna za mg LDE [PLN]	Kwota refundacji NFZ za mg LDE [PLN]	Liczba zrefundowanych opakowań leku [46]	Liczba zrefundowanych mg leku	Udziały wg zrefundowanych mg leku
Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5 / x20	224	4 480	0,0338	0,0236	1 162	5 205 760	0,1%
Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.		56	1 120	0,0292	0,0204	0	0	0,0%
Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.		112	2 240	0,0319	0,0224	0	0	0,0%
Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.		224	4 480	0,0303	0,0212	0	0	0,0%
Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.		56	1 120	0,0379	0,0265	6 625	7 420 000	0,2%
Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.		112	2 240	0,0362	0,0253	6 014	13 471 360	0,3%
Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.		224	4 480	0,0345	0,0241	4 060	18 188 800	0,4%
Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.		56	1 120	0,0379	0,0265	1 537	1 721 440	0,0%
Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.		112	2 240	0,0362	0,0253	820	1 836 800	0,0%
Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.		224	4 480	0,0345	0,0241	367	1 644 160	0,0%
Raponer, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.		56	1 120	0,0300	0,0210	1 016	1 137 920	0,0%
Raponer, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.		112	2 240	0,0355	0,0248	778	1 742 720	0,0%
Raponer, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.		224	4 480	0,0338	0,0237	323	1 447 040	0,0%
Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.		56	1 120	0,0379	0,0265	1 460	1 635 200	0,0%
Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.		112	2 240	0,0361	0,0253	1 525	3 416 000	0,1%
Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.		224	4 480	0,0345	0,0241	762	3 413 760	0,1%
Requip, tabl. powł., 2 mg	21 tabl. (blist.)		42	840	0,0387	0,0265	1 995	1 675 800	0,0%
Requip, tabl. powł., 0,5 mg	21 tabl. (blist.)		10,5	210	0,0427	0,0265	1 287	270 270	0,0%

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	LDE / przelicznik [60]	Liczba mg /opak.	Liczba mg LDE/opak. (uwzgl. przelicznik)	Cena detaliczna za mg LDE [PLN]	Kwota refundacji NFZ za mg LDE [PLN]	Liczba zrefundowanych opakowań leku [46]	Liczba zrefundowanych mg leku	Udziały wg zrefundowanych mg leku
Requip, tabl. powl., 1 mg	21 tabl. (blist.)	5 / x20	21	420	0,0408	0,0265	2 361	991 620	0,0%
Requip, tabl. powl., 5 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)		105	2 100	0,0363	0,0254	314	659 400	0,0%
Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)		112	2 240	0,0458	0,0265	8 056	18 045 440	0,4%
Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)		224	4 480	0,0441	0,0265	5 095	22 825 600	0,6%
Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)		56	1 120	0,0481	0,0265	7 045	7 890 400	0,2%
Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.		56	1 120	0,0379	0,0265	8 762	9 813 440	0,2%
Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.		112	2 240	0,0361	0,0253	9 630	21 571 200	0,5%
Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.		224	4 480	0,0345	0,0241	7 106	31 834 880	0,8%
Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	84 szt.		168	3 360	0,0351	0,0246	1 027	3 450 720	0,1%
Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	84 szt.		336	6 720	0,0337	0,0236	1 226	8 238 720	0,2%
Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	84 szt.	672	13 440	0,0328	0,0229	1 159	15 576 960	0,4%	
Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	56	1 120	0,0379	0,0265	2 287	2 561 440	0,1%	
Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	112	2 240	0,0362	0,0253	1 706	3 821 440	0,1%	
Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	224	4 480	0,0345	0,0241	687	3 077 760	0,1%	

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	LDE / przelicznik [60]	Liczba mg /opak.	Liczba mg LDE/opak. (uwzgl. przelicznik)	Cena detaliczna za mg LDE [PLN]	Kwota refundacji NFZ za mg LDE [PLN]	Liczba zrefundowanych opakowań leku [46]	Liczba zrefundowanych mg leku	Udziały wg zrefundowanych mg leku
Substancja czynna: Selegilinum									
Segan, tabl., 5 mg	60 tabl. (3 blist. po 20 szt.)		300	3 000	0,0072	0,0051	21 866	65 598 000	1,6%
Selgres, tabl. powl., 5 mg	50 tabl. (2 blist. po 25 szt.)	10 / x10	250	2 500	0,0074	0,0051	5 607	14 017 500	0,3%
Substancja czynna: Bromocriptinum									
Bromergon, tabl., 2,5 mg	30 tabl.		75	750	0,0256	0,0213	68 323	51 242 250	1,3%
Bromocorn, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	10 / x10	75	750	0,0232	0,0189	4 798	3 598 500	0,1%
Średnia ważona udziałami cena 1 mg LDE					<b>0,0068</b>	<b>0,0080</b>	-	-	-

\* w oszacowaniach uwzględniono refundowane leki dopaminergiczne; LDE – równoważnik dawki lewodopy, taki sam efekt przeciwparkinsonowy jak 100 mg lewodopy

### 8.1.2. Domperidon - dane sprzedażowe IMS Health

Cenę 1 mg substancji czynnej domperidon oszacowano uwzględniając cenę producenta leku wyrażoną w Euro (€), średni roczny kurs € w 2014 roku, naliczając podatek od towarów i usług VAT (8 %) oraz marżę: hurtową i apteczną. W kalkulacjach poszczególnych cen (cena producenta, cena producenta + VAT, cena hurtowa i detaliczna) zastosowano zaokrąglenie do dwóch miejsc po przecinku, cenę jednostkową za 1 mg leku przedstawiono dla czterech miejsc po przecinku, natomiast w kalkulacjach uwzględniono niezaokrąglony maksymalny koszt jednostkowy. Szczegółowe oszacowania zamieszczono w poniższej tabeli.



Tabela 71.

Preparat Oropiridys - ceny w 2013 roku w krajach o PKB per capita zbliżonym do Polski (Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa) oraz z obszaru Europy Środkowo-Wschodniej (Rumunia)

Kraj	Nazwa, postać, dawka leku i zawartość opakowania	Dawka leku/opakowanie [mg]	Średnia cena producenta [C]	Średni kurs C w 2014 r. [PLN]**	Średnia cena producenta [PLN]	Cena producenta + podatek VAT [PLN]	Marża hurtowa <sup>^</sup>	Cena hurtowa [PLN]	Marża detaliczna <sup>^</sup>	Cena detaliczna [PLN]	Cena za 1 mg leku [PLN]
Estonia	Oropiridys, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 30 tab.	300	█		█	█		█		█	█
Grecja		300	█		█	█		█		█	█
Litwa		300	█	4,1756	█	█	10%	█	30,3%	█	█
Łotwa		300	█		█	█		█		█	█
Rumunia		300	█		█	█		█		█	█

\* średnia z cen określonych dla okresów kwartalnych (wzięto pod uwagę kwartały, dla których ceny były dostępne); \*\* średni kurs € z okresu styczeń-czerwiec, oszacowany na podstawie [61]; <sup>^</sup> przyjęto dwukrotność marży hurtowej naliczanej dla leków refundowanych; <sup>^</sup> marża apteczna dla leków pełnopłatnych wydawanych na receptę, naliczana od ceny detalicznej, na podstawie [49]

### 8.13. Opieka specjalistyczna – opinia ekspertów medycznych

**Tabela 72.**  
Monitorowanie pacjentów w ramach opieki specjalistycznej

Parametr	[Redacted]		[Redacted]	
	APO-PEN	OTD	APO-PEN	OTD
Liczba porad/rok	■	■	[Redacted]	[Redacted]
Badania laboratoryjne oraz częstość ich wykonywania	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I

W celu wyceny świadczeń specjalistycznych przyporządkowano procedury z listy W1 (Lista podstawowa) wskazanej w załączniku nr 7 do zarządzenia nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. odpowiadające procedurom wskazanym przez ekspertów medycznych. Niezależnie od przyjętego schematu badań laboratoryjnych [Redacted], rozliczenia tych procedur odbywać się będzie w ramach świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, przy którym konieczne jest wykazanie co najmniej 3 procedur z listy procedur W1 [51].

**Tabela 73.**  
Procedury medyczne diagnostyczne – przyporządkowanie świadczenia specjalistycznego

Parametr	[Redacted]		[Redacted]	
	APO-PEN	OTD	APO-PEN	OTD
Badania laboratoryjna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I

Parametr	[REDACTED]		[REDACTED]	
	APO-PEN	OTD	APO-PEN	OTD
[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]
Kryterium kwalifikacji do odpowiedniego świadczenia zgodnie z [51]	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1	-
Nazwa świadczenia wg [51]	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	-

\*u kobiet w wieku rozrodczym (nie wpływa na wycenę świadczenia)

Świadczenia specjalistyczne, podczas których nie wykonywane są dodatkowe diagnostyczne procedury medyczne rozliczono w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, zgodnie z definicją świadczenia zawartą w Zarządzeniu nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 roku [54]. Poniższa tabela zestawia średnią liczbę świadczeń W11 oraz W12 wykonywaną u pacjentów stosujących leczenie apomorfina i wyłącznie optymalną terapią doustną. Z uwagi na większą częstość badań laboratoryjnych związanych z wprowadzeniem leczenia apomorfina liczbę świadczeń specjalistycznych podano osobno dla 1 roku terapii oraz dla lat kolejnych (patrz Tabela 74).

**Tabela 74.**  
**Monitorowanie stanu pacjenta - częstość świadczeń specjalistycznych**

Parametr		Średnia*		[REDACTED]		[REDACTED]	
		APO-PEN	OTD	APO-PEN	OTD	APO-PEN	OTD
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	1 rok	■	■	■	■	■	■
	Kolejne lata	■	■	■	■	■	■
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	1 rok	■	■	■	■	■	■
	Kolejne lata	■	■	■	■	■	■

\*uśredniona wartość z odpowiedzi uzyskanych od ekspertów medycznych [REDACTED]

## 8.14. Badania diagnostyczne kosztochłonne

Tabela 75.

Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) - wybrane świadczenia kosztochłonne: tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT), tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny

Zakresy ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych	Wykaz świadczeń w ramach zakresu	Wartość punktowa świadczenia	Uśredniona wartość punktowa w ramach zakresu
Badania medycyny nuklearnej	tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT) - nie obejmuje radioizotopowego badania perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT)	37	-
Badania tomografii komputerowej (TK)	TK: badanie głowy bez środka kontrastowego	18	44
	TK: badanie głowy ze środkiem kontrastowym	25	
	TK: badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym	30	
	TK: badanie innej okolicy anatomicznej <sup>1)</sup> bez środka kontrastowego	30	
	TK: badanie innej okolicy anatomicznej <sup>1)</sup> ze środkiem kontrastowym	40	
	TK: innej okolicy anatomicznej <sup>1)</sup> bez i ze środkiem kontrastowym	45	
	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych <sup>1)</sup> bez środka kontrastowego	45	
	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych <sup>1)</sup> ze środkiem kontrastowym	60	
	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych <sup>1)</sup> bez i ze środkiem kontrastowym	65	
	TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt.wieńcowych)	55	
	TK: angiografia tt. wieńcowych u pacjentów po zabiegach koronaroplastyki lub wszczępieniu by-passów	55	
	TK: wirtualna kolonoskopia u pacjentów, u których warunki anatomiczne uniemożliwiają wykonanie kolonoskopii tradycyjnej	47	
	TK głowy bez środka kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze środkiem kontrastowym	35	
	TK innej okolicy anatomicznej bez środka kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze środkiem kontrastowym	50	
badanie kardiologiczne TK (obejmuje badanie morfologii i czynności mięśnia sercowego - także z podaniem środka kontrastowego)	55		
Badania rezonansu magnetycznego (RM)	MR: badanie głowy bez środka kontrastowego	45	72
	MR: badanie innej okolicy anatomicznej <sup>1)</sup> bez środka kontrastowego	55	
	angiografia MR bez środka kontrastowego	55	
	MR: badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym	60	
	MR: badanie innej okolicy anatomicznej <sup>1)</sup> bez i ze środkiem kontrastowym	70	
	MR: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez środka kontrastowego	65	
	MR: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez i ze środkiem kontrastowym	80	
	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych <sup>1)</sup> innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez środka kontrastowego	85	

Zakresy ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych	Wykaz świadczeń w ramach zakresu	Wartość punktowa świadczenia	Uśredniona wartość punktowa w ramach zakresu
	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych <sup>1)</sup> innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze środkiem kontrastowym	100	
	angiografia ze środkiem kontrastowym - MR <sup>4)</sup>	75	
	badanie bez środka kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze środkiem kontrastowym - MR	75	
	badanie czynnościowe mózgu - MR	75	
	spektroskopia - MR	75	
	MR serca - badanie czynnościowe i morfologiczne - bez środka kontrastowego lub bez środka kontrastowego i ze środkiem kontrastowym	90	

<sup>1)</sup> okolice anatomiczne stanowią: głowa, szyja, klatka piersiowa, jama brzuszna, miednica, kręgosłup z podziałem na okolice anatomiczne (szyjny, piersiowy, lędźwiowy), kończyna górna z podziałem na okolice anatomiczne, kończyna dolna z podziałem na okolice anatomiczne; <sup>4)</sup> obejmuje również badanie wymienione w rozporządzeniu AOS w zał. 2 IX lp.66.

## 8.15. Analiza wrażliwości – dodatkowe założenia

### 8.15.1. Dawka apomorfiny – wszystkie badania włączone do analizy klinicznej [10]

Kalkulację średniej dziennej dawki produktu leczniczego APO-go PEN® w oparciu o wszystkie badania włączone do analizy efektywności klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 76.**  
Kalkulacja średniej dziennej dawki produktu leczniczego APO-go PEN®

Parametr	N	Dzienna dawka [mg]	Średnia ważona dawka dzienna [mg]
Hughes 1993 [12]*	49	15,1	12,4
Frankel 1990 [13]	30	10,2	
Pietz 1998 [22]	24	9,1	

\*oszacowano na podstawie danych z wstępnej stabilizacji terapii apomorfina, po 1 roku stosowania apomorfiny oraz na zakończenie leczenia

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie rocznego kosztu stosowania apomorfiny przy założeniu alternatywnego dawkowania leku w perspektywie NFZ oraz wspólnej, bez oraz przy uwzględnieniu mechanizmu dzielenia ryzyka.

**Tabela 77.**  
Roczny koszt produktu leczniczego APO-go PEN® przy założeniu alternatywnego dawkowania leku [PLN]

	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cena za 1 mg substancji czynnej	■	■	■	■

	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Dzienna dawka leku	12,4 mg			
Dzienny koszt	■	■	■	■
Roczny koszt***	■	■	■	■

\*zobacz Tabela 12; str. 29; \*\* zobacz Tabela 16; str 31; \*\*\*oszacowano przy założeniu średnio 365 dni w roku

### 8.15.2. Dawka apomorfiny – na podstawie zużycia pełnych wstrzykiwaczy [1]

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego APO-go PEN® [1] wstrzykiwacz należy usunąć najpóźniej 48 godzin od pierwszego zastosowania, dlatego przyjęto wykorzystanie jednego wstrzykiwacza o pojemności 3 ml, zawierającego 30 mg substancji czynnej w ciągu dwóch dni. Poniżej zamieszczono kalkulacje rocznego kosztu stosowania apomorfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych, przy założeniu zużycia 1 wstrzykiwacza w ciągu 48 godzin.

**Tabela 78.**  
**Roczny koszt produktu leczniczego APO-go PEN® przy założeniu kosztów za zużyte opakowanie leku [PLN]**

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cena za 1 opakowania	■	■	■	■
Zużycie [liczba opakowań]	36,5 (=365/2/5)			
Roczny koszt	■	■	■	■

## 9. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów stosujących apomorfine w postaci przerywanych bolusów .....	21
Tabela 2. Czas stanów off w ciągu fazy czuwania* (wartość średnia).....	22
Tabela 3. Średni ważony liczebnością próby czas trwania stanów off przed oraz w trakcie leczenia apomorfina .....	23
Tabela 4. Czas stanów off w ciągu fazy czuwania* - badanie Hughes 1993 [12] .....	23
Tabela 5. Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach off – wyjściowo oraz po zastosowaniu leczenia apomorfina w postaci przerywanych bolusów podskórnych.....	24
Tabela 6. Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach modelu – wyjściowo, optymalne przeciwparkinsonowe leczenie doustne.....	24
Tabela 7. Odsetki przerw z randomizowanych badań klinicznych podczas ustalania dawki progowej apomorfiny w postaci przerywanych bolusów.....	24
Tabela 8. Przerwanie terapii apomorfina po ustabilizowaniu leczenia .....	25
Tabela 9. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu APO-go PEN® .....	26
Tabela 10. Wyznaczenie ceny detalicznej brutto, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego APO-go-PEN® .....	27
Tabela 11. Kwota refundacji i dopłata pacjenta za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego APO-go PEN® [PLN] .....	28
Tabela 12. Koszt produktu leczniczego APO-go PEN® w przeliczeniu na DDD i 1 miligram substancji czynnej.....	29
Tabela 13. Kalkulacja średniej dziennej dawki produktu leczniczego APO-go PEN®.....	29
Tabela 14. Dzienny oraz roczny koszt produktu leczniczego APO-go PEN® .....	29
.....	.....
.....	.....
.....	.....
Tabela 17. Charakterystyka grupy JGP: A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN.....	31
Tabela 18. Charakterystyka wyrobów medycznych - igły do piór insulinowych .....	32
Tabela 19. Średnie koszty jednostkowe igieł do piór insulinowych.....	32
Tabela 20. Średni dzienny oraz roczny (na cykl) koszt podania apomorfiny .....	33
Tabela 21. Koszt jednostkowy lewodopy* .....	34
Tabela 22. Zmiana dziennej dawki lewodopy po zastosowaniu leczenia apomorfina we wstrzyknięciach podskórnych .....	34
Tabela 23. Roczny koszt lewodopy w ramieniu interwencji i komparatora .....	35
Tabela 24. Koszt jednostkowy domperidonu.....	36
Tabela 25. Średnie zużycie domperidonu po stabilizacji leczenia apomorfina.....	37
Tabela 26. Średnie zużycie domperidonu w kolejnych cyklach modelu .....	37
Tabela 27. Łączny koszt domperidonu w kolejnych cyklach modelu .....	38
Tabela 28. Częstość wizyt związanych z monitorowaniem pacjentów w ramach opieki specjalistycznej (na podstawie opinii ekspertów medycznych*) .....	38

Tabela 29. Wartość punktowa porady specjalistycznej udzielonej pacjentowi w poradni neurologicznej .....	39
Tabela 30. Koszt opieki specjalistycznej związanej z monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów z chorobą Parkinsona .....	39
Tabela 31. Charakterystyka grupy JGP: A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN.....	41
Tabela 32. Koszt hospitalizacji osób z chorobą Parkinsona w rozważanych stanach zależnych od czasu trwania stanu <i>off</i> oraz zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra .....	41
Tabela 33. Wartość punktowa oraz koszt porady specjalistycznej udzielonej pacjentowi w poradni neurologicznej .....	42
Tabela 34. Koszt świadczeń specjalistycznych u osób z chorobą Parkinsona w rozważanych stanach zależnych od czasu trwania stanu <i>off</i> oraz zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra .....	42
Tabela 35. Koszty jednostkowe badań diagnostycznych .....	43
Tabela 36. Koszt roczny badań RM, TK oraz SPECT .....	43
Tabela 37. Łączne koszty leczenia choroby Parkinsona w zależności od stanu zaawansowania choroby (koszty bezpośrednie medyczne) [PLN] .....	44
Tabela 38. Prognoza średnich rocznych kosztów terapii chorych znajdujących się w stanie H&Y 2 .....	47
Tabela 39. Zestawienie łącznych kosztów leczenia choroby Parkinsona w podziale na rozważane stany chorobowe (koszty bezpośrednie medyczne) [PLN].....	47
Tabela 40. Zestawienie kosztów ogólnych ChP - analiza wrażliwości [PLN] .....	48
Tabela 41. Prawdopodobieństwo progresji choroby oraz zgonu .....	49
Tabela 42. Użyteczności stanów zdrowia w chorobie Parkinsona wg kwestionariusza EQ-5D (badanie Lowin 2011 [14]).....	50
Tabela 43. Użyteczności stanów zdrowia w chorobie Parkinsona według skali analogowej i metody loterii (badanie Palmer 2000 [29]).....	51
Tabela 44. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej .....	51
Tabela 45. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie wrażliwości.....	52
Tabela 46. Zestawienie parametrów wejściowych modelu .....	53
Tabela 47. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania APO-PEN/OTD vs OTD .....	57
Tabela 48. Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ .....	59
Tabela 49. Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ+pacjent .....	59
Tabela 50. Wyniki prostej analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	60
Tabela 51. Wyniki prostej analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	65
Tabela 52. Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ - horyzont badań klinicznych .....	70
Tabela 53. Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ+pacjent - 4-letni horyzont czasowy .....	71
Tabela 54. Charakterystyka dodatkowych badań obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej .....	81
Tabela 55. Kryteria selekcji pacjentów do dodatkowych badań obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej .....	83
Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa prób dodatkowych badań obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej.....	83
Tabela 57. Charakterystyka interwencji stosowanych w dodatkowych badaniach obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej.....	84



Tabela 58. Sposób oceny wyników leczenia w dodatkowych badaniach obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej.....	86
Tabela 59. Charakterystyka analiz ekonomicznych <i>Lowin 2011</i> [14] oraz <i>Davey 2001</i> [15].....	88
Tabela 60. Charakterystyka przekrojowego badania obserwacyjnego <i>Findley 2011</i> [35].....	89
Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed .....	91
Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane .....	92
Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazie CRD .....	93
Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry .....	93
Tabela 65. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 28.07.2014 r.) .....	95
Tabela 66. Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry - utility weight (data wyszukiwania 28.07.2014.) .....	96
Tabela 67. Analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania apomorfiny w postaci podskórnego wlewy ciągłego w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk <i>on-off</i> ) u pacjentów z chorobą Parkinsona .....	98
Tabela 68. Refundowane w Polsce produkty lecznicze we wskazaniu leczenia choroby Parkinsona [44] .....	101
Tabela 69. Preparaty refundowane w ramach grupy limitowej: 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy.....	107
Tabela 70. Oszacowanie średniego kosztu 1 mg LDE .....	108
Tabela 71. Preparat <i>Oroperidys</i> - ceny w 2013 roku w krajach o <i>PKB per capita</i> zbliżonym do <i>PKB per capita</i> dla Polski (Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa) oraz z obszaru Europy Środkowo-Wschodniej (Rumunia) .....	113
Tabela 72. Monitorowanie pacjentów w ramach opieki specjalistycznej.....	114
Tabela 73. Procedury medyczne diagnostyczne – przyporządkowanie świadczenia specjalistycznego .....	114
Tabela 74. Monitorowanie stanu pacjenta - częstość świadczeń specjalistycznych .....	115
Tabela 75. Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) - wybrane świadczenia kosztochłonne: tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT), tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny .....	116
Tabela 76. Kalkulacja średniej dziennej dawki produktu leczniczego APO-go PEN®.....	117
Tabela 77. Roczny koszt produktu leczniczego APO-go PEN® przy założeniu alternatywnego dawkowania leku [PLN].....	117
Tabela 78. Roczny koszt produktu leczniczego APO-go PEN® przy założeniu kosztów za zużyte opakowanie leku [PLN].....	118

## 10. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. OFF I: prognoza kosztów dla 2. stopnia zaawansowania ChP w skali H&Y .....	45
Wykres 2. OFF II: prognoza kosztów dla 2. stopnia zaawansowania ChP w skali H&Y .....	45
Wykres 3. OFF III: prognoza kosztów dla 2. stopnia zaawansowania ChP w skali H&Y .....	46
Wykres 4. OFF IV: prognoza kosztów dla 2. stopnia zaawansowania ChP w skali H&Y .....	46
Wykres 5. Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa NFZ), bez uwzględnienia RSS .....	64
Wykres 6. Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa wspólna), bez uwzględnienia RSS .....	65
Wykres 7. Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa NFZ), z uwzględnieniem RSS .....	69
Wykres 8. Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa wspólna), z uwzględnieniem RSS .....	70
Wykres 9. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne...	94
Wykres 10. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności stanów zdrowia.....	97

## 11. SPIS RYSUNKÓW

<b>Rysunek 1. Schemat modelu Markowa zastosowany w analizie koszty-użyteczność apomorfiny w postaci przerywanych bolusów (APO-go PEN®).....</b>	<b>19</b>
---	-----------

## 12. PIŚMIENICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego APO-go PEN, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań (dokument dostarczony przez zleceniodawcę przeprowadzenia analizy firmę STADA Sp. z o.o.)
2. Europejska Agencja Leków. EU/3/06/349. Apomorphine hydrochloride (inhalation use). Orphan designation.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human\\_orphan\\_000588.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000588.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b) (dostęp 2014-05-16)
3. Europejska Agencja Leków. Report on the first 3-year mandate of the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). April 2000 – April 2003  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500089645&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500089645&mid=WC0b01ac058009a3dc) (dostęp 2014-05-15)
4. U.S. Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals. Apomorphine HCl (Apokyn)  
[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/OOPD\\_Results\\_2.cfm?Index\\_Number=057591](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/OOPD_Results_2.cfm?Index_Number=057591) (dostęp 2013-11-04)
5. Instytut Arcana. [redacted]. *Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego APO-go PEN (apomorfina, roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych*. Kraków 2014.
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
7. 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 późn. zm.)
8. 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.
9. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011, Monitor Polski, Rok 2013, poz. 880.
10. Instytut Arcana. [redacted]. *APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona*. Kraków 2014.
11. Charakterystyka produktu leczniczego APO-go PFS, 5 mg/ml, roztwór do infuzji (dokument dostarczony przez zleceniodawcę przeprowadzenia analizy firmę STADA Sp. z o.o.)
12. Hughes A.J., Bishop S., Kleedorfer B., et al. *Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years*. *Mov Disord*. 1993 Apr;8(2):165-70.
13. Frankel J.P., Lees A.J., Kempster P.A., Stern G.M. *Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 Feb;53:96-101
14. Lowin J., Bergman A., Chaudhuri K.R., et al. *A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's disease in the UK*. *J Med Econ*. 2011;14(5):584-93
15. Davey P., Rajan N., Lees M., Aristides M. *Cost-effectiveness of pergolide compared to bromocriptine in the treatment of Parkinson's disease: a decision-analytic model*. *Value Health*. 2001 Jul-Aug;4(4):308-15.
16. Dewey R., Hutton T., LeWitt P., Factor S. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneous injected apomorphine for Parkinsonian off-state events*. *Arch Neurol* 2001 58:1385-1392.
17. Pfeiffer R.F., Gutmann L., Hull Jr K., Bottini P.B., Sherry J.H., *The APO302 Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease*. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007; 13:93-100.
18. Østergaard L., Werdelin L., Odin P., et al. *Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Jun;58(6):681-7.

19. van Laar T., Jansen E.N.H., Essink A.W.G., et al. *A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in „off“-period in Parkinson’s disease.* Clinical Neurology and Neurosurgery 1993; 95; 231-235.
20. Rascol O., Azulay J.P., Blin O., Bonnet A.M., et al. *Orodispersible sublingual piribedil to abort OFF episodes: a single dose placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over study.* Mov Disord 2010; 25(3): 368-376.
21. Hattori N., Nomoto M. *Sustained efficacy of apomorphine in Japanese patients with advanced Parkinson’s disease.* Parkinsonism and Related Disorders (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.04.008>
22. Pietz K., Hagell P., Odin P. *Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson’s disease: a long term follow up.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998 Nov; 709-716.
23. Steiger M.J., Quinn N.P., Marsden C.D. *The clinical use of apomorphine in Parkinson’s disease.* J Neurol 1992 Aug; 389-393.
24. Trosch R.M., Silver D., Bottini P.B. *Intermittent subcutaneous apomorphine therapy for ‘off’ episodes in Parkinson’s disease: a 6-month open-label study.* CNS Drugs 2008; 22(6): 519-527.
25. Informator o Lekach (Leki w Polsce) zamieszczony na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia, [<http://bil.aptek.pl/servlet/leki/serach>] (dostęp 2014-05-20)
26. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N04BC07](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N04BC07) (dostęp 2014-05-13)
27. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. Dz.U. 2013 poz. 1074.
28. Orlewska E. Podstawy farmakoekonomiki. Warszawa, 1999.
29. Palmer C.S., Schmier J.K., Snyder E., Scott B. *Patient preferences and utilities for ‘off-time’ outcomes in the treatment of Parkinson’s disease.* Qual Life Res. 2000; 9(7): 819-27.
30. Valdeoriola F., Puig-Junoy J., Puig-Peiró R. *Workgroup of the SCOPE study. Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson’s disease: SCOPE study.* J Med Econ. 2013; 16(2): 191-201.
31. Walter E., Mercsanits D. *Cost effectiveness of Apomorphine infusion in the treatment of advanced Parkinson Disease in the UK.* 16th EFNS Congress of the European Federation of Neurological Societies, 8th-11th September 2012, Sweden. (poster)
32. Walter E., Said M. *Cost effectiveness of Apomorphine in the treatment of advanced Parkinson Disease in the UK and Germany: Results from a multicounty decision analytic model.* ISPOR 16th Annual European Congress, 2nd-6th November 2013, The Convention Centre Dublin, Dublin. (poster)
33. Walter E. *A cost-effectiveness-analysis of apomorphine infusion in the treatment of advanced Parkinson’s disease in the UK, Germany and Mexico* (abstract). Movement Disorders 2014; 29 Suppl 1 :469
34. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
35. Findley L.J., Wood E., Lowin J., et al. *The economic burden of advanced Parkinson’s disease: an analysis of a UK patient dataset.* J Med Econ. 2011; 14(1): 130-9.
36. Zarządzenie Nr 69/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna.
37. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
38. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. (Załącznik nr 1 część b - Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK))
39. [[http://www.doz.pl/apteka/p67002-Insupen\\_igly\\_do\\_wstrzykniec\\_insulinowych\\_29G\\_x\\_12mm\\_100\\_szt](http://www.doz.pl/apteka/p67002-Insupen_igly_do_wstrzykniec_insulinowych_29G_x_12mm_100_szt)] (dostęp 2014-02-25)
40. [[http://diabetyk24.pl/igly-do-penow,-strzykawki-igly-do-penow-igly-do-penow-insupen-29g-0,33mm-x-12mm-100-sztuk-o\\_i\\_170\\_194.html](http://diabetyk24.pl/igly-do-penow,-strzykawki-igly-do-penow-igly-do-penow-insupen-29g-0,33mm-x-12mm-100-sztuk-o_i_170_194.html)] (dostęp 2014-02-25)
41. [<http://sklepik.pl/pl/p/Igly-do-penow%2C-INSUPEN-29G-0%2C33mm-x-12mm%2C-100szt./19>] (dostęp 2014-02-25)
42. [<http://www.medycyna.medmess.pl/sklep/wellion-medfineplus-igly-penow-p-153.html>] (dostęp 2014-02-25)
43. [<http://www.medycyna.medmess.pl/sklep/wellion-medfineplus-igly-pena-p-154.html>] (dostęp 2014-02-25)

44. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.; [<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>] (ostatni dostęp 2014-07-29)
45. Indeks Leków, portal Medycyna Praktyczna. [<http://indeks.mp.pl/leki/dec.php?id=494>]; [<http://indeks.mp.pl/leki/dec.php?id=495>] (ostatni dostęp 2014-05-12)
46. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-kwiecień 2014) [<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6238>] (ostatni dostęp 2014-07-30)
47. Aktualny wykaz krajów o PKB zbliżonym do Polski w 2014 r. Komunikat AOTM z dn. 27-02-2014 r. [<http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>] (ostatni dostęp 2014-07-30)
48. *Raport na temat ustawy o refundacji leków. Implementacja oraz wpływ na uczestników rynku.* IMS HEALTH. 2011.
49. Kula P; Prezes PharmaExpert. *Apteka 2013 –dotychczasowe doświadczenia i nowe wyzwania.* Warszawa, marzec 2013.
50. Bogucki A. *Apomorfina w zaawansowanej chorobie Parkinsona.* Neurologia i Neurochirurgia Polska 2013; 47, 5: 476-483.
51. [Redacted]
52. [Redacted]
53. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. (Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych).
54. Zarządzenie nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
55. Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (Załącznik Nr 6: Charakterystyka JGP; Załącznik Nr 1: Katalog grup JGP)
56. Deleu D., Hanssens Y., Northway M.G. *Subcutaneous apomorphine : an evidence-based review of its use in Parkinson's disease.* Drugs Aging. 2004;21(11):687-709.
57. Charakterystyka produktu leczniczego Bromergon 2,5 mg tabletki [<http://leki.urpl.gov.pl/>] (dostęp 2014-05-08)
58. Charakterystyka produktu leczniczego Bromocorn 2,5 mg, tabletki [<http://leki.urpl.gov.pl/>] (dostęp 2014-05-08)
59. Rudzińska M, Szczudlik A. *Parkinsonizm. Atlas.* Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydanie I, Kraków 2009
60. Smith C. University of Birmingham. *Levodopa dose equivalency - a systematic review.* 2010.
61. NBP. *Kursy średnie miesięczne, na koniec miesiąca, średnie roczne.* [<http://nbp.gov.pl/>] (dostęp 2014-07-30)
62. Clarke J.T.R. *Is the current approach to reviewing new drugs condemning the victims of rare diseases to death? A call for a national orphan drug review policy.* CMAJ 2006, 174(2); pp: 189-190.
63. Galiè N. *Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension?* Eur. Respir. J. 2001; 17; pp:1-3.
64. Stolk P., Willems M.J.C., Leufkens H.G.M. *"Rare essentials": drugs for rare diseases as essential medicines.* Bulletin of the World Health Organization 2006, 84(9); pp:745-751.
65. Drummond M.F., Wilson D.A., Kanavos P., et al. *Assessing the economic challenges posed by orphan drugs.* International Journal of Technology Assessment in Health Care 2007, 23(1); pp: 36-42.
66. McCabe C., Claxton K., Tsuchiya A. *Orphan drugs and the NHS: should we value rarity?* BMJ 2005; 331; pp: 1016-1019.
67. *Hungarian Pricing & Reimbursement Submission for Tracleer® (bosentan).* 2008
68. *NICE citizens council report. Ultra orphan drugs.* London, November 2004.
69. Haycox A., Armand C., Murteira S., et al. *Cost effectiveness of rasagiline and pramipexole as treatment strategies in early Parkinson's disease in the UK setting: an economic Markov model evaluation.* Drugs Aging. 2009;26(9):791-801.

- 
70. Eggington S., Valldeoriola F., Chaudhuri K.R., et al. *The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease.* J Neurol. 2014 Jan;261(1):106-16.