

Analiza ekonomiczna  
produktu leczniczego APO-go PFS®  
(apomorfina, roztwór do infuzji)  
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.....	16
<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 .....	26
4.2.2.4. Naturalna progresja choroby i śmiertelność.....	51
4.2.2.5. Użyteczności .....	52
<b>4.3. Zestawienie parametrów wejściowych modelu</b> .....	<b>55</b>
<b>4.4. Wyniki analizy kosztów-użyteczności</b> .....	<b>59</b>
4.4.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji .....	59
4.4.2. Analiza podstawowa .....	60
4.4.3. Prosta analiza wrażliwości.....	63
4.4.3.1. Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	63
4.4.3.2. Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	70
4.4.3.3. Horyzont czasowy badań klinicznych .....	76
4.4.3.4. Populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji do zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (DBS) .....	77
<b>5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH</b> .....	<b>82</b>
<b>6. OGRANICZENIA ANALIZY</b> .....	<b>84</b>
<b>7. Dyskusja i wnioski</b> .....	<b>86</b>
<b>8. ZAŁĄCZNIKI</b> .....	<b>90</b>
<b>8.1. Interwencje zalecane w przypadku nieskuteczności zoptymalizowanej     terapii doustnej - zestawienie wskazań do stosowania wg wytycznych     praktyki klinicznej [5]</b> .....	<b>90</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>93</b>
<b>8.3. Opis badań uwzględnionych w analizie ekonomicznej .....</b>	<b>94</b>
<b>8.4. Charakterystyka publikacji stanowiących źródło danych w procesie modelowania .....</b>	<b>110</b>
<b>8.5. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych – opis kwerend oraz opis selekcji badań.....</b>	<b>113</b>
<b>8.6. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia towarzyszących chorobie Parkinsona – opis kwerend oraz opis selekcji badań .....</b>	<b>116</b>
<b>8.7. Charakterystyka analiz ekonomicznych oceniających opłacalność apomorfiny .....</b>	<b>120</b>
<b>8.8. Produkty lecznicze refundowane w Polsce we wskazaniu: choroba Parkinsona.....</b>	<b>123</b>
<b>8.9. Skala nasilenia choroby Hoehn-Yahra [82] .....</b>	<b>128</b>
<b>8.10. Równoważnik dawki lewodopy (LDE) - średni koszt ważonym udziałami w łącznej refundacji leków dopaminergicznych we wskazaniu leczenie choroby Parkinsona .....</b>	<b>129</b>
<b>8.11. Lewodopa - średni koszt ważony udziałami opakowań preparatów zawierających lewodopę w łącznej refundacji tej substancji .....</b>	<b>134</b>
<b>8.12. Domperidon - dane sprzedażowe IMS Health.....</b>	<b>136</b>
<b>8.13. Opieka specjalistyczna – opinia ekspertów medycznych.....</b>	<b>137</b>
<b>8.14. Badania diagnostyczne kosztochłonne.....</b>	<b>139</b>
<b>8.15. Analiza wrażliwości .....</b>	<b>140</b>
<b>8.15.1. Uzupelnianie ciągłego wlewu podskórnego przerywanymi bolusami dodatkowymi .....</b>	<b>140</b>
<b>8.15.2. Dawka apomorfiny – wszystkie badania włączone do analizy efektywności klinicznej [10] .....</b>	<b>142</b>
<b>8.15.3. Zużycie lewodopy – wariant analizy wrażliwości .....</b>	<b>143</b>
<b>9. SPIS TABEL .....</b>	<b>146</b>
<b>10. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>150</b>
<b>11. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>151</b>
<b>12. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>152</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

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

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Eksperti kliniczni

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

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-CSI	apomorfina w postaci ciągłego wlewu podskórnego
APO-PEN	apomorfina w postaci przerywanych bolusów podskórnych
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> )
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
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	łącznie 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	łącznie 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 Krajowy Brutto
pkt	punkty
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 PFS®, 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 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.*

#### 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 PFS®) 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 PFS®.

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 PFS®, 5 mg/ml, roztwór infuzji (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) oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

<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/oodp/OOPD\\_Results\\_2.cfm?Index\\_Number=057591](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oodp/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 dożywotnim 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-CSI/OTD vs OTD wskazują, że dodanie apomorfiny w postaci ciągłych wlewów 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 351 705 PLN. Cena progowa opakowania jednostkowego produktu leczniczego APO-go PFS® wynosi ██████████.

### Perspektywa NFZ, wariant z RSS

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

### Perspektywa NFZ+pacjent

Z perspektywy NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu OTD przez APO-CSI/OTD wyniósł 370 511 PLN, natomiast przy uwzględnieniu RSS współczynnik ICUR został oszacowany na ██████████.

## Wnioski końcowe

Produkt leczniczy APO-go PFS® (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 analiza efektywności klinicznej wykazała, że leczenie apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, w populacji właściwie wyselekcjonowanych chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona, pozwala na skuteczniejszą kontrolę objawów oraz uzyskanie wyższej jakości

życia pacjentów niż aktualna praktyka, polegająca na kontynuacji leczenia obecnie refundowanymi lekami doustnymi, przy znanym, akceptowalnym stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka. Wnio-skowane leczenie będzie stosowane w wąskiej grupie pacjentów, u których występują fluktuacje ruchowe, niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych (wskazanie „rzadkie”), ponadto związane jest z istotnym obniżeniem dawek dotychczas stosowanych, refundowanych leków.

## 4. ANALIZA EKONOMICZNA

### 4.1. Metodyka

#### 4.1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności zastosowania produktu leczniczego APO-go PFS®, 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 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 PFS® [1].

Należy podkreślić, iż komisja Europejska przyznała **status leku sierocego** dwóm produktom leczniczym zawierającym apomorfinę, we wskazaniu analogicznym do wskazania dla produktu Apo-go PFS®, tj. „leczenie stanów *off* w chorobie Parkinsona, nieodpowiadających na leczenie doustne” (decyzje z dnia 5 grudnia 2001 roku i 16 lutego 2006 roku) [2, 3]. 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].

Inny produkt leczniczy zawierający apomorfinę został dopuszczony do obrotu również m.in. w USA (w 2004 roku), po wcześniejszym uzyskaniu statusu leku sierocego we wskazaniu „leczenie fluktuacji *on-off* związanych z późnym okresem ChP”<sup>3</sup> [4].

<sup>3</sup> Wskazanie zarejestrowane w USA: „Powtarzalne leczenie ostrych epizodów spowolnienia ruchowego, stanów *off* (*end-of-dose wearing off* i nieprzewidywalnych epizodów *on-off*), związanych z zaawansowaną chorobą Parkinsona” [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 PFS®, 5 mg/ml, roztwór do infuzji (w niniejszym opracowaniu okreśłany w skrócie jako „APO-CSI”). Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego jest apomorfina; 1 ml zawiera 5 mg apomorfiny chlorowodoru. 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 sekcja dotyczącej populacji).

### **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, rejestracji i refundacji oraz opinii ekspertów klinicznych (załącznik 8.2) ustalono, że interwencją w największym stopniu spełniającą kryteria wyboru komparatora do analiz HTA dla apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym (APO-CSI), jako leczenia dodanego do dotychczasowego leczenia standardowego w zmniejszonej dawce, jest kontynuacja leczenia optymalną terapią doustną (pomimo jej nieskuteczności), bez apomorfiny, ponieważ:

- w opinii ekspertów klinicznych jest to terapia w największym stopniu odpowiadająca obecnej polskiej praktyce klinicznej, która zostanie częściowo zastąpiona przez leczenie z udziałem apomorfiny - w przeprowadzonych ankietach rozpoczęcie refundacji apomorfiny wyraźnie zmniejszyło częstość postępowania polegającego na kontynuacji zoptymalizowanego leczenia konwencjonalnego („istniejąca praktyka” - zgodnie z Wytycznymi AOTM);
- jest to terapia prowadzona w przewadze z udziałem leków refundowanych w Polsce („refundowana technologia opcjonalna” - zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań).

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

- apomorfina w powtarzanych wstrzyknięciach - brak refundacji w Polsce, nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w Polsce - sporadyczne stosowanie (0-1% chorych w opinii eksper-



tów klinicznych - patrz 8.2); terapia adresowana do innej grupy chorych (z rzadziej występującymi/krócej trwającymi stanami *off* – na podst. piśmiennictwa, wytycznych klinicznych i ChPL APO-go PFS);

- dojelitowe wlewy lewodopy - brak refundacji w Polsce, nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w Polsce - sporadyczne stosowanie (0-1% chorych w opinii ekspertów klinicznych - patrz 8.2);
- głęboka stymulacja mózgu - terapia adresowana do innej grupy chorych (inne kryteria kwalifikacji, m.in. wg aktualnej rekomendacji Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych; pozytywna rekomendacja AOTM dla finansowania apomorfiny w ciągłym wlewie w grupie chorych z przeciwwskazaniami do DBS; w opinii polskich ekspertów klinicznych nie stanowi alternatywy dla apomorfiny (w przeprowadzonych ankietach rozpoczęcie refundacji apomorfiny nie zmniejszyło częstości stosowania DBS (patrz 8.2)

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 przeprowadze-



niu obliczeń sporządzony został na podstawie danych dotyczących wyników klinicznych zaczerpniętych z analizy efektywności klinicznej [10]. Jako źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych wybrano badania : *Hughes 1993* [11], *Di Rosa 2003* (*Di Rosa 2003* [12], *Morgante 2004* [13]), *García Ruiz 2008* [15], *Frankel 1990* [17], *Pinter 1998* [16] oraz *Stocchi 2001* [18] (szczegółowy opis badań zobacz analiza efektywności klinicznej [10] oraz załącznik 8.3, str. 94), które dostarczają informacji o stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra oraz czasie trwania stanów *off* przed zastosowaniem oraz w trakcie leczenia apomorfiną w postaci ciągłych wlewów podskórnych. Wybrano przy tym badania, dla których wyniki dla ww. punktów końcowych przedstawiono w postaci wartości średniej (nie uwzględniono badań przedstawiających wyniki w postaci mediany). Dane z ww. badań pozwoliły na przeprowadzenie podziału na stadia zaawansowania choroby Parkinsona oraz 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*.

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 Wytocznymi AOTM [6].

#### 4.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest choroba Parkinsona, którego konsekwencje zdrowotne objawiają się w okresie całego dalszego życia chorego, model ekonomiczny został skonstruowany dla dożywotniego horyzontu czasowego. Jako górną granicę wieku pacjenta w modelu przyjęto 100 lat.

Przyjęty horyzont jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [8] oraz z Wytocznymi AOTM [6].

#### 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.

Ponieważ dla porównania APO-CSI/OTD vs OTD zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [7] (brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących apomorfinę w postaci ciągłego wlewu dodanego do optymalnej terapii doustnej z optymalną terapią doustną) analiza ekonomiczna zawiera:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (APO-CSI/OTD) wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (OTD), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY), dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (produkt APO-go PFS®), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w punkcie 2.

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 infuzji) 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 apomorfina (roztwór do infuzji) 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 apomorfina 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 ciągłej infuzji podskórnej w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off) u pacjentów z chorobą Parkinsona. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 analizę kosztów, 1 abstrakt konferencyjny oraz 2 postery



oceniające opłacalność zastosowania apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych. Strategię przeszukiwania baz danych zaprezentowano w rozdziale 5 (str. 82) oraz załączniku 8.5 (str. 113).

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* [11], *Di Rosa 2003* (*Di Rosa 2003* [12], *Morgante 2004* [13]), *García Ruiz 2008* [15], *Frankel 1990* [17], *Pinter 1998* [16] oraz *Stocchi 2001* [18] 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* [22].

W modelu rozpatrywano stany zależne od:



- łącznego czas 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 3 do 5 nasilenia choroby Parkinsona (HY3 – HY5), charakterystykę poszczególnych stopni w skali Hoehn-Yahra zamieszczono w załączniku 8.9, str. 128.

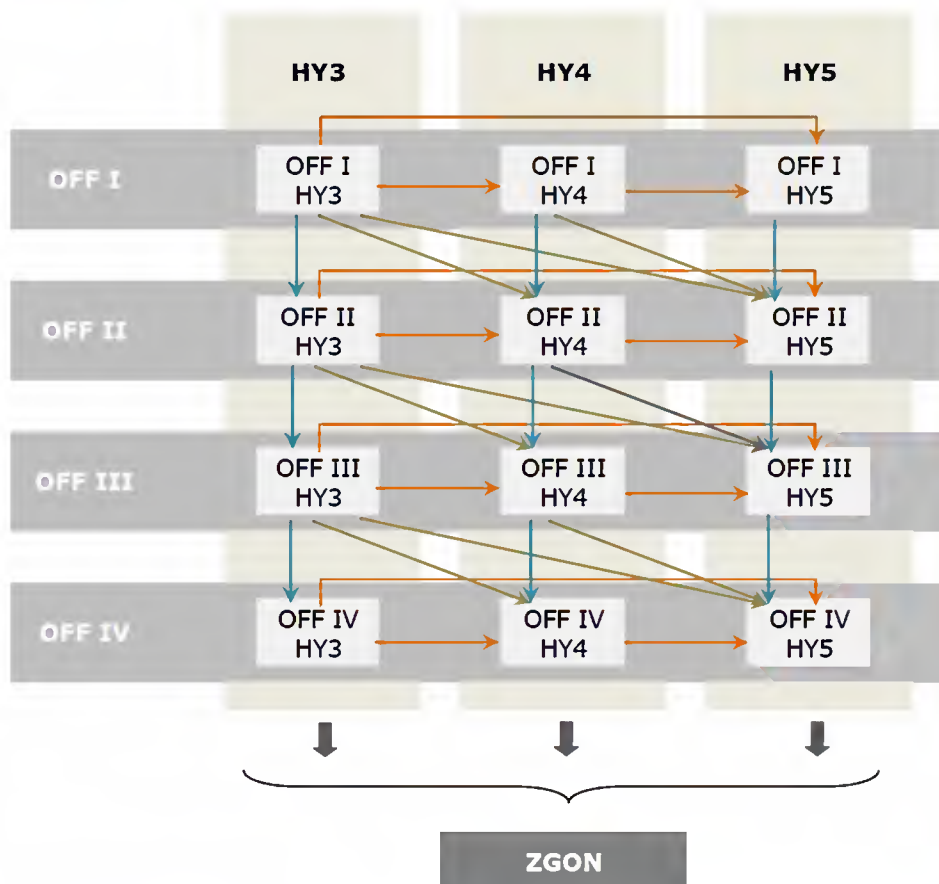
Ponadto w stanem terminalnym (pochłaniającym) w modelu jest „Zgon”.

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* [11]), gdzie przyjęto możliwość redukcji w zakresie łącznego czasu stanów off w ramieniu apomorfiny, zgodnie z publikacją *Lowin 2011* [22] 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 [22].

do stanu ze stanu	OFF I HY3	OFF I HY4	OFF I HY5	OFF II HY3	OFF II HY4	OFF II HY5	OFF III HY3	OFF III HY4	OFF III HY5	OFF IV HY3	OFF IV HY4	OFF IV HY5	Zgon
OFF I HY3	+	+	+	+	+	+							+
OFF I HY4		+	+		+	+							+
OFF I HY5			+			+							+
OFF II HY3				+	+	+	+	+	+				+
OFF II HY4					+	+		+	+				+
OFF II HY5						+			+				+
OFF III HY3							+	+	+	+	+	+	+
OFF III HY4								+	+	+	+	+	+
OFF III HY5									+			+	+
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 ciągłych wlewów podskórnych (APO-go PFS®)**



**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 badaniu *Hughes 1993* [11] oraz *Di Rosa 2003* [12, 13] stanowiących źródło skuteczności klinicznej apomorfiny, wynosi 1 rok. 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 ustalania dawki progowej leku oraz kosztów podania leku (jednorazowego zakupu pompy infuzyjnej)).

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* [11], *Di Rosa 2003* [12, 13], *García Ruiz 2008* [15], *Frankel 1990* [17] oraz *Pinter 1998* [16]. Wykorzystano informacje o średnim czasie w stanie *off* u pacjentów rozpoczynających badania oraz po leczeniu apomorfiną. 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-CSI.
- Wyniki badań *Hughes 1993* [11] wskazują na utrzymanie się efektu zdrowotnego (skrócenie czasu trwania stanów *off*) przez okres co najmniej 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 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 analizy *Lowin 2011* [22].
- 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. [22]
- W każdym cyklu modelu pacjenci mogą zrezygnować z leczenia apomorfiną. Ponadto założono, że 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) i 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 *Lowin 2011* [22].
- Przyjęto użyteczności stanów zdrowia uzależnione od łącznego czasu stanów *off* w ciągu okresu czuwania oraz stopnia zaawansowania choroby Parkinsona w skali Hoehn-Yahra. Wagi użyteczności zaczerpnięto z badania *Lowin 2011* [22].

#### 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* [11-17] oraz stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra [12, 18]. Podziału na poszczególne stadia zaawansowania choroby Parkinsona dokonano zakładając rozkład normalny, oszacowany przy uwzględnieniu średniej wartości oraz odchylenia standardowego w skali Hoehn-Yahra raportowanego w badaniach *Di Rosa 2003* [12] oraz *Stocchi 2001* [18] (parametry rozkładu  $\sim N(\text{średnia}, \text{SD})$ ). Kalkulacje przeprowadzono w programie *MS® Office 2007*.

**Tabela 1.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów stosujących apomorfina w postaci ciągłego wlewu podskórnego

Badanie	N	Wiek [średnia]	Stadium zaawansowania wg skali Hoehn-Yahra [% pacjentów]		
			3	4	5
<i>Hughes 1993</i> [11]	22	60,6	-	-	-
<i>Di Rosa 2003</i> [12]*	30	55,6	0,055	0,601	0,345
<i>Garcia-Ruiz 2008</i> [15]	82	67	-	-	-
<i>Pinter 1998</i> [16]	29	57,3	-	-	-
<i>Frankel 1990</i> [17]	21	58,8	-	-	-
<i>Stocchi 2001</i> [18]**	30	62	0,067	0,334	0,599
<b>Średnia ważona liczebnością próby</b>	-	<b>63,1</b>	<b>0,061</b>	<b>0,468</b>	<b>0,472</b>

- brak danych; \*średnia (SD) w skali Hoehn-Yahra = 3,8 (0,5); \*\*średnia (SD) w skali Hoehn-Yahra = 4,2 (0,8)

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

##### 4.2.2.2. Efekty zdrowotne i prawdopodobieństwa zdarzeń

Na podstawie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania z grupą kontrolną, porównujące apomorfina w ciągłym wlewie s.c. do kontynuacji optymalnej terapii doustnej (OTD): prospektywne, obserwacyjne badanie bez randomizacji, z zaślepioną oceną wyników *Di Rosa 2003*

[12, 13] oraz wielośrodkowe, pragmatyczne badanie obserwacyjne bez randomizacji *EUROPAR 2011* [14].

W badaniach *Di Rosa 2003* [12, 13] i *EUROPAR 2011* [14] wzięło udział łącznie 64 pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanej choroby Parkinsona (ChP), u których pomimo stosowanej farmakoterapii występowały ciężkie fluktuacje ruchowe, po 29 i 35 pacjentów leczonych, odpowiednio, APO-CSI i OTD. W badaniu *Di Rosa 2003* wyniki opisano po ukończeniu roku i 2 lat leczenia, a w badaniu *EUROPAR 2011* – po średnio 12,5 miesiącach leczenia. W obu badaniach ocenianą interwencją było leczenie apomorfiną w ciągłych wlewach podskórnych, w indywidualnie zoptymalizowanej dawce; dotychczas otrzymywane leczenie konwencjonalne mogło być kontynuowane, w dostosowanych dawkach. W grupach kontrolnych wyłącznie kontynuowano leczenie konwencjonalne, na bazie lewodopy. W badaniach włączonych do porównania oceniano wpływ apomorfiny na poprawę w zakresie funkcji i powikłań ruchowych (w tym kontroli stanów *off*), objawy pozaruchowe, funkcjonowanie poznawcze i objawy psychiatryczne oraz zużycie leków. Wymienione wyniki oceniano jednak innymi metodami (inne skale oceny). W każdym z badań w ocenie wyników stosowano walidowane skale i inne metody oceny zalecane do stosowania w populacji pacjentów z ChP przez *International Parkinson and Movement Disorder Society*. Ze względu na brak wspólnych punktów końcowych nie przeprowadzono ilościowych metaanaliz wyników.

Do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej włączono 11 badań obserwacyjnych typu *pre-test /posttest*, w których opisano wyniki leczenia co najmniej 20 pacjentów. Łącznie w badaniach włączonych do analizy brało udział 519 (21-82) chorych z rozpoznaniem zaawansowanej ChP, leczonych APO-CSI z powodu powikłań ruchowych opornych na konwencjonalne leczenie doustne. Przeprowadzono metaanalizę procentowych zmian wyników względem wartości wyjściowych (średnia ważona liczebnością prób).

We wszystkich badaniach oceniających czas trwania faz *off*, długotrwałe leczenie APO-CSI związane było ze zmniejszeniem łącznego czasu trwania stanów *off* w okresie czuwania, o przeciętnie 68% (36-80%) względem wartości wyjściowej. We wszystkich badaniach, w których oceniono istotność statystyczną tej zmiany opisywany efekt był istotny statystycznie. W badaniach, w których oceniono czas trwania faz *on*, średni łączny czas trwania stanów *on* uległ wydłużeniu o 49% (48-49%) względem wartości wyjściowej. We wszystkich badaniach, w których oceniono istotność statystyczną tej zmiany opisywany efekt był istotny statystycznie.

Przeciętny wynik w skali UPDRS-III (ocena sprawności ruchowej), notowany po długotrwałym leczeniu APO-CSI był lepszy, w przypadku oceny przed podaniem leków (*off score*) o 17% (0-32%), a w odniesieniu do oceny po podaniu leków (*on score*) o 3% (od +19 do -18%), od wartości wyjściowych.

Przeciętny wynik w skali UPDRS-IV (ocena powikłań ruchowych), odnotowany po długotrwałym leczeniu APO-CSI był lepszy o 8% (6-10%), od wartości wyjściowych. Nasilenie dyskinez zmniejszyło się w okresie leczenia APO-CSI o przeciętnie 29% (od +17 do -57%) względem wartości wyjściowej. Dawka leków przeciwparkinsonowych (LDE) uległa w okresie obserwacji zmniejszeniu o przeciętnie 35% (27-43%). Dawka lewodopy została zredukowana o przeciętnie 35% (od +16% do -64%).

## Skuteczność terapii apomorfiną - czas trwania stanów off

W niniejszej analizie skuteczność leczenia określono na podstawie badań włączonych do analizy efektywności klinicznej, w których badano czas trwania stanów off przed zastosowaniem oraz w trakcie leczenia apomorfiną. Wybrano badania, w których wynik został przedstawiony w postaci średniej, a mianowicie badania: *Hughes 1993* [11], *Di Rosa 2003* [12, 13], *Garcia-Ruiz 2008* [15], *Frankel 1990* [17] oraz *Pinter 1998* [16]. Z uwagi na powyższe nie uwzględniono badań, których autorzy wynik przedstawili w postaci mediany czasu trwania stanów off [21, 23]. Poniższa tabela przedstawia dane źródłowe zaczerpnięte z badań, 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\* (wartość średnia)**

Badanie		Okres obserwacji	Średnia liczba godzin	Średnia wartość procentowa [%]
<i>Di Rosa 2003</i> [12, 13]		Wyjściowo	5	35,7
		Po 1. roku	2	14,3
		Po 2. roku	2	14,3
<i>Garcia-Ruiz 2008</i> [15]		Wyjściowo	6,64	47,3
		Po 19,93 miesiącach	1,36	9,7
<i>Hughes 1993</i> [11]		Wyjściowo	9,5	67,9
		Po 36,5 miesiącach	3,9	27,9
<i>Frankel 1990</i> [17]		Wyjściowo	9,9	70,7%
		Po 22 mies.	4,5	32,1%
<i>Pinter 1998</i> [16]	grupa I	Wyjściowo	8,6	61,4%
		Po 24,9 mies.	2,8	20,0%
<i>Pinter 1998</i> [16]	grupa II	Wyjściowo	9,1	65,0%
		Po 15,3 mies.	3,1	22,1%

\*założono, że faza czuwania trwa 14 godzin, ; † Grupa I: bez podwyższonego poziomu enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI (N=24), Grupa II: z podwyższonym poziomem enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI (N=5)

Należy podkreślić, że zgodnie z informacjami zawartymi w badaniach *Hughes 1993* [11], *Di Rosa 2003* [12, 13], *Garcia-Ruiz 2008* [15] oraz *Frankel 1990* [17] różnica pomiędzy wartością wyjściową (przed zastosowaniem leczenia) a po zastosowaniu terapii apomorfiną dla każdego okresu obserwacji są statystycznie istotne ( $p < 0,5$  [11],  $p < 0,01$  [12, 13],  $p < 0,0001$  [15],  $p < 0,01$  [17]). Autorzy badania *Pinter 1998* [16] nie odnieśli się do poziomu istotności statystycznej tego punktu końcowego. Poniższa tabela 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>Di Rosa 2003</i> [12, 13]	12	35,7%	14,3%
<i>Garcia-Ruiz 2008</i> [15]	82	47,4%	9,7%
<i>Hughes 1993</i> [11]	22	67,9%	27,9%
<i>Frankel 1990</i> [17]	21	70,7%	32,1%
<i>Pinter 1998</i> [16]	grupa I*	24	61,4%
	grupa II*	5	65,0%
Średnia ważona liczebnością próby		<b>54,8%</b>	<b>17,1%</b>
Stan OFF**		<b>OFF III</b> (łączny czas stanów off wynosi co najwyżej 51-75% czasu czuwania)	<b>OFF I</b> (łączny czas stanów off wynosi co najwyżej 25% czasu czuwania)

\*Grupa I: bez podwyższonego poziomu enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI (N=24), Grupa II: z podwyższonym poziomem enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI (N=5); \*\*wg definicji stanów modelu

Z przeprowadzonych kalkulacji wynika, że wyjściowo łączny czas stanów off wynosił 51-75% 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 znajdują się w stanie OFF III (łączny czas stanów off trwa od 51 do 75% czasu czuwania), natomiast po zastosowaniu terapii apomorfina trafiają do stanu OFF I.

Na podstawie wyników badania *Hughes 1993* [11] założono, że skuteczność terapii apomorfina u pacjentów kontynuujących leczenie w postaci ciągłych wlewów podskórnych utrzyma się przez co najmniej 4 lata terapii. Poniżej przedstawiono wyniki badania *Hughes 1993* [11], które wskazują na utrzymanie się efektu leczenia apomorfina przez 4 kolejne lata stosowania ciągłej infuzji, 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* [11] 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 [11]**

Badanie	Okres obserwacji	Średnia liczba godzin	Średnia wartość procentowa [%]
<i>Hughes 1993</i> [11]	Wyjściowo	9,5	67,9
	Po 1. roku	3,8	27,1
	Po 2. roku	4*	28,6
	Po 3. roku	3,3*	23,6
	Po 4. roku	3,6*	25,7

\* 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 ciągłych wlewów podskórnych**

Cykl modelu	<i>OFF I</i>	<i>OFF II</i>	<i>OFF III</i>	<i>OFF IV</i>
0	0	0	1	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. Wyniki badania *Di Rosa 2003* [12, 13] wskazują, że czas trwania stanów *off* w grupie leczonej opylaną terapią doustną uległ wydłużeniu o 8 i 3% (odpowiednio w 1. i 2. roku obserwacji) zmiany te są nieistotne statystycznie.

### 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.

#### *Ustalania dawki progowej leku*

Z uwagi na brak danych o przerwaniu w fazie ustalania dawki progowej apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych, prawdopodobieństwo przerwania terapii w tym okresie przyjęto na podstawie odsetków pacjentów wycofywanych we wczesnej fazie leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte w modelu odsetki przerwania w fazie ustalania dawki progowej (Tabela 6, na podstawie danych z badań klinicznych *Frankel 1990* [17], *Rambour 2014* [19], *Manson 2002* [39]).

**Tabela 6.**  
**Odsetki przerwania we wczesnej fazie leczenia**

Badanie	N	n (%)	Średnia ważona [%]
<i>Frankel 1990</i> [17]	25	4 (16,0%)	9,4%
<i>Rambour 2014</i> [19]	81	9 (11,1%)	
<i>Manson 2002</i> [39]	64	3 (4,7%)	

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

### Stabilizacja leczenia apomorfiną

Ryzyko przerwania po ustabilizowaniu leczenia apomorfiną oszacowano na podstawie badania obrazującego skuteczność praktyczną leku *Hughes 1993* [11]. 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 7.**  
Przerwanie terapii apomorfiną po ustabilizowaniu leczenia

Badanie	N	n (%)	Follow-up [miesiące]	Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia apomorfiną
<i>Hughes 1993</i> [11]	22	3 (13,6%)	24,5*	0,069 (= $1 - (1 - 0,136)^{(12/24,5)}$ )

\*ponieważ w badaniu przedstawiono wyniki dla pacjentów leczonych apomorfiną co najmniej 1 rok, kalkulacje przeprowadzono dla okresu powyżej 1 roku obserwacji, tj. 24,5 mies. (=36,5 mies. - 12 mies.)

W przypadku przerwania terapii z udziałem apomorfiny w postaci ciągłego wlewu podskórnego pacjenci pozostają jedynie na terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi. Chorym przerywającym leczenie apomorfiną 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 apomorfiny;
- koszt podania leku (jednorazowy koszt zakupu pompy infuzyjnej, wyroby medyczne konieczne do uzyskania dostępu podskórnego i podawania tą drogą leków, koszty niemedyczne: baterie zasilające);
- koszt doustnych leków przeciwparkinsonowych;
- koszty związane z zaawansowaniem choroby Parkinsona;
- koszty opieki specjalistycznej nad pacjentem w zaawansowanej chorobie Parkinsona;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

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

Koszty baterii zasilających pompy infuzyjne stanowią koszty niemedyce, które stanowią koszty różniące porównywane interwencje. W analizie pominięto również koszty pośrednie. Nie zidentyfikowano także żadnych składników kosztów, które, różniąc się dla porównywanych interwencji, wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

Wybrano działania niepożądane o stopniu ciężkim (lub umiarkowanym do ciężkiego jeśli podano łącznie), występujące u co najmniej 5% pacjentów leczonych apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych. Z uwagi na powyższe oraz zgodnie z wynikami poszerzonej analizy bezpieczeństwa [10] będą to guzki podskórne. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach stanowiących źródło danych o skuteczności apomorfiny [11, 12, 13, 15, 16, 17, 18] nie były określone jako ciężkie lub występowały zaledwie u ok. 1% pacjentów.

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 PFS®

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

**Tabela 8.**  
**Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu APO-go PFS®**

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

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

Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy APO-go-PFS® we wniosku o objęcie refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku wnioskuje o ustalenie ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego APO-go-PFS® 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-PFS® [REDACTED]





Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Informacja/kwota
Kwota refundacji NFZ <sup>13</sup>	■

<sup>1</sup> Informator o Lekach (Leki w Polsce) zamieszczony na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia [24];

<sup>2</sup> na podstawie WHO: [25], 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 PFS® przekracza 30 dni (badania dotyczące skuteczności praktycznej leku wskazują na stosowanie apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych przez okres co najmniej kilkunastu miesięcy [11, 15, 17, 23]);

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

<sup>9</sup> wysokość minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. wynosi 1 680 PLN [26];

<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 PFS®. 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 9.

**Tabela 10.**  
**Kwota refundacji i dopłata pacjenta za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego APO-go PFS® [PLN]**

Nazwa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna/opak.	Limit/opak.	Odpłatność pacjenta	Odpłatność pacjenta /opak.	Kwota refundacji NFZ/opak.	Źródła danych
APO-go PFS, 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 5 amp.-strzyk. 10 ml	■	■	■	■	■	Tabela 9

W tabeli poniżej zestawiono koszt za DDD (DDD apomorfiny = 20 mg [25]) oraz 1 mg produktu leczniczego APO-go PFS® wyznaczony w oparciu o ceny z Tabela 10.

**Tabela 11.**  
**Koszt produktu leczniczego APO-go PFS® w przeliczeniu na DDD i 1 miligram substancji czynnej**

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Koszt/DDD [PLN]		Koszt/mg [PLN]	
	persp. NFZ	persp. wspólna	persp. NFZ	persp. wspólna
APO-go PFS, 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 5 amp.-strzyk. 10 ml	■	■	■	■

Średnie dawkowanie apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych zaczerpnięto z badań stanowiących źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej leku oraz charakterystyki wyjściowej, tj. *Hughes 1993* [11], *Di Rosa 2003* [12], *Garcia-Ruiz 2008* [15], *Stocchi 2001* [18], *Pinter 1998* [16] oraz *Frankel 1990* [17]. Poniższa tabela prezentuje kalkulacje średniej ważonej liczebnością próby dziennej dawki preparatu APO-go PFS®.

**Tabela 12.**  
**Kalkulacja średniej dziennej dawki produktu leczniczego APO-go PFS®**

Badanie	N	Dzienna dawka [mg]	Średnia ważona dzienna dawka [mg]
Hughes 1993 [11]	22	81,3*	74,2
Di Rosa 2003 [12]	12	100	
Garcia-Ruiz 2008 [15]	82	72	
Stocchi 2001 [18]	30	51,6**	
Pinter 1998 [16]	29	76,9**	
Frankel 1990 [17]	23	89	

\*średnia z dawek określonych po wstępnej stabilizacji terapii apomorfina (80,8 mg), po 1 roku stosowania apomorfiny (93 mg); zakończenie leczenia (70 mg); \*\*obliczone na podstawie dostępnych danych (czasu trwania oraz szybkości wlewu)

W zależności od potrzeb i w sposób zalecony przez lekarza pacjenci mogą wymagać uzupełniania ciągłego wlewu podskórnego przerywanymi bolusami dodatkowymi. W publikacji *Frankel 1990* [17] dodatkowe wstrzyknięcia wykonywane były przy użyciu pomp infuzyjnych, a z opublikowanych danych wynika, że całkowita dzienna dawka uwzględniała bolusy oraz wlew ciągły. Autorzy badań klinicznych [11, 12, 18] nie raportowali danych o zużyciu i liczbie przerywanych wstrzyknięć podskórnych, a jedynie zużycie apomorfiny podawanej w ramach ciągłego wlewu. Jedynie w publikacji *Garcia-Ruiz 2008* [15] znalazła się informacja o odsetku pacjentów stosujących apomorfina w postaci wstrzyknięć podskórnych. Natomiast przy braku refundacji apomorfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych, uznano, że pacjenci ze względu na wysoki koszt nie będą stosować w takiej sytuacji dodatkowych wstrzyknięć. W ramach analizy wrażliwości rozważano uzupełnianie ciągłego wlewu podskórnego przerywanymi bolusami dodatkowymi (zakładając wprowadzenie refundacji preparatu APO-go PEN® - kalkulacje zobacz rozdział 8.15.1).

Poniżej zamieszczono oszacowanie dziennego oraz rocznego (zgodnego z długością cyklu przyjętego w modelu) kosztu stosowania apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych.

**Tabela 13.**  
**Dzienny oraz roczny koszt produktu leczniczego APO-go PFS®**

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Dzienny koszt [PLN]		Roczny koszt* [PLN]	
	persp. NFZ	persp. wspólna	persp. NFZ	persp. wspólna
APO-go PFS, 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 5 amp.-strzyk. 10 ml	■	■	■	■

\*oszacowano przy założeniu średnio 365 dni w roku

#### 4.2.2.3.3 Propozycja instrumentu podziału ryzyka dla refundacji produktu leczniczego APO-go PFS®

■
■
■
■
■
■





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

#### 4.2.2.3.4 Koszt ustalania dawki progowej leku

Dawkę progową dla wlewu ciągłego należy ustalać w następujący sposób [1]:

- Ciągły wlew podskórny rozpoczyna się z szybkością 1 mg chlorowodoru apomorfiny (0,2 ml) na godzinę, zwiększając szybkość podawania odpowiednio do ocenianej codziennie indywidualnej odpowiedzi organizmu pacjenta.
- Szybkość podawania wlewu powinno każdorazowo zwiększać się o nie więcej niż 0,5 mg i nie częściej niż co 4 godziny. Szybkość wlewu może wynosić od 1 mg do 4 mg na godzinę, co odpowiada szybkości 0,014-0,06 mg/kg/godzinę.

Wlewy powinny być podawane wyłącznie w okresie czuwania. O ile u pacjenta nie występują nasilone problemy w porze nocnej, nie zaleca się stosowania wlewów całodobowych. Nie wydaje się, aby mogło dochodzić do rozwoju tolerancji na leczenie, o ile przestrzega się zachowywania co najmniej 4 godzinnego okresu bez leczenia w porze nocnej. Tak czy inaczej, miejsce podawania wlewu powinno się zmieniać co 12 godzin. [1]

Apomorfineę powinno się włączać w kontrolowanym środowisku 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 [48, 49]. 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 [51]. Koszt związany z hospitalizacją jest niezależny od przyjętej perspektywy.

**Tabela 16.**  
**Charakterystyka grupy JGP: A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN**

Nazwa JGP	Kod JGP	Rozpozna- nie zasad- nicze	Liczba dni pobytu finansowa- na grupą	Wycena punktowa	Cena za punkt [PLN]	Koszt ho- spitalizacji [PLN]
Choroby zwy- rodnieniowe OUN	A35C	G20 Choroba Parkinsona	6	22	52,00	1 144,00

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

Preparat APO-go PFS® dostępny jest w postaci ampułko-strzykawki do stosowania bez rozcieńczenia i jest przeznaczony do podawania w ciągłym wlewie podskórnym za pomocą minipompy infuzyjnej i (lub) pompy strzykawkowej. Lek nie jest przeznaczony do stosowania w postaci przerywanych bolusów. O wyborze rodzaju minipompy i/lub pompy strzykawkowej oraz o wymaganych ustawieniach dawkowania decyduje lekarz zgodnie z indywidualnymi potrzebami pacjenta [1].

Do uzyskania dostępu podskórnego i podawania tą drogą leków są potrzebne [52]:

- kaniula (metalowa igła typu "motylek": stosowana tradycyjnie, wyposażona w dren ułatwiający podawanie leków; przeciwwskazana przy uczuleniu na nikiel lub syntetyczna np. typu Venlon - najczęściej 0,4-0,6 mm (26-23 G)),
- jałowe gaziki,
- preparat do dezynfekcji skóry,
- rękawiczki,
- opatrunek do zabezpieczenia wkłucia,
- przylepiec,
- pojemnik na odpady,
- pompa strzykawkowa (jeśli planowany jest ciągły wlew leków) - często do tego celu stosuje się małe, przenośne (zasilane baterią) pompy infuzyjne umożliwiające choremu poruszanie się,
- leki.

W kosztach podania uwzględniono koszty zakupu powyższych wyrobów medycznych, poza kosztami przylepca oraz pojemnika na odpady uznając, że są to zasoby ogólnie dostępne w każdym gospodarstwie domowym. W poniższej tabeli zamieszczono koszty jednostkowe wybranych wyrobów medycznych wyznaczone, jako średnia cena detaliczna w oparciu o ceny zaczerpnięte z aptek internetowych oraz sklepów medycznych. Ze względu na fakt, iż produkty te nie są refundowane, ich całkowity koszt ponosi pacjent a więc dotyczy on wyłącznie perspektywy wspólnej.



**Tabela 17.**  
**Koszt jednostkowy wyrobów medycznych potrzebnych do uzyskania dostępu podskórnego i podawania leków**

Wyrób medyczny	Nazwa, opakowanie	Poziom odpłatności	Średnia cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Jednostkowy koszt wyrobu medycznego	Źródła danych
Kaniula (metalowa igła typu "motylek")	Igła, kaniula typu motylek, 1 szt.	100%	0,46	0,46/szt.	[53-57]
Jałowe gaziki	Kompresy Viscoplast jałowe, 5x5 cm 3szt	100%	0,74	0,25/szt.	[58-63]
Preparat do dezynfekcji skóry	Płyn Kodan, 1000 ml	100%	33,89	33,89/1000 ml	[64-66]
Rękawiczki	Rękawice, 100 szt.	100%	17,68	0,35/parę	[67-69]
Opatrunek do zabezpieczenia wkłucia	Opatrunek do mocowania kaniul, 1sz./50 szt.	100%	0,99/35,04	0,82/szt.	[70-74]

Wlewy powinny być podawane wyłącznie w okresie czuwania, a miejsce podawania wlewu powinno się zmieniać co 12 godzin [1], dlatego zużycie przedstawionych w powyższej tabeli wyrobów medycznych wyznaczono, przy uwzględnieniu średniego czasu trwania wlewu zaobserwowanego w badaniach *Hughes 1993* [11], *Di Rosa 2003* [12, 13], *García Ruiz 2008* [15], *Pinter 1998* [16], *Frankel 1990* [17] oraz *Stocchi 2001* [18].

**Tabela 18.**  
**Dzienna średnia liczba wkłuć na podstawie średniego czasu trwania wlewu**

Badanie	N	Czas trwania wlewu* [godz./d]	Średnia liczba wkłuć/dzień
<i>Hughes 1993</i> [11]	22	12,7	2
<i>Di Rosa 2003</i> [12]**	12	brak danych	-
<i>García-Ruiz 2008</i> [15]	82	14,05	2
<i>Pinter 1998</i> [16]	29	12-24	2
<i>Frankel 1990</i> [17]**	30	brak danych	-
<i>Stocchi 2001</i> [18]	30	12	1
Średnia ważona liczebnością próby liczba wkłuć/dzień***			1,82

\*wartość średnia lub zakres; \*\*z uwagi na brak danych, nie uwzględniono w oszacowaniach; \*\*\*na podstawie badań w których określono czas wlewu

Poniższa tabela zestawia całkowity dzienny oraz roczny koszt zakupu środków medycznych potrzebnych do uzyskania dostępu podskórnego i podawania leków. Jako preparat do dezynfekcji skóry wybrano płyn Kodan (1000 ml), który przeznaczony jest również do dezynfekcji skóry przed np. zastrzykami, przyjęto przy tym, że 1000 ml płynu wystarczy na okres 1 roku.

**Tabela 19.**  
**Koszt dzienny oraz roczny środków medycznych potrzebnych do uzyskania dostępu podskórnego i podawania leków**

Wyrób medyczny	Koszt jednostkowy [PLN]	Zużycie na dzień	Koszt dzienny [PLN]	Koszt roczny [PLN]	Źródła danych
Kaniuła (metalowa igła typu "motylek")	0,46	1,82	0,84	307,55	Tabela 17; Tabela 18
Jałowe gaziki	0,25	1,82	0,45	163,86	
Preparat do dezynfekcji skóry	33,89	1/365**	0,09	33,89	
Rękawiczki	0,35	1,82	0,64	234,37	
Opatrunek do zabezpieczenia wkłucia	0,82	1,82	1,48	541,21	
Łączny koszt			3,51	1 280,89	-

\*oszacowano przy założeniu średnio 365 dni w roku; \*\*przyjęto zużycie jednego opakowania o pojemności 1000 ml w ciągu roku

Na rynku w Polsce funkcjonują dwa rodzaje pomp: infuzyjne pompy strzykawkowe i objętościowe pompy infuzyjne. Oba rodzaje pomp posiadają możliwość zaprogramowania dawki, ciągłości wlewu oraz podania bolusa w razie potrzeby. Koszt eksploatacji pompy strzykawkowej obejmuje koszty baterii, natomiast w przypadku pompy objętościowej obejmuje cenę kasety oraz baterii.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę wyrobów medycznych mających zastosowanie przy podaniu apomorfiny w postaci ciągłego wlewu podskórnego.

**Tabela 20.**  
**Charakterystyka wyrobów medycznych – pompy strzykawkowe i minipompy infuzyjne**

Wyrób medyczny (producent/dystrybutora)	Rodzaj wyrobu	Odpłatność NFZ [PLN]	Odpłatność pacjenta [PLN]	Źródła danych
Mp-Daily mm/24h (Mircel/TMC Polska)	Pompa strzykawkowa	0,00	2 780,00	informacja od producenta*
Micrel Mp – mlh Multi syringes (Mircel/TMC Polska)	Pompa strzykawkowa	0,00	2 780,00	
Średni koszt pompy strzykawkowej		0,00	2 780,00	-
CADD Legacy PCA (AKME)	Minipompa infuzyjna	0,00	5 940,00**	informacja od producenta*

\*informacja od producenta/dystrybutora produktu - pozyskana drogą mailową/telefoniczną (październik 2013 r.);  
\*\*koszt eksploatacji obejmuje cenę kasety (kasety 50 ml 30 PLN brutto, dla odbiorcy indywidualnego) oraz dwóch baterii 1,5 V.

Z uwagi na niższą cenę zakupu i minimalne koszty eksploatacji (jedynie koszty baterii) można zakładać, że pompy strzykawkowe będą częściej wybierane przez pacjentów. Dlatego w analizie podstawowej, jako jednorazowy koszt związany z podaniem leku uwzględniono średni koszt zakupu pompy strzykawkowej, natomiast koszt minipompy infuzyjnej (objętościowej) wykorzystano w analizie wrażliwości.

Koszt baterii zasilających pompy strzykawkowe oraz mini pompy infuzyjne zaczerpnięto z portalu *ceneo.pl* [75]. Z uwagi na znaczny zakres cenowy baterii wybrano produkty wg największej popularności przyjmując filtry odpowiadające rodzajowi szukanej baterii (np. „Baterie i akumulatory AAA”). Szczegóły oszacowań znajdują się w modelu dołączonym do niniejszej analizy, natomiast w poniższej tabeli przedstawiono roczny koszt zakupu baterii dla poszczególnych pomp.

**Tabela 21.**  
**Roczny koszt baterii**

Wyrób medyczny	Zasilanie	Żywotność baterii	Roczny koszt [PLN]	Źródła danych
Mp-Daily mm/24h	3 x bateria LR03 AAA	2,5 mies.*	47,52	[75; 76]
Micrel Mp – mlh Multi syringes	3 x bateria LR03 AAA	1,6 mies.**	76,58	
Średni koszt roczny			62,05	-
CADD Legacy PCA	2 x bateria LR06 AA	1 mies.	148,23	[75]

\*średnio 2-3 miesiące [76]; \*\*więcej niż 70 pełnych infuzji (zakładając średnią dawkę dzienną oraz 1 amp.-strz. APO-CSI o pojemności 50 ml) [76]

Trwałość pomp strzykawkowych jest wysoka, praktycznie zdarzają się pacjenci stosujący pompy 10-15 letnie, dlatego przyjęto, zużycie 1 pompy na 1 pacjenta rozpoczynającego terapię apomorfiną. Poniższa tabela zawiera zestawienie kosztów związanych z podaniem apomorfiny w postaci ciągłego wlewu podskórnego.

**Tabela 22.**  
**Koszt podania leku w podziale na 1 cykl oraz kolejne cykle [PLN]**

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
<b>1 cykl</b>		
Pompa strzykawkowa	0,00	2 780,00
Baterie zasilające	0,00	62,05
Środki medyczne potrzebne do uzyskania dostępu podskórnego i podawania leków	0,00	1 280,89
<b>Łącznie</b>	<b>0,00</b>	<b>4 122,94</b>
<b>Kolejne cykle</b>		
Baterie zasilające	0,00	62,05
Środki medyczne potrzebne do uzyskania dostępu podskórnego i podawania leków	0,00	1 280,89
<b>Łącznie</b>	<b>0,00</b>	<b>1 342,94</b>

#### 4.2.2.3.6 Koszty doustnych leków przeciwparkinsonowych

W ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [41] obecnie refundowane w ramach wykazu leków refundowanych we wskazaniu: choroba Parkinsona są następujące substancje czynne: lewodopa z benserazyd, lewodopa z karbidową, pirybedyl, ropinirol, biperiden, amantadyna, selegilina oraz bromokryptyna. W badaniach klinicznych oceniających skuteczność apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych zużycie doustnych leków przeciwparkinsonowych przedstawiono jako równoważnik dawki lewodopy (wartość średnia dobowo).



Z uwagi na powyższe oszacowanie średniego kosztu jednostkowego (za 1 mg substancji czynnej) przeprowadzono przy uwzględnieniu dawek równoważnych lewodopie. Poniższa tabela przedstawia dawki leków dopaminergicznych obecnie refundowanych we wskazaniu leczenia choroby Parkinsona równoważne 100 mg lewodopy (LDE). Przedstawiono również przelicznik służący do kalkulacji dawek równoważnych dawce lewodopy. LDE oraz przeliczniki zaczerpnięto z przeglądu systematycznego *Levodopa dose equivalency - a systematic review* [83].

**Tabela 23.**  
**Równoważnik dawki lewodopy (LDE) [83]**

Substancja czynna	LDE (równoważnik dawki lewodopy)*	Przelicznik**
Lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	100	×1
Lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy o przedłużonym uwalnianiu	133	×0,75
Amantadyna	100	×1
Pirybedyl	100	×1
Ropinirol	5	×20
Selegilina	10	×10
Bromokryptyna	10	×10 <sup>a</sup>

\*taki sam efekt przeciwparkinsonowy jak 100 mg lewodopy; przelicznik - współczynnik, przez jaki należy pomnożyć dawkę leku, aby otrzymać równoważną dawkę lewodopy; <sup>a</sup>oszacowano przy uwzględnieniu LDE dla bromokryptyny

W celu oszacowania kosztów leków przeciwparkinsonowych wykorzystano średni koszt za mg LDE substancji czynnych refundowanych we wskazaniu choroba Parkinsona (lewodopa (z inhibitorem dekarboksylazy), pirybedyl, ropinirol, amantadyna, selegilina i bromokryptyna). Średni koszt za mg zważono udziałami poszczególnych refundowanych w chorobie Parkinsona leków dopaminergicznych w łącznej refundacji tych leków. Zastosowano przy tym najbardziej aktualne na 2014 rok dane o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków zawierających rozważane substancje czynne z okresu styczeń-kwiecień 2014 roku. Źródło danych o liczbie zrefundowanych opakowań stanowił załącznik do Komunikatu DGL zamieszczony na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia [42]. Szczegóły oszacowania zamieszczono w załączniku (patrz Tabela 82) natomiast koszt 1 miligramu LDE w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej płatników zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
**Koszt jednostkowy leków przeciwparkinsonowych\***

Substancja czynna	Średnia ważona odpłatność NFZ/mg substancji [PLN]**	Średnia ważona odpłatność NFZ+pacjent/mg substancji [PLN]**
Doustne leki przeciwparkinsonowe (LDE)	0,0068	0,0080

\*obliczone na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [41] oraz w oparciu o dane NFZ odnośnie liczb zrefundowanych opakowań [42] w okresie styczeń-kwiecień 2014 r.; \*\*podano jako wartości zaokrąglone do 4 miejsc po przecinku, natomiast w oszacowaniach przyjęto wartości niezaokrąglone

Spośród badań stanowiących źródło danych o skuteczności [11-18], jedynie badanie *Garcia-Ruiz 2008* [15] przedstawia wpływ leczenia apomorfina na obniżenie dawkowania leków przeciwparkinsonowych (LDE). Pozostałe publikacje określają zmianę jedynie dawkowania lewodopy. Z uwagi na

powyższe zdecydowano się na uwzględnienie dodatkowo danych z publikacji *Martinez-Martin 2011* [14], *Rambour 2014* [19], *Tyne 2004* [20], *Sixel-Döring 2011* [21], które to badania dostarczają informacji o zmianie dawkowania leków przeciwparkinsonowych w trakcie leczenia apomorfiną w postaci ciągłych wlewów podskórnych. Powyższe założenie, jest założeniem konserwatywnym ze względu na większe obniżenie dawki leków przeciwparkinsonowych raportowane w badaniu *Garcia-Ruiz 2008* [15] niż w większości uwzględnionych badaniach (patrz Tabela 25). W ramach analizy wrażliwości koszty optymalnej terapii doustnej określono na podstawie zużycia lewodopy (szczegóły oszacowań zamieszczono w załączniku, zobacz 8.15.3, str. 143)

**Tabela 25.**  
**Kalkulacja średniej dziennej dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE) przed zastosowanie leczenia apomorfiną oraz zmiana dawkowania leków przeciwparkinsonowych (LDE) po zastosowaniu apomorfiny**

Badanie	N	Dzienna dawka leków przeciwparkinsonowych (LDE) [mg]			
		Wyjściowo	W trakcie leczenia APO-CSI	Zmiana (zmiana procentowa [%])	Średnia ważona zmiana [%]
<i>Martinez-Martin 2011</i> [14]	17	1 077,8	458,8	-619,06 (-54,7%)	-36,7%
<i>Garcia-Ruiz 2008</i> [15]	82	1 405,0	800,1	-604,9 (-43,1%)	
<i>Rambour 2014</i> [19]	81	1 142,0	711,0	-431 (-37,7%)	
<i>Tyne 2004</i> [20]	66	1 104,0	808,0	-296 (-36,8%)	
<i>Sixel-Döring 2011</i> [21]	62	1 094,0	746,0	-348 (-31,8%)	
Średnia ważona dawka wyjściowa LDE		1 190,7	-	-	-

Zmianę dawkowania leków przeciwparkinsonowych w ramieniu komparatora oszacowania na podstawie wyników badania porównawczego *Martinez-Martin 2011* [14], włączonego do analizy głównej analizy efektywności klinicznej apomorfiny. Poniższa tabela przedstawia procentowy wzrost dawkowania leków przeciwparkinsonowych u pacjentów stosujących wyłącznie terapią doustną.

**Tabela 26.**  
**Zmiana dawkowania leków przeciwparkinsonowych w ramieniu komparatora**

Parametr	Dzienna dawka [mg]				Źródło
	Wyjściowo	Po roku leczenia*	Zmiana	Zmiana procentowa [%]	
Dawka leków przeciwparkinsonowych	1 028,18	1 154,54	126,36	<b>12,3%</b>	<i>Martinez-Martin 2011</i> [14]

\*średni czas leczenia 12,5 miesiąca

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie średniej dziennej dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE) wyjściowo oraz po pierwszym roku leczenia (uwzględniając procentowe zmiany dawkowania tychże leków). Wyjściową dawkę leków przeciwparkinsonowych oszacowano jako średnią ważoną liczebnością próby z badań stanowiących źródło danych o zmianie dawkowania tych leków, tj. *Martinez-Martin 2011* [14], *Garcia-Ruiz 2008* [15], *Rambour 2014* [19], *Tyne 2004* [20], *Sixel-Döring 2011* [21] (zobacz Tabela 25).



**Tabela 27.**  
**Leki przeciwparkinsonowe w trakcie leczenia: apomorfina vs optymalna terapia doustna**

Strategia leczenia	Dawka początkowa [mg]	Zmiana daw-kowania po 1 roku leczenia	Dawka końcowa [mg]	Źródło
APO-CSI+OTD	1 190,7	-36,7%	753,6	[14, 15, 19-21]
OTD	1 190,7	+12,3%	1 337,0	[14]

Koszt leków przeciwparkinsonowych dla pierwszego roku przyjęto na poziomie dawki początkowej (przed zastosowaniem apomorfiny) natomiast w kolejnych cyklach modelu przyjęto stałą dzienną dawkę leków uwzględniającą procentową zmianę dawkowania wynikającą z zastosowania apomorfiny lub optymalnej terapii doustnej. Konserwatywnie założono, że pacjenci przerywający leczenie apomorfina, stosują leki przeciwparkinsonowe w dawkach takich jak w ramieniu komparatora. Poniżej przedstawiono roczne koszty leków przeciwparkinsonowskich w ramieniu interwencji oraz komparatora, z perspektywy NFZ oraz wspólnej w podziale na pierwszy oraz kolejne cykle modelu.

**Tabela 28.**  
**Roczny koszt leków przeciwparkinsonowych w ramieniu interwencji i komparatora**

Cykl	Dawka dzienna leków przeciwparkinsonowych [mg]	Koszt jednostkowy persp. NFZ/wspólna [PLN]	Roczny koszt* [PLN]	
			persp. NFZ	persp. wspólna
APO-CSI+OTD				
1 cykl	1 190,7	0,0068 / 0,0080	2 936,48	3 470,86
Kolejne cykle	753,6		1 858,60	2 196,83
OTD				
1 cykl	1 190,7	0,0068 / 0,0080	2 936,48	3 470,86
Kolejne cykle	1 337,0		3 297,36	3 897,42

\*oszacowano przy założeniu średnio 365 dni w roku

#### 4.2.2.3.7 Koszty domperydonu

Domperydon jest obwodowym antagonistą receptorów dopaminergicznych i pozwala zapobiec nudnościom i wymiotom oraz spadkom ciśnienia krwi spowodowanym przez apomorfina [46]. Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego APO-go PFS® niezbędne jest ustalone podawanie pacjentowi domperydonu, zazwyczaj 20 mg trzy razy na dobę przez co najmniej 2 dni przed rozpoczęciem leczenia. Natomiast po ustabilizowaniu leczenia dawkę domperydonu 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 [24], jedynym lekiem dopuszczonych do obrotu w Polsce, zawierającym substancję czynną domperydon jest preparat Oropidys®. 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 domperidon 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 [43]. 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. W kalkulacjach cenę producenta (przeliczoną zgodnie ze średnim rocznym kursem € w 2014 roku) powiększono o podatek od towarów i usług VAT, tj. o 8%, oraz doliczono marżę 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% [44]. 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% [45]. 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 się w 2014 roku marży na poziomie z roku 2013 za podejście konserwatywne.

Ostatecznie do kalkulacji kosztu stosowania domperidonu 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 29.**  
**Koszt jednostkowy domperidonu**

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 [46]. Z uwagi na powyższe przyjęto, że przez pierwsze dwa miesiące terapii apomorfina pacjenci przyjmują pełną, zgodną z charakterystyką produktu leczniczego APO-go PFS® dawkę domperidonu, w dziennej dawce równej 60 mg ( $3 \times 20$  mg). Po tym okresie przyjęto możliwość obniżenia dawki domperidonu. Informacji na temat średniego zużycia leku po stabilizacji leczenia apomorfina zaczerpnięto z publikacji prezentujących takie dane, a mianowicie Hughes 1993 [11] oraz Frankel 1990 [17] (stanowiących źródło danych o skuteczności zastosowania apomorfiny). Dodatkowo w analizie wrażliwości oprócz danych z ww. badań [11, 17] wykorzystano również zużycie domperidonu przedstawione w publikacji Pietz 1998 [23] (patrz poniższa tabela).

**Tabela 30.**  
**Średnie zużycie domperydonu po stabilizacji leczenia apomorfina**

Badanie	Dzienna dawka leku [mg]	Odsetek pacjentów stosujących domperydon	Średnia dawka /pacj. [mg]	Liczba pacjentów w badaniu [N]	Średnia ważona dzienna dawka /pacj. [mg]
Analiza podstawowa					
Hughes 1993 [11]	25	31%	10,2	22	10,9
Frankel 1990 [17]	35	33%	11,6	25	
Analiza wrażliwości					
Hughes 1993 [11]	25	31%	10,2	22	8,9
Frankel 1990 [17]	35	33%	11,6	25	
Pietz 1998 [23]	40	13%	5,0	25	

pacj. - pacjent

Poniżej zamieszczono kalkulacje średniego zużycia domperydonu w kolejnych cyklach modelu.

**Tabela 31.**  
**Średnie zużycie domperydonu 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)	[1, 46]
	Od 3-12 mies.	10,9	3 325 (=10,9 × 10 × 365/12)	Tabela 30
	Łącznie	-	6 975	-
Kolejne cykle*	10,9	3 990 (=10,9 × 365)	Tabela 30	
Analiza wrażliwości				
1 cykl*	Do 2 miesięcy	60 (3 × 20)	3 650 (=60 × 2 × 365/12)	[1, 46]
	Od 3-12 mies.	8,9	2 698 (=8,9 × 10 × 365/12)	Tabela 30
	Łącznie	-	6 348	-
Kolejne cykle*	8,9	3 238 (=8,9 × 365)	Tabela 30	

\*przyjęto cykl długości 1 roku

Tabela 32 zawiera oszacowanie łącznego kosztu domperydonu, przy założeniu powyższego zużycia leku (6 975 mg i 3 990 mg odpowiednio w pierwszym oraz w kolejnych w cyklach modelu) oraz kosztu jednostkowego (za 1 mg substancji czynnej, patrz Tabela 29).

**Tabela 32.**  
**Łączny koszt domperydony w kolejnych cyklach modelu**

Cykl	Zużycie / cykl [mg]	Koszt / 1 mg [PLN]		Koszt / cykl [PLN]	
		Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
Analiza podstawowa					
1 cykl*	6 975	0,00	■	0,00	■
Kolejne cykle*	3 990	0,00	■	0,00	■
Analiza wrażliwości					
1 cykl*	6 348	0,00	■	0,00	■
Kolejne cykle*	3 238	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 33.**  
**Częstość wizyt związanych z monitorowaniem pacjentów w ramach opieki specjalistycznej (na podstawie opinii ekspertów medycznych\*)**

Parametr		APO-CSI+OTD	OTD	Źródło danych
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	1 rok	■	■	Opinia ekspertów medycznych* (patrz rozdz. 8.13, str. 137)
	Kolejne lata	■	■	
W12 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	1 rok	■	■	
	Kolejne lata	■	■	

Powyższa tabela została opracowana na podstawie opinii ekspertów medycznych oraz załącznika nr 7 do zarządzenia nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. [48]. 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 34.**  
**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



Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa [pkt.]	Cena punktu [PLN/pkt.]	Wycena świadczenia [PLN]
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 ciągłych wlewów podskórnych. Poniższe koszty są niezależne 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 35.**  
**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-CSI+OTD	1 cykl	██████████	██████████	305,60
	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 dziewięć 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 3-5)). 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 73, str. 111).

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 bezpośrednich 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 kapitacyjnej przypadającej na jednego pacjenta, która korygowana jest współczynnikiem odpowiednim do grupy wiekowej świadczeniobiorcy albo charakteru miejsca pobytu świadczeniobiorcy. Wysokość stawki kapitacyjnej 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 [51].



**Tabela 36.**  
**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 37.**  
**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. [51]; \*\* 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 [78]). Świadczenia specjalistyczne, podczas których niewykonywane 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 [78]. Poniżej zamieszczono kalkulację kosztu jednostkowego porady ambulatoryjnej u specjalisty w dziedzinie neurologii (w poradni neurologicznej).

**Tabela 38.**  
**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 39.**  
**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 38; 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. 139. 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. 139. Poniżej przedstawiono wycenę punktową uwzględnionych świadczeń wraz z oszacowaniem kosztów jednostkowych poszczególnych badań diagnostycznych.

**Tabela 40.**  
**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. 139; <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 41.**  
**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	$B = A \times 615,92$ PLN <sup>a</sup>	C	$D = C \times 374,22$ PLN <sup>a</sup>	E	$F = E \times 360,01$ PLN <sup>a</sup>	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 40; 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 37), koszt porad ambulatoryjnych (Tabela 39) oraz koszt badań diagnostycznych (Tabela 41). 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 42.**  
Zestawienie łącznych kosztów ogólnych 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

Powyższe koszty pokrywane są w całości przez płatnika publicznego, dlatego są jednakowe dla rozpatrywanych perspektyw (NFZ i wspólnej).



Z uwagi na niepewność dotyczącą oszacowania kosztów leczenia pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby Parkinsona na podstawie danych o zużyciu zasobów określonych dla warunków brytyjskich, w ramach analizy wrażliwości poczyniono szereg założeń, mających na celu przetestowanie wpływu niepewnych parametrów na wyniki analizy podstawowej.

Poniżej wymieniono założenia testowane w ramach analizy wrażliwości:

- 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 1);
- 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 2) lub o +100% kosztów wszystkich stanów (Wariant 3).

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

**Tabela 43.**  
**Zestawienie kosztów ogólnych ChP - analiza wrażliwości [PLN]**

Stan		Analiza podstawowa	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
OFF	H&Y				
OFF I	3	<b>1 139,09</b>	1 139,09	569,54	2 278,18
	4	<b>1 729,92</b>	1 729,92	864,96	3 459,83
	5	<b>2 540,11</b>	2 540,11	1 270,06	5 080,22
OFF II	3	<b>1 474,25</b>	1 474,25	737,12	2 948,49
	4	<b>4 742,25</b>	4 742,25	2 371,13	9 484,51
	5	<b>7 908,36</b>	7 908,36	3 954,18	15 816,72
OFF III	3	<b>973,65</b>	973,65	486,83	1 947,30
	4	<b>3 291,81</b>	3 291,81	1 645,90	6 583,61
	5	<b>7 477,71</b>	7 477,71	3 738,86	14 955,42
OFF IV	3	<b>1 195,66</b>	973,65	597,83	2 391,33
	4	<b>678,50</b>	3 291,81	339,25	1 357,00
	5	<b>9 041,42</b>	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 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 2: równoczesna zmiana o -50% kosztów wszystkich stanów;  
Wariant 3: równoczesna zmiana o +100% kosztów wszystkich stanów.

#### 4.2.2.3.10 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Stosowanie APO-CSI związane jest z ryzykiem wystąpienia miejscowych zdarzeń niepożądanych – guzków podskórnych. Guzki i owrzodzenia ustępują stopniowo po zaprzestaniu wlewności apomorfiny. W leczeniu skuteczne mogą być stosowane miejscowo ultradźwięki [1]. Profilaktyka zmian skórnych polega na rotacji miejsc wkłucia. Kontrola stanu skóry i systematyczne monitorowanie

ewentualnych zmian oraz ich właściwe leczenie powinny być stałym elementem opieki nad chorymi otrzymującymi przewlekle podskórne wlewy apomorfiny. [46]

Częstość wystąpienia powikłań podskórnych zaczerpnięto z badań stanowiących źródło danych o skuteczności apomorfiny, uwzględniono zdarzenia o stopniu umiarkowanym do ciężkiego (zobacz poniższa tabela), przy czym roczną częstość występowania 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  $i$  ( $i = \text{rok}$ ).

**Tabela 44.**  
**Częstość występowania guzków podskórnych (stopień umiarkowany do ciężkiego)**

Badanie	n	N	Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia	Okres obserwacji [miesiące]	Roczne ryzyko*	Roczne prawdopodobieństwo ważone liczebnością próby
<i>Di Rosa 2003</i> [12, 13]	1	11	0,091	24	0,047	0,073
<i>Hughes 1993</i> [11]	6	22	0,409	36,5	0,159	
<i>Garcia Ruiz 2008</i> [15]	7	82	0,085	19,93	0,052	
<i>Frankel 1990</i> [17]	3	21	0,143	22	0,081	

\*oszacowano przy użyciu formuły (\*)

Zgodnie z badaniem *Hughes 1993* [11] pacjenci, u których wystąpiły powikłania skórne (umiarkowane do ciężkich) wymagali chirurgicznego oczyszczenia oraz zamknięcia obszarów owrzodzenia. Z uwagi na powyższe koszt leczenia chorego z powodu występowania guzków podskórnych o stopniu umiarkowanym do ciężkiego oszacowano zakładając realizację jednego ze świadczeń zabiegowych realizowanych w ramach zabiegowej grupy JGP: Z31: „Świadczenia zabiegowe - grupa 31” [50] (kod ICD-9):

- Oczyszczenie przez wycięcie zdewitalizowanej tkanki (86.221)
- Wycięcie martwiczej tkanki (86.222)
- Wycięcie wilgotnej tkanki martwiczej (86.223)
- Usunięcie tkanki martwiczej (86.271)
- Usunięcie wilgotnej tkanki martwiczej (86.272)
- Usunięcie zdewitalizowanej tkanki, martwicy lub wilgotnej tkanki martwiczej przez szczotecz-kowanie (86.281)
- Usunięcie zdewitalizowanej tkanki, martwicy lub wilgotnej tkanki martwiczej przez irygację pod ciśnieniem (86.282)
- Usunięcie zdewitalizowanej tkanki, martwicy lub wilgotnej tkanki martwiczej przez zdrapanie (86.283)
- Usunięcie zdewitalizowanej tkanki, martwicy lub wilgotnej tkanki martwiczej przez przemycie (86.284)

**Tabela 45.**  
**Oszacowanie leczenia miejscowych zdarzeń niepożądanych**

Kod grupy	Wycena punktowa	Wartość punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Z31 Świadczenia zabiegowe - grupa 31	4	8,87	35,48	[50]

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

Poniższa tabela oszacowanie uśrednionego, o częstość występowania działania niepożądanego, kosztu leczenia guzków podskórnych przypadający na pacjenta leczonego apomorfina w postaci ciągłego wlewu podskórnego

**Tabela 46.**  
**Uśredniony koszt leczenia na pacjenta leczonego apomorfina**

Parametr	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia	Koszt leczenia /pacjenta [PLN]	Uśredniony koszt /pacjenta [PLN]
Guzki podskórne	0,072	35,48	2,61 (=0,073 × 35,48)

Przyjęto, że monitorowanie stanu chorego, u którego wystąpiło zdarzenie niepożądane, rozliczane będzie w ramach kosztów opieki specjalistycznej (patrz rozdz. 4.2.2.3.8, wg opinii ekspertów częstość wizyt ambulatoryjnych w dużej mierze zależy od występowania działań niepożądanych zastosowanego leczenia).

#### 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* [22], 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 [22]. Opis badania *Lowin 2011* [22] zamieszczono w rozdziale 8.4 (str. 110).

Poniższa tabela zestawia 6-miesięczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zaczerpnięte z publikacji *Lowin 2011* [22] oraz przeliczone zgodnie ze standardową formułą (\*) na roczne prawdopodobieństwa, stosownie do długości cyklu.

**Tabela 47.**  
**Prawdopodobieństwo progresji choroby oraz zgonu**

Przejście	Prawdopodobieństwo 6-miesięczne	Prawdopodobieństwo roczne	Źródło danych
H&Y3-> H&Y4	0,085	0,163 (=1-(1-0,085) <sup>2</sup> )	<i>Lowin 2011</i> [22]
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&Y3->Zgon	0,020	0,040 (=1-(1-0,020) <sup>2</sup> )	Lowin 2011 [22]
H&Y4->Zgon	0,070	0,135 (=1-(1-0,070) <sup>2</sup> )	
H&Y5->Zgon	0,225	0,399 (=1-(1-0,225) <sup>2</sup> )	
OFF I -> OFF II	0,127	0,238 (=1-(1-0,127) <sup>2</sup> )	Lowin 2011 [22]
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) [27]. 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. 116). 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 odnalezionej w drodze wyszukiwania systematycznego badania *Lowin 2011* [22], które to stanowiło analizę opłacalności wlewu dojelitowego lewodopa/karbidopa w porównaniu do leczenia standardowego u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona w Wielkiej Brytanii. Autorzy publikacji *Lowin 2011* [22] 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% okresu czuwania w stanie *off*. Poniżej zamieszczono wartości użyteczności pochodzące z analizy *Lowin 2011* [22].

**Tabela 48.**  
**Użyteczności stanów zdrowia w chorobie Parkinsona wg kwestionariusza EQ-5D (badanie Lowin 2011 [22])**

Czas trwania stanów off 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* [28], w której jakość życia pacjentów oceniana była 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 stanu off w ciągu fazy czuwania. 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 49.**  
**Użyteczności stanów zdrowia w chorobie Parkinsona według skali analogowej i metody loterii (badanie Palmer 2000 [28])**

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 badania *Lowin 2011* [22] z uwagi na stadium zaawansowania choroby Parkinsona, dla których określono użyteczności. Wydaje się, że użyteczności z publikacji *Palmer 2000* [28] określone są dla chorych w lepszym stanie zdrowia niż chorzy potencjalnie kwalifikujący się do terapii apomorfina w postaci ciągłego wlewu podskórnego. Potwierdza to również wykorzystanie użyteczności z publikacji *Palmer 2000* [28] w analizie ekonomicznej *Haycox 2009* [29] oceniającej kosztową efektywność dwóch przeciwparkinsonowych opcji terapeutycznych we wczesnej postaci choroby Parkinsona (pierwsza linia leczenia: rasagilina vs pramipeksol).

W ramach analizy wrażliwości 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 50) oraz analizie wrażliwości (Tabela 51).

**Tabela 50.**  
Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej (*Lowin 2011* [22])

Czas trwania stanów off 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

**Tabela 51.**  
Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie wrażliwości

Czas trwania stanów off w ciągu fazy czuwania	Zaawansowanie ChP w skali Hoehn-Yahra		
	3 stopień	4 stopień	5 stopień
Użyteczności stanów zdrowia przyjmują wartości jedynie w zakresie od 0 do 1			
0%-25%	0,643	0,387	0,131
26%-50%	0,555	0,299	0,043
51%-75%	0,467	0,211	0,000**
>75%	0,379	0,123	0,000**

\*dla wartości ujemnych przyjęto wartość 0



### 4.3. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 52. 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 / 1) dawka zaczerpnięta ze wszystkich badań włączonych do analizy efektywności klinicznej (zobacz rozdział 8.15.2) 2) uzupełnianie ciągłego wlewu podskórnego przerywanymi bolusami dodatkowymi – koszt uwzględnia koszt leku oraz jego podania (wartość po znaku „+”); zobacz rozdz. 8.15.1
Roczny koszt doustnego leczenia standardowego w ramieniu apomorfiny	1 cykl: 2 936,48 / 3 470,86 Kolejne cykle: 1 858,60 / 2 196,83	1 cykl: 1 778,44 / 1 895,96 Kolejne cykle: 1 243,31 / 1 325,47	Obliczone na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [41] oraz w oparciu o dane NFZ odnośnie liczb zrefundowanych opakowań [42] w 2014 r., zużycie leków przeciwpatkinsonowych (LDE) na podstawie: [14-15, 19-21] (zobacz rozdział 4.2.2.3.6, str. 36)
Roczny koszt doustnego leczenia standardowego w ramieniu komparatora	1 cykl: 2 936,48 / 3 470,86 Kolejne cykle: 3 297,36 / 3 897,42	1 cykl: 1 778,44 / 1 895,96 Kolejne cykle: 2 015,57 / 2 148,75	/ alternatywne wartości na podstawie zużycia lewodopy zaczerpniętych z publikacji [11-12, 15-18] (zobacz rozdział 8.15.3, str. 143)
Koszty podania apomorfiny (roczny)	1 cykl: 0,00 / 4 122,94 Kolejne cykle: 0,00 / 1 342,94	1 cykl: 0,00 / 5 940 + 2 149,12 Kolejne cykle: 0,00 / 2 149,12	Koszt wyznaczony w oparciu o cenę detaliczną pompy strzykawkowej, koszt baterii oraz koszt środków medycznych (zobacz rozdział 4.2.2.3.5, str. 33) / koszt zakupu mobilnej pompy objętościowej, cenę kasety do podania leku (24 szt./rok), koszt baterii oraz koszt środków medycznych
Koszt ustalania dawki progowej leku	1 144	Nie rozważano	Koszt roczny według taryfikatorów NFZ, zobacz rozdział 4.2.2.3.4 (str. 32).

Parametr modelu (koszty)	Wartość w analizie podstawowej NFZ/ NFZ+pacjent	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/ NFZ+pacjent	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności
Roczny koszt domperydonu	1 cykl: 0,00 / [redacted] Kolejne cykle: 0,00 / [redacted]	1) 1 cykl: 0,00 / [redacted] Kolejne cykle: 0,00 / [redacted] 2) -50%, +100%	/Jest to koszt stały jako koszt określony urzędowo, w związku z czym, nie rozważano jego zmienności. Źródło danych: Hughes 1993 [11] (zobacz rozdział 4.2.2.3.7, str. 39) / 1) alternatywne wartości na podstawie zagregowane zużycia leku zaczerpniętej z publikacji Hughes 1993 [11], Frankel 1990 [17], Pietz 1998 [23]; 2) w celu przetestowania stabilności wyników
Koszty opieki specjalistycznej	APO-CSI+OTD: 1 rok: 305,60 / 305,60 kolejne lata: 203,39 / 203,39 OTD: 1 rok: 135,59 / 135,59 Kolejne lata: 135,59 / 135,59	APO-CSI+OTD: 1 rok: 267,01 / 267,01 kolejne lata: 125,16 / 125,16 OTD: 1 rok: 83,44 / 83,44 Kolejne lata: 83,44 / 83,44 / APO-CSI+OTD: 1 rok: 344,19 / 344,19 kolejne lata: 281,61 / 281,61 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. 42), zużycie zasobów na podstawie, opinii ekspertów medycznych (patrz rozdz. 8.13) / min/max na podstawie zużycia zasobów określonych przez poszczególne ekspertyzy (patrz rozdz. 8.13)
Koszty ogólne choroby Parkinsona	Tabela 42	Tabela 43	Koszt oszacowano w oparciu o publikację Findley 2011 [35] (zużycie zasobów) oraz o polskie dane kosztowe [36-38, 50, 51]; patrz rozdz. 4.2.2.3.9, str. 43 / w związku z niepewnością oszacowań kosztów leczenia pacjentów w poszczególnych stanach modelu, przyjęto dla uproszczenia konserwatywnie szeroki zakres zmienności w celu oceny stabilności wyników
Koszty zdarzeń niepożądanych	2,61 / 2,61	1,65 / 1,65 5,64 / 5,64	Zobacz rozdział 4.2.2.3.10/ rozważono minimalną i maksymalną częstość występowania zdarzenia niepożądanego (zobacz rozdz. 4.2.2.3.10; Tabela 44)

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	Tabela 5 Utrzymanie efektu leczenia 4 lata	Utrzymanie efektu leczenia 2 lata	Źródło danych: <i>Hughes 1993 [11], Di Rosa 2003 [12, 13], Garcia-Ruiz 2008 [15], Frankel 1990 [17]</i> oraz <i>Pinter 1998 [16]</i> (zobacz rozdział 4.2.2.2, str. 21)  Na podstawie średniego czasu w stanie off w ciągu dnia. Utrzymanie efektu leczenia przyjęto przez okres 4 lat [11, 16] / w ramach analizy wrażliwości czas utrzymania efektu leczenia na poziomie 2 lat [13, 15, 17].
Czas w stanie off u pacjentów leczonych OTD (wartość wyjściowa)	Tabela 5 (wartość wyjściowa)	-	
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra	HY3: 0,061 HY4: 0,468 HY5: 0,472	HY3: 0,055 / 0,067 HY4: 0,601 / 0,334 HY5: 0,345 / 0,599	Źródło danych: <i>Di Rosa 2003 [12], Stocchi 2001 [18]</i> na podst. charakterystyki wyjściowej z badań klinicznych dla których raportowani dany parametr (patrz rozdział 4.2.2.1, str. 21) / dane dla poszczególnych badań <i>Di Rosa 2003 [12] / Stocchi 2001 [18]</i>
Progresja choroby (roczne prawdopodobieństwo)	OFF I -> OFF II: 0,238 OFF II -> OFF III: 0,143 OFF III -> OFF IV: 0,084 HY3 -> HY4: 0,163 HY3 -> HY5: 0,010 HY4 -> HY5: 0,107	Nie rozważano	Źródło danych: <i>Lowin 2011 [22]</i> , 6-miesięczne prawdopodobieństwo przeliczone na ryzyko roczne (patrz rozdział 4.2.2.4, str. 51) / brak danych
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej leku	0,094	0,047 / 0,160	Źródło danych: <i>Frankel 1990 [17], Rambour 2014 [19], Manson 2002 [39]</i> (patrz rozdział 4.2.2.2, str. 21) / minimum [39] / maksimum [17]
Przerwanie w trakcie stabilizacji leczenia apomorfina	0,069	0,070	Źródło danych: <i>Hughes 1993 [11]</i> , szczegóły oszacowania zawiera Tabela 7 / na podstawie przeglądu <i>Deleu 2004 [79]</i>
Prawdopodobieństwo zgonu (ryzyko zgonu)	H&Y3->Zgon: 0,040 H&Y4->Zgon: 0,135 H&Y5->Zgon: 0,399	Nie rozważano	Źródło danych: <i>Lowin 2011 [22]</i> ; 6-miesięczne prawdopodobieństwo przeliczone na roczne / brak danych



Parametr modelu (koszty)	Wartość w analizie podstawowej NFZ/ NFZ+pacjent	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/ NFZ+pacjent	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności
Użyteczności stanów zdrowia			
Użyteczności stanów zdrowia	Tabela 50	Tabela 51	Źródło danych: <i>Lowin 2011</i> [22] / 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 [7]
Horyzont czasowy w modelu	Dożywotni	4 lata; 2 lata	Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest choroba Parkinsona, którego konsekwencje zdrowotne objawiają się w okresie całego dalszego życia chorego, model ekonomiczny został skonstruowany dla dożywotniego horyzontu czasowego. Jako górną granicę wieku pacjenta w modelu przyjęto 100 lat. / zgodnie z okresem dla jakiego dostępne są dane dot. skuteczności apomorfiny ( <i>Hughes 1993</i> [11]; <i>Di Rosa 2003</i> [12, 13] oraz <i>Garcia-Ruiz 2008</i> [15])

## 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-CSI/OTD vs OTD przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu Markowa.

**Tabela 53.**  
**Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania APO-CSI/OTD vs OTD**

Parametr	APO-CSI/OTD	OTD	Różnica	Udział w koszcie całkowitym APO-CSI	Udział w koszcie całkowitym OTD
<b>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ, bez RSS</b>					
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	7 855	10 120	-2 265	■	■
Koszty premedykacji domperidonem	0	0	0	■	■
Koszty monitorowania	666	429	237	■	■
Koszty leczenia działań niepożądanych	6	0	6	■	■
Koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona	10 426	14 958	-4 532	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■
<b>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ, z RSS</b>					
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	7 855	10 120	-2 265	■	■
Koszty premedykacji domperidonem	0	0	0	■	■
Koszty monitorowania	666	429	237	■	■
Koszty leczenia działań niepożądanych	6	0	6	■	■
Koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona	10 426	14 958	-4 532	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■
<b>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ+pacjent, bez RSS</b>					
Łączny koszt apomorfiny bez uwzględnienia RSS	■	■	■	■	■
Koszty podania apomorfiny	5 925	0	5 925	■	■

Parametr	APO-CSI/OTD	OTD	Różnica	Udział w koszcie całkowitym APO-CSI	Udział w koszcie całkowitym OTD
Koszty ustalania dawki progowej	1 144	0	1 144	■	■
Koszty doustnych leków przeciwparkinsonowych	9 284	11 961	-2 677	■	■
Koszty premedykacji domperidonem	1 456	0	1 456	■	■
Koszty monitorowania	666	429	237	■	■
Koszty leczenia działań niepożądanych	6	0	6	■	■
Koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona	10 426	14 958	-4 532	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■
Kategoria kosztu – perspektywa NFZ+pacjent, z RSS					
Łączny koszt apomorfiny z uwzględnieniem RSS	■	■	■	■	■
Koszty podania apomorfiny	5 925	0	5 925	■	■
Koszty ustalania dawki progowej	1 144	0	1 144	■	■
Koszty doustnych leków przeciwparkinsonowych	9 284	11 961	-2 677	■	■
Koszty premedykacji domperidonem	1 456	0	1 456	■	■
Koszty monitorowania	666	429	237	■	■
Koszty leczenia działań niepożądanych	6	0	6	■	■
Koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona	10 426	14 958	-4 532	■	■
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, 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 zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla dożywotniego horyzontu czasowego przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszty oszacowano z perspektywy NFZ.



**Tabela 54.**  
**Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ**

Strategia leczenia	APO-CSI/OTD	OTD
<b>Bez RSS</b>		
Koszt leczenia [PLN]	████████	████████
Koszt inkrementalny [PLN]		████████
Efekty [QALY]	████████	████████
Efekt inkrementalny [QALYQ]	0,414	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	228 327	76 080
Cena zbytu netto, przy której $CUR_{APO-CSI}$ nie jest wyższy od $CUR_{OTD}$ [PLN]	████████	
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYQ]</b>	<b>351 705</b>	
Próg opłacalności [PLN/QALYQ]	111 381	
Progowa cena zbytu netto [PLN]	████████	
<b>Z RSS</b>		
Koszt leczenia [PLN]	████████	████████
Koszt inkrementalny [PLN]		████████
Efekty [QALY]	████████	████████
Efekt inkrementalny [QALYQ]	0,414	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	████████	████████
Cena zbytu netto, przy której $CUR_{APO-CSI}$ nie jest wyższy od $CUR_{OTD}$ [PLN]	████████	
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYQ]</b>	████████	
Próg opłacalności [PLN/QALYQ]	111 381	
Progowa cena zbytu netto [PLN]	████████	

Z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla porównania APO-CSI/OTD vs OTD wskazują, że dodanie apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych do optymalnej terapii doustnej lekami przeciwparkinsonowymi jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu komparatora interwencją wynosi 351 705 PLN. Cena progowa opakowania jednostkowego produktu leczniczego APO-go PFS® wynosi ██████████. W przypadku uwzględnienia RSS współczynnik ICUR wyniósł ██████████, natomiast progowa cena zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego APO-go PFS® wynosi ██████████.

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

**Tabela 55.**  
**Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ+pacjent**

Strategia leczenia	APO-CSI/OTD	OTD
<b>Bez RSS</b>		
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]		██████████
Efekty [QALY]	██████████	██████████
Efekt inkrementalny [QALYQ]		0,414
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	241 174	81 573
Cena zbytu netto, przy której $CUR_{APO-CSI}$ nie jest wyższy od $CUR_{OTD}$ [PLN]		██████████
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYQ]</b>		<b>370 511</b>
Próg opłacalności [PLN/QALYQ]		111 381
Progowa cena zbytu netto [PLN]		██████████
<b>Z RSS</b>		
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]		██████████
Efekty [QALY]	██████████	██████████
Efekt inkrementalny [QALYQ]		0,414
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	██████████
Cena zbytu netto, przy której $CUR_{APO-CSI}$ nie jest wyższy od $CUR_{OTD}$ [PLN]		██████████
<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 roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu OTD przez APO-CSI/OTD wyniósł 370 511 PLN, natomiast przy uwzględnieniu RSS współczynnik ICUR został oszacowany na ██████████.

#### 4.4.3. Prosta analiza wrażliwości

W poniższych podrozdziałach zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości porównującej apomorfine w postaci ciągłego wlewu podskórnego 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 PFS®, przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości prognozy optymalności – 111 381 PLN/QALYG (nazywaną *progową ceną zbytu netto*), oraz cenę zbytu netto, przy której współczynnik CUR dla ocenianej interwencji nie jest wyższy od współczynnika CUR dla komparatora.

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

Tabela 56.  
Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Parametr	APO-CSI + OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	Cena zbytu netto, przy której CUR <sub>APO-CSI</sub> nie wyższy od CUR <sub>OTD</sub>
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				
<b>Analiza podstawowa</b>	█	█	█	█	<b>351 705</b>	-	█	█
Utrzymanie efektu leczenia apomorfiną przez okres 2 lat	█	█	█	█	382 836	9%	█	█
Koszt OTD na podstawie zużycia lewodopy	█	█	█	█	354 241	1%	█	█
Koszt pompy objętościowej	█	█	█	█	351 705	0%	█	█
Domperidon (alternatywne dane o zużyciu)	█	█	█	█	351 705	0%	█	█
<b>Perspektywa NFZ</b>								
					76 080			
					76 080			
					64 303			
					76 080			
					76 080			



Parametr	APO-CSI + OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	Cena zbytu netto, przy której CUR <sub>APO-CSI</sub> nie wyższy od CUR <sub>OTD</sub>
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR	Koszt [PLN]				
Domperrydon (koszt -50%)	█	█	228 327	█	76 080	351 705	0%	█
Domperrydon (koszt +100%)	█	█	228 327	█	76 080	351 705	0%	█
Koszty opieki spe- cialistycznej	█	█	228 066	█	75 588	351 631	0%	█
Koszty opieki spe- cialistycznej	█	█	228 589	█	76 572	351 779	0%	█
Wiek wyjściowy (minimum)	█	█	228 326	█	76 080	351 705	0%	█
Wiek wyjściowy (maksimum)	█	█	228 330	█	76 080	351 706	0%	█
Zaawansowanie choroby Parkinso- na wg skali Hoehn- Yahra na podst. [12]	█	█	211 717	█	64 600	345 119	-2%	█
Zaawansowanie choroby Parkinso- na wg skali Hoehn- Yahra na podst. [18]	█	█	251 025	█	94 299	359 698	2%	█
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 1)	█	█	228 570	█	78 887	349 870	-1%	█
Koszty ogólne ChP -50%	█	█	221 367	█	53 772	357 182	2%	█
Koszty ogólne ChP +100%	█	█	242 247	█	120 695	340 751	-3%	█
Średnia dawka apomorfiny = 80,2 mg	█	█	244 193	█	76 080	380 427	8%	█
Użyteczności - wart. alternatywne	█	█	220 734	█	60 358	413 190	17%	█

Analiza ekonomiczna produktu leczniczego APO-go PFS® (apomorfina, roztwór do infuzji) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off) u pacjentów z chorobą Parkinsona

Parametr	APO-CSI + OTD			OTD			ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	Cena zbytu netto, przy której CUR <sub>APO-CSI</sub> nie wyższy od CUR <sub>OTD</sub>
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR				
Przerwanie leczenia w fazie ustalenia dawki progowej - minimum	█	█	231 704	█	█	76 080	351 568	0%	█	█
Przerwanie leczenia w fazie ustalenia dawki progowej - maksimum	█	█	223 279	█	█	76 080	351 922	0%	█	█
Przerwanie leczenia na podst. De-leu 2004 [79]	█	█	227 998	█	█	76 080	351 263	0%	█	█
Brak dyskонтowania	█	█	231 351	█	█	79 416	353 627	1%	█	█
Dyskontowanie 0% efekty 5% koszty	█	█	205 986	█	█	68 899	316 313	-10%	█	█
Dyskontowanie 5% efekty 5% koszty	█	█	237 586	█	█	79 001	366 584	4%	█	█
Zastosowanie dodatkowych wstrzyknień APO-go PEN®	█	█	238 699	█	█	76 080	370 482	5%	█	█
Minimalna częstość AE	█	█	228 324	█	█	76 080	351 700	0%	█	█
Maksymalna częstość AE	█	█	228 337	█	█	76 080	351 722	0%	█	█
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>										
Analiza podstawowa	█	█	241 174	█	█	81 573	370 511	-	█	█
Utrzymanie efektu leczenia apomorfiną przez okres 2 lat	█	█	252 918	█	█	81 573	403 188	9%	█	█
Koszt OTD na podstawie zużycia lewodopy	█	█	235 832	█	█	65 519	373 849	1%	█	█

Parametr	APO-CSI + OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	Cena zbytu netto, przy której CUR <sub>APO-CSI</sub> nie wyższy od CUR <sub>OTD</sub>
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR	Koszt [PLN]				
Koszt pompy objętościowej	█	█	247 914	█	81 573	382 712	3%	█
Domperidon (alternatywne dane o zużyciu)	█	█	240 896	█	81 573	370 008	0%	█
Domperidon (koszt -50%)	█	█	240 202	█	81 573	368 751	0%	█
Domperidon (koszt +100%)	█	█	243 119	█	81 573	374 032	1%	█
Koszty opieki specjalistycznej	█	█	240 913	█	81 081	370 437	0%	█
Koszty opieki specjalistycznej	█	█	241 435	█	82 065	370 585	0%	█
Wiek wyjściowy (minimum)	█	█	241 173	█	81 573	370 511	0%	█
Wiek wyjściowy (maksimum)	█	█	241 177	█	81 573	370 512	0%	█
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra na podst. [12]	█	█	223 414	█	69 455	363 021	-2%	█
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra na podst. [18]	█	█	265 444	█	100 805	379 602	2%	█
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 1)	█	█	241 417	█	84 380	368 676	0%	█
Koszty ogólne ChP -50%	█	█	234 214	█	59 265	375 989	1%	█
Koszty ogólne ChP +100%	█	█	255 094	█	126 188	359 557	-3%	█



Parametr	APO-CSI + OTD				OTD			ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	Cena zbytu netto, przy której CUR <sub>APO-CSI</sub> nie wyższy od CUR <sub>OTD</sub>
	Koszt [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt [PLN]	Efekt [QALY]					
						CUR	CUR				
Średnia dawka apomorfiny = 80,2 mg	█	█	█	█	█	█	█	8%	█	█	
Użyteczności - wart. alternatywne	█	█	█	█	█	█	█	17%	█	█	
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej - minimum	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█	
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej - maksimum	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█	
Przerwanie leczenia na podst. De-leu 2004 [79]	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█	
Brak dyskontowania	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█	
Dyskontowanie 0% efekty 5% koszty	█	█	█	█	█	█	█	-10%	█	█	
Dyskontowanie 5% efekty 5% koszty	█	█	█	█	█	█	█	4%	█	█	
Zastosowanie dodatkowych wstrzyknień APO-go PEN®	█	█	█	█	█	█	█	5%	█	█	
Minimalna częstość AE	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█	
Maksymalna częstość AE	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█	

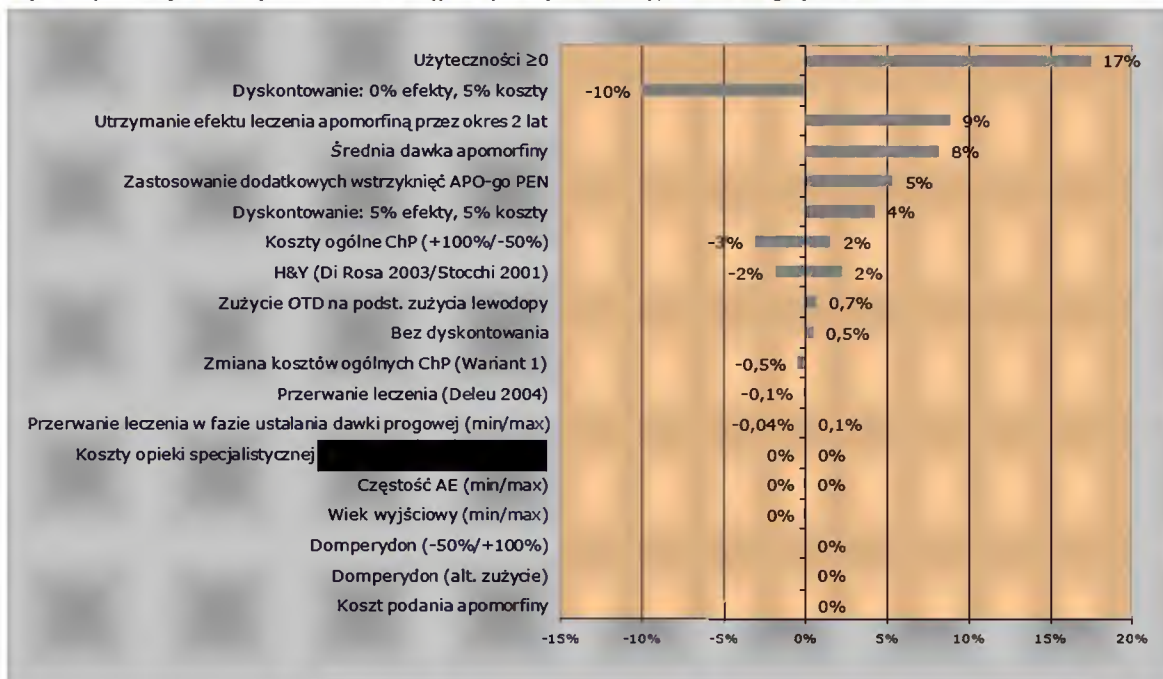
\*Wariant 1: stanom OFF IV/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 4, przypisano odpowiednio koszty stanów OFF III/H&Y 3 oraz OFF III/H&Y 4

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 PFS®) z kosztami i efektami leczenia wyłącznie optymalną terapią doustną lekami przeciwparkinsonowymi wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem apomorfiny w postaci ciągłego wlewu podskórnego 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:

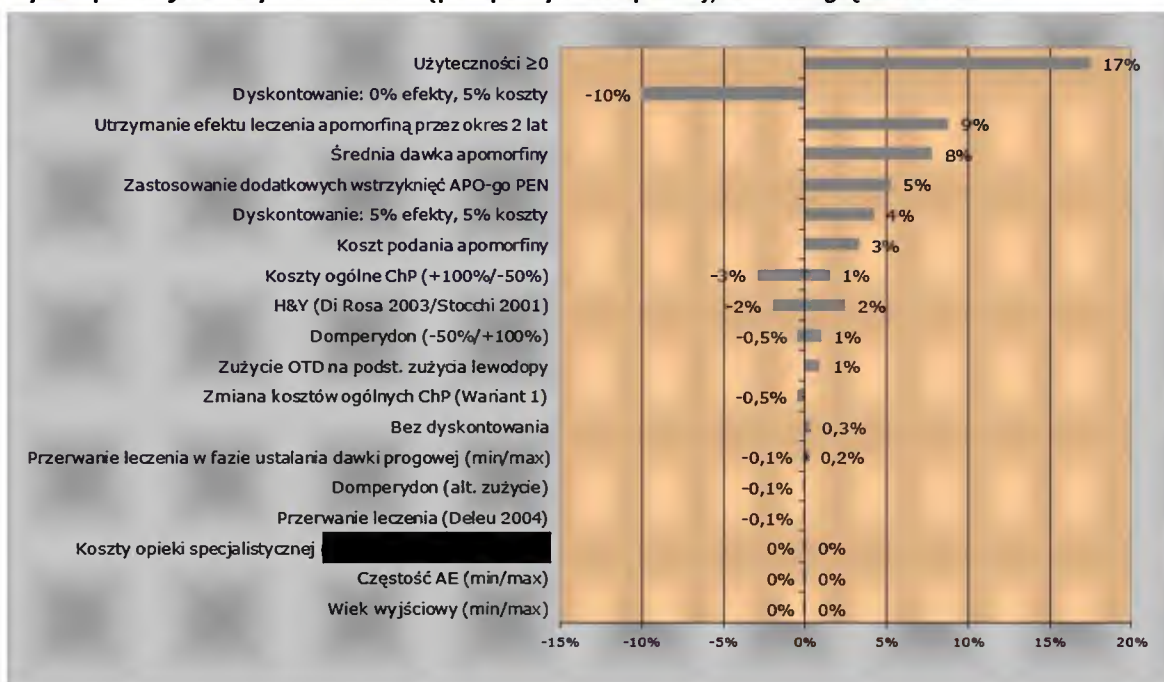
- użyteczności przyjmujące wartości nieujemne ( $\geq 0$ ) (wzrost ICUR o 17% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej);
- brak dyskontowania efektów i dyskontowanie kosztów (5%) (spadek ICUR o 10% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/wspólnej);
- utrzymanie się efektu leczenia apomorfiną przez okres 2 lat (wzrost ICUR o 9% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej).

Graficzną interpretację wyników prostej analizy wrażliwości przedstawiają poniższe wykresy.

**Wykres 1.**  
**Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa NFZ), bez uwzględnienia RSS**



**Wykres 2.**  
**Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa wspólna), bez uwzględnienia RSS**





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

Tabela 57.  
Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Parametr	APO-CSI + OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	Cena zbytu netto, przy której CUR <sub>APO-CSI</sub> nie wyższy od CUR <sub>OTD</sub>
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				
<b>Perspektywa NFZ</b>								
Analiza podstawowa	█	█	█	█	█	-	█	█
Utrzymanie efektu leczenia apomorfiną przez okres 2 lat	█	█	█	█	█	9%	█	█
Koszt OTD na podstawie zużycia lewodopy	█	█	█	█	█	1%	█	█
Koszt pompy objętościowej	█	█	█	█	█	0%	█	█
Domperrydon (alternatywne dane o zużyciu)	█	█	█	█	█	0%	█	█
Domperrydon (koszt -50%)	█	█	█	█	█	0%	█	█
Domperrydon (koszt +100%)	█	█	█	█	█	0%	█	█
Koszty opieki specjalistycznej	█	█	█	█	█	0%	█	█
Koszty opieki specjalistycznej	█	█	█	█	█	0%	█	█
Wiek wyjściowy (minimum)	█	█	█	█	█	0%	█	█
Wiek wyjściowy (maksimum)	█	█	█	█	█	0%	█	█

Parametr	APO-CSI + OTD				OTD			ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	Cena zbytu netto, przy której CUR <sub>APO-CSI</sub> nie wyższy od CUR <sub>OTD</sub>
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR					
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra na podst. [12]	█	█	█	█	█	█	█	-2%	█	█	█
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra na podst. [18]	█	█	█	█	█	█	█	2%	█	█	█
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 1)*	█	█	█	█	█	█	█	-1%	█	█	█
Koszty ogólne ChP -50%	█	█	█	█	█	█	█	2%	█	█	█
Koszty ogólne ChP +100%	█	█	█	█	█	█	█	-3%	█	█	█
Średnia dawka apomorfiny = 80,2 mg	█	█	█	█	█	█	█	8%	█	█	█
Użyteczności - wart. alternatywne	█	█	█	█	█	█	█	17%	█	█	█
Przerwanie leczenia w fazie ustalenia dawki progowej - minimum	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█	█
Przerwanie leczenia w fazie ustalenia dawki progowej - maksimum	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█	█
Przerwanie leczenia na podst. De-leu 2004 [79]	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█	█
Brak dyskontowania	█	█	█	█	█	█	█	1%	█	█	█
Dyskontowanie 0% efekty 5% koszty	█	█	█	█	█	█	█	-10%	█	█	█

Parametr	APO-CSI + OTD				OTD			ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	Cena zbytu netto, przy której CUR <sub>APO-CSI</sub> nie wyższy od CUR <sub>OTD</sub>
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR					
Dyskontowanie 5% efekty 5% koszty	█	█	█	█	█	█	█	4%	█	█	
Zastosowanie dodatkowych wstrzyknięć APO-go PEN®	█	█	█	█	█	█	█	6%	█	█	
Minimalna częstość AE	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█	
Maksymalna częstość AE	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█	
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>											
<b>Analiza podstawowa</b>	█	█	█	█	█	█	█	-	█	█	
Utrzymanie efektu leczenia apomorfiną przez okres 2 lat	█	█	█	█	█	█	█	9%	█	█	
Koszt OTD na podstawie zużycia lewodopy	█	█	█	█	█	█	█	1%	█	█	
Koszt pompy objętościowej	█	█	█	█	█	█	█	4%	█	█	
Domperidon (alternatywne dane o zużyciu)	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█	
Domperidon (koszt -50%)	█	█	█	█	█	█	█	-1%	█	█	
Domperidon (koszt +100%)	█	█	█	█	█	█	█	1%	█	█	
Koszty opieki specjalistycznej	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█	
Koszty opieki specjalistycznej	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█	



Parametr	APO-CSI + OTD				OTD			ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	Cena zbytu netto, przy której CUR <sub>APO-CSI</sub> nie wyższy od CUR <sub>OTD</sub>
	Koszt [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt [PLN]	Efekt [QALY]					
						CUR	CUR				
Wiek wyjściowy (minimum)	█	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█
Wiek wyjściowy (maksimum)	█	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra na podst. [12]	█	█	█	█	█	█	█	█	-2%	█	█
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra na podst. [18]	█	█	█	█	█	█	█	█	2%	█	█
Zmiana kosztów ogólnych ChP (Wariant 1)	█	█	█	█	█	█	█	█	-1%	█	█
Koszty ogólne ChP -50%	█	█	█	█	█	█	█	█	2%	█	█
Koszty ogólne ChP +100%	█	█	█	█	█	█	█	█	-3%	█	█
Średnia dawka apomorfiny = 80,2 mg	█	█	█	█	█	█	█	█	8%	█	█
Użyteczności - wart. alternatywne	█	█	█	█	█	█	█	█	17%	█	█
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej - minimum	█	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej - maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█
Przerwanie leczenia na podst. De-leu 2004 [79]	█	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█

Parametr	APO-CSI + OTD			OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	Cena zbytu netto, przy której CUR <sub>APO-CSI</sub> nie wyższy od CUR <sub>OTD</sub>
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				
Brak dyskontowa- nia	█	█	█	█	█	█	0%	█	█
Dyskontowanie 0% efekty 5% koszty	█	█	█	█	█	█	-10%	█	█
Dyskontowanie 5% efekty 5% koszty	█	█	█	█	█	█	4%	█	█
Zastosowanie dodatkowych wstrzyknień APO- go PEN®	█	█	█	█	█	█	6%	█	█
Minimalna częstość AE	█	█	█	█	█	█	0%	█	█
Maksymalna czę- stość AE	█	█	█	█	█	█	0%	█	█

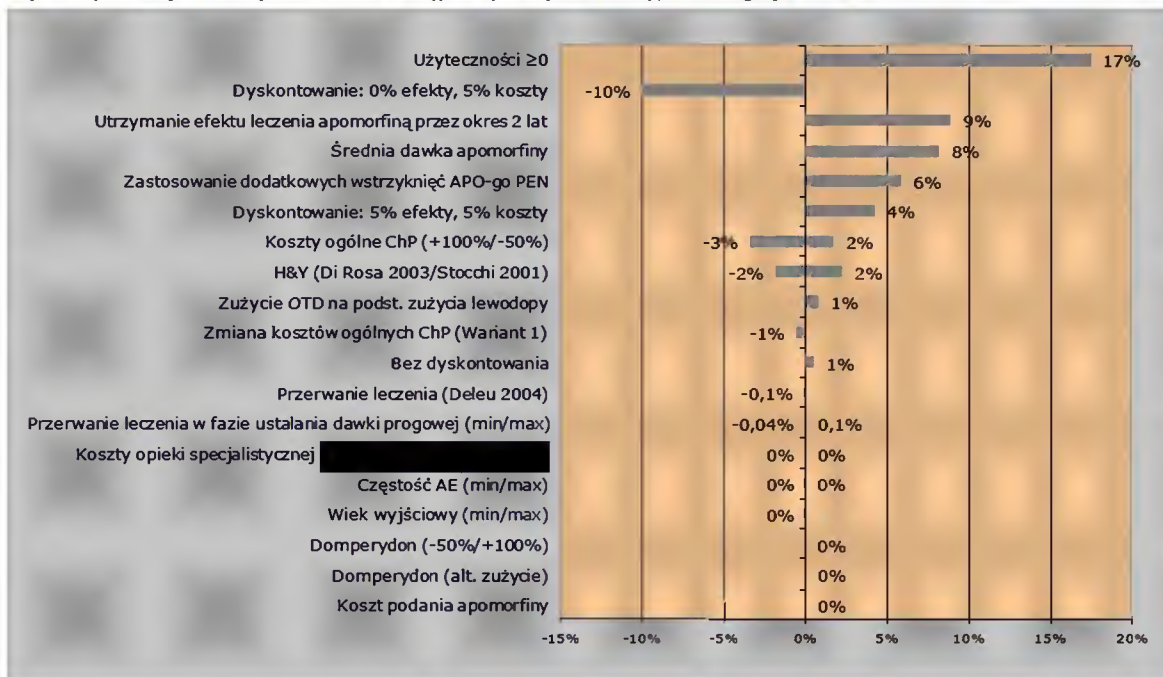
\*.Wariant 1: stanom OFF IV/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 4, przypisano odpowiednio koszty stanów OFF III/H&Y 3 oraz OFF III/H&Y 4

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 PFS®) z kosztami i efektami leczenia wyłącznie optymalną terapią doustną lekami przeciwparkinsonowymi wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem apomorfiny w postaci ciągłego wlewu podskórnego 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:

- użyteczności przyjmujące wartości nieujemne ( $\geq 0$ ) (wzrost ICUR o 17% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej);
- brak dyskontowania efektów i dyskontowanie kosztów (5%) (spadek ICUR o 10% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/wspólnej);
- utrzymanie się efektu leczenia apomorfiną przez okres 2 lat (wzrost ICUR o 9% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej).

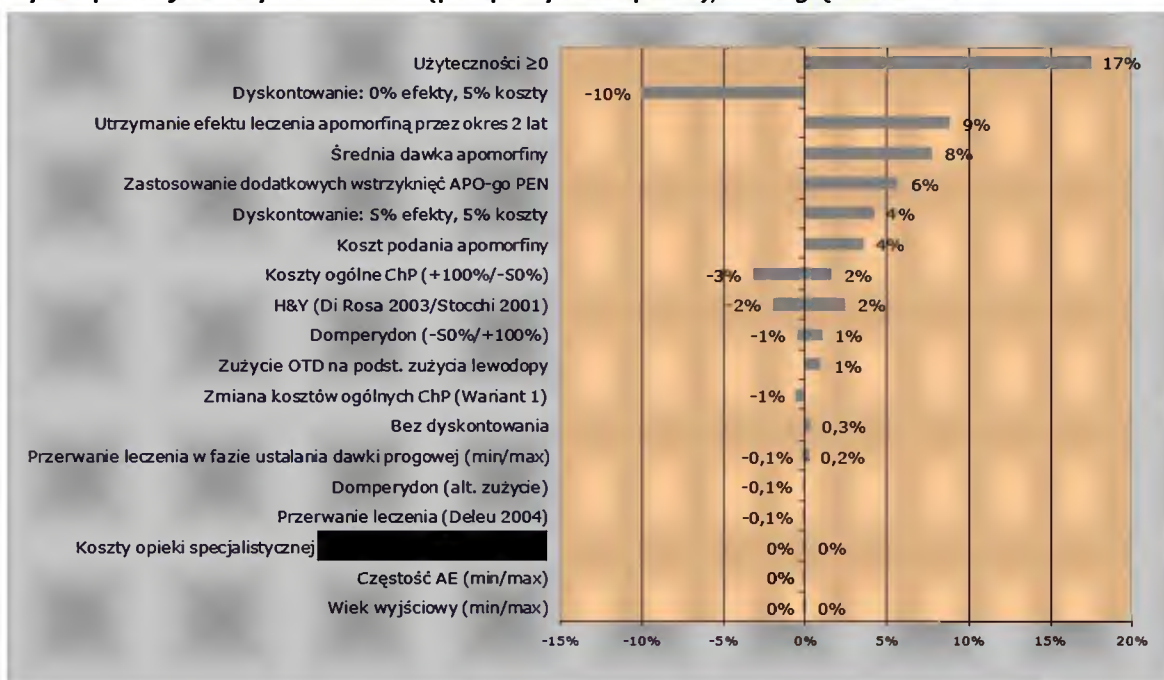
Graficzną interpretację wyników prostej analizy wrażliwości przedstawiają poniższe wykresy.

**Wykres 3.**  
**Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa NFZ), z uwzględnieniem RSS**





**Wykres 4.**  
**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 58.**  
**Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ - horyzont badań klinicznych**

Strategia leczenia	APO-CSI/OTD	OTD	APO-CSI/OTD	OTD
<b>Horyzont = 4 lata</b>				
	<b>Bez RSS</b>		<b>Z RSS</b>	
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Efekty [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALYQ]	0,286		0,286	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	253 114	76 972	■	■
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYQ]</b>	<b>401 931</b>		■	
<b>Horyzont = 2 lata</b>				
	<b>Bez RSS</b>		<b>Z RSS</b>	
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Efekty [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny	0,157		0,157	

Strategia leczenia	APO-CSI/OTD	OTD	APO-CSI/OTD	OTD
[QALYQ]				
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	294 264	77 477	■	■
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYQ]</b>	<b>513 893</b>		■	

**Tabela 59.**  
**Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ+pacjent - horyzont badań klinicznych**

Strategia leczenia	APO-CSI/OTD	OTD	APO-CSI/OTD	OTD
<b>Horyzont = 4 lata</b>				
	<b>Bez RSS</b>		<b>Z RSS</b>	
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Efekty [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALYQ]	0,286		0,286	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	268 544	82 373	■	■
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYQ]</b>	<b>425 834</b>		■	
<b>Horyzont = 2 lata</b>				
	<b>Bez RSS</b>		<b>Z RSS</b>	
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Efekty [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALYQ]	0,157		0,157	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	315 102	82 773	■	■
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYQ]</b>	<b>550 476</b>		■	

#### 4.4.3.4. Populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji do zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (DBS)

W 2013 roku inny produkt leczniczy zawierający substancję czynną apomorfina (produkt Dapcepton®) uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości [85] oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [86] we wskazaniu leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywi-

dualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami dopaminy w przypadku, **gdy stwierdzono przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu**. Z uwagi na powyższe ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu danych klinicznych dla populacji pacjentów niespełniającej kryteria kwalifikacji do DBS.

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [10] poprzedzającej niniejsze opracowanie odnaleziono jedno badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS: *Drapier 2012* [40]. Poniżej zamieszczono parametry zaczerpnięte z badania *Drapier 2012* [40], dotyczące charakterystyki wyjściowej, dawkowania oraz skuteczności apomorfiny w rozważanej subpopulacji chorych. Pozostałe parametry oraz założenia zostały niezmienione w odniesieniu do analizy podstawowej (mowa tu głównie o utrzymaniu się efekty zdrowotnego przez okres 4 lat, naturalna progresja oraz śmiertelność, prawdopodobieństw przerwania terapii apomorfina, itp.).

### Charakterystyka wyjściowa

**Tabela 60.**

**Charakterystyka wyjściowa - populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji do zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (DBS)**

Badanie	N	Wiek [średnia]	Stadium zaawansowania wg skali Hoehn-Yahra* [% pacjentów]		
			3	4	5
<i>Drapier 2012</i> [40]	23	62,3	0,115	0,306	0,579

\*średnia (SD) w skali Hoehn-Yahra = 4,2 (1) – przyjęto rozkład normalny

### Skuteczność terapii apomorfina

Badanie *Drapier 2012* [40] dostarcza informacji o procentowym, w odniesieniu do czasu czuwania, czasie trwania stanów *off* wyjściowo (przed zastosowaniem apomorfiny) oraz po 12 miesiącach terapii apomorfina. Poniższa tabela przedstawia ww. dane w postaci średniej wraz z odchyleniem standardowym. Zmiana pomiędzy średnią wyjściową a średnią końcową wykazała istotność statystyczną ( $p = 0,04$ ).

**Tabela 61.**

**Czas stanów *off* w ciągu fazy czuwania (wartość średnia  $\pm$ SD) - populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji do DBS**

Badanie	Okres obserwacji	Średnia wartość procentowa (SD) [%]	Stan OFF*
<i>Drapier 2012</i> [40]	Wyjściowo	23,8 (13,7)	<b>OFF I</b> (łączny czas stanów <i>off</i> wynosi co najwyżej 25% czasu czuwania)
	Po 12 miesiącach	15,2 (11,7)	<b>OFF I</b> (łączny czas stanów <i>off</i> wynosi co najwyżej 25% czasu czuwania)

\* wg definicji stanów modelu

Z zamieszczonych w powyższej tabeli informacji wynika, że zarówno wyjściowo oraz po zastosowaniu terapii apomorfina czas trwania stanów *off* w ciągu trwa co najwyżej 25% czasu czuwania. Z uwagi na powyższe w modelu przyjęto, że wyjściowo oraz po zastosowaniu apomorfiny wszyscy



chorzy znajdują się w stanie OFF I. Ponadto jak w analizie podstawowej założono utrzymanie się efektu apomorfiny przez 4 kolejne lata horyzontu czasowego.

**Tabela 62.**

**Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach off : wyjściowo oraz po zastosowaniu leczenia apomorfiną w postaci ciągłych wlewów podskórnych - populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji do DBS [40]**

Cykl modelu	OFF I	OFF II	OFF III	OFF IV
0	1	0	0	0
1	1	0	0	0
2	1	0	0	0
3	1	0	0	0
4	1	0	0	0

Z uwagi na brak danych dotyczących skuteczności zoptymalizowanej terapii doustnej lekami przeciwparkinsonowymi, przyjęto wyjściowy rozkład pacjentów w poszczególnych stanach modelu na poziomie wartości przed leczeniem apomorfiną.

**Tabela 63.**

**Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach modelu – wyjściowo, optymalne przeciwparkinsonowe leczenie doustne - populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji do DBS [40]**

Stan modelu	Wyjściowo
OFF I	1
OFF II	0
OFF III	0
OFF IV	0

### Dawka apomorfiny

Średnie dawkowanie apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych zaczerpnięte z badania *Drapier 2012* [40] posłużyło do oszacowania rocznych kosztów terapii stosowania preparatu APO-go PFS® (zobacz poniższa tabela).

**Tabela 64.**

**Roczny koszt stosowania produktu leczniczego APO-go PFS® w populacji pacjentów niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS**

	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cena za 1 mg substancji czynnej	■	■	■	■
Dzienna dawka leku [40]	62,6 mg			
Dzienny koszt	■	■	■	■
Roczny koszt***	■	■	■	■

\*zobacz Tabela 13; str. 30 \*\* zobacz Tabela 15; str. 32; \*\*\*oszacowano przy założeniu średnio 365 dni w roku

## Wyniki analizy - populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji do zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (DBS)

**Tabela 65.**

**Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ - populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji do DBS**

Strategia leczenia	APO-CSI/OTD	OTD	APO-CSI/OTD	OTD
	Bez RSS		Z RSS	
Koszt leczenia [PLN]	██████	██████	██████	██████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekty [QALY]	██████	██████	██████	██████
Efekt inkrementalny [QALYQ]	0,094		0,094	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	159 079	26 495	██████	██████
Cena zbytu netto, przy której $CUR_{APO-CSI}$ nie jest wyższy od $CUR_{OTD}$ [PLN]	██████		██████	
<b>Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYQ]</b>	<b>1 278 401</b>		██████	
Próg opłacalności [PLN/QALYQ]	111 381		111 381	
Progowa cena zbytu netto [PLN]	██████		██████	

Z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla porównania APO-CSI/OTD vs OTD w populacji chorych z przeciwwskazaniem do DBS wskazują, że dodanie apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych do optymalnej terapii doustnej lekami przeciwparkinsonowymi jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu komparatora interwencją wynosi 1 278 401 PLN. W przypadku uwzględnienia RSS współczynnik ICUR wyniósł ████████.

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

**Tabela 66.**

**Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ+pacjent - populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji DBS**

Strategia leczenia	APO-CSI/OTD	OTD	APO-CSI/OTD	OTD
	Bez RSS		Z RSS	
Koszt leczenia [PLN]	██████	██████	██████	██████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekty [QALY]	██████	██████	██████	██████
Efekt inkrementalny [QALYQ]	0,094		0,094	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	169 574	28 749	██████	██████
Cena zbytu netto, przy której $CUR_{APO-CSI}$ nie jest wyższy	██████		██████	

Strategia leczenia	APO-CSI/OTD	OTD	APO-CSI/OTD	OTD
od CUR <sub>OTD</sub> [PLN]				
<b>Inkrementalny współczynnik koszty- użyteczność ICUR</b> [PLN/QALYQ]	<b>1 358 467</b>			
Próg opłacalności [PLN/QALYQ]	111 381		111 381	
Progowa cena zbytu netto [PLN]				

\*cena musiałaby przyjmować wartość ujemną

W populacji pacjentów z przeciwwskazaniem do DBS z perspektywy NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu OTD przez APO-CSI/OTD wyniósł 1 358 467 PLN, natomiast przy uwzględnieniu RSS współczynnik ICUR został oszacowany na [REDACTED].

Oszacowania dla populacji pacjentów niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS wskazują, że otrzymany współczynnik ICUR jest kilkakrotnie wyższy od wyników otrzymanych w ramach analizy podstawowej. Tak wysoki współczynnik ICUR wynika zapewne z względnie dobrego stanu chorych włączonych do badania *Drapier 2012* [40] – pacjenci przebywają w stanie *off* przez średnio 23,8% czasu czuwania, czyli znajduje się w najlepszym z możliwych stanów OFF, OFF I (łączny czas stanów *off* wynosi co najwyżej 25% czasu czuwania). Powyższe powoduje, że efekty płynące z zastosowania apomorfiny (skrócenia czasu trwania stanów *off*) nie wpływają na zmianę stanu, w którym znajduje się chory. Powyższe skutkuje względnie niskim efektem inkrementalnym (ponad 4-krotnie niższym niż obserwowany w ramach analizy podstawowej), który odpowiada za tak wysoki inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność.



## 5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania apomorfiny (roztwór do infuzji) w analizowanym wskazaniu klinicznym. Przeszukano bazy publikacji medycznych (Medline przez PubMed, The Cochrane Library z uwzględnieniem *Economic Evaluation*, CRD z uwzględnieniem *NHS Economic Evaluation Database*) oraz CRD. Dodatkowo analizowano także piśmiennictwo wybranych publikacji oraz przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej. Opisy kwerend oraz selekcji badań przedstawiono w rozdziale 8.3, str. 94.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje oceniających opłacalność stosowania apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych. Opisy odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w rozdziale 8.7. Charakterystyka analiz ekonomicznych, str. 120.

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), żelazem 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 zagranicznych analizach ekonomicznych porównujących apomorfinę w postaci ciągłych wlewów podskórnych z leczeniem standardowym, wyniki dotyczące lat życia skorygowanych o jakość różniły się w porównaniu z wynikami niniejszej analizy. W niniejszej analizie efekty zdrowotne oszacowano na poziomie 0,749 QALY dla APO-CSI/OTD oraz 0,335 QALY dla OTD, różnica pomiędzy technologiami medycznymi wyniosła 0,414 QALY w horyzoncie dożywotnim. 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. Przedstawione wyniki są wartościami większymi w porównaniu z niniejszą analizą, jednak ze względu na dostępność jedynie posteru konferencyjnego nie była możliwa identyfikacja czynników wpływających na różnice w odniesieniu do niniejszej analizy.

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 *Valdeoriola 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.

Ograniczeniem jest zapewne brak randomizowanych badań klinicznych, porównujących apomorfina w postaci ciągłego wlewu podskórnego z komparatorem. Do oceny skuteczności i charakterystyki wyjściowej przyjęto badania *Hughes 1993* [11], *Di Rosa 2003* [12, 13], *Garcia-Ruiz 2008* [15], *Pinter 1998* [16], *Frankel 1990* [17] oraz *Stocchi 2001* [18], z których jedynie badanie *Di Rosa 2003* [12, 13] jest badaniem porównawczym, natomiast pozostałe to badania jednoramienne zestawiające wyniki sprzed zastosowania oraz po zastosowaniu leczenia apomorfina. Należy mieć jednak na uwadze, że wykorzystane badania przedstawiają efektywność rzeczywistą, która w znaczącej większości przypadków jest niższa od efektywności eksperymentalnej [6].

Średnie dawkowanie apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych zaczerpnięto z badań stanowiących źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej leku oraz charakterystyki wyjściowej, tj. *Hughes 1993* [11], *Di Rosa 2003* [12], *Garcia-Ruiz 2008* [15], *Pinter 1998* [16], *Frankel 1990* [17] oraz *Stocchi 2001* [18]. W zależności od potrzeb i w sposób zalecony przez lekarza pacjenci mogą wymagać uzupełniania ciągłego wlewu podskórnego przerywanymi bolusami dodatkowymi. Ograniczenie może stanowić fakt, braku uwzględnienia kosztów podania apomorfiny przerywanymi bolusami podskórnymi. Jednak przy braku refundacji preparatów zawierających apomorfina przeznaczoną do podawania podskórnego w postaci przerywanych bolusów, znikoma ilość pacjentów byłaby w stanie samodzielnie pokryć koszty zakupu leku. Należy zaznaczyć, iż wyniki analizy wrażliwości dla parametru zakładającego refundację preparatu APO-go PEN® wskazanego do podania w postaci przerywanych bolusów podskórnych wykazują niewielki wzrost w porównaniu do wyników analizy podstawowej (wzrost współczynnika ICUR o 5%/6% w perspektywie NFZ/wspólnej).

W chwili obecnej w Polsce nie jest dostępny domperydron, wskazany do stosowania podczas leczenia apomorfina w celu złagodzenia działań niepożądanych leku (tj. działanie hipotensyjne leku, wymioty). Koszt domperydronu oszacowano wybierając największą cenę preparatu Oproperidys dostępnych 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 domperydronem w sytuacji jego dostępności na rynku polskim. Należy jednak zaznaczyć, że zmiana kosztów domperydronu w zakresie od -50% do +100% w ramach analizy wrażliwości nie wpłynęła w znacznym stopniu na wyniki analizy (zmiana współczynnika ICUR od -0,5%/-1% do +1%/+1% przy braku uwzględnienia RSS/przy uwzględnieniu RSS w perspektywie wspólnej płatników za usługi zdrowotne, zmiana kosztu domperydronu nie wpływa na koszty w perspektywie NFZ – koszt ponosi wyłącznie pacjent).

Nie uwzględniono ponadto kosztów związanych z wystąpieniem działań niepożądanych doustnych leków przeciwparkinsonowych. Zważywszy na fakt, iż zastosowanie apomorfiny w postaci



ciągłych wlewów podskórnych zmniejsza istotnie zużycie doustnych leków przeciwparkinsonowych, nieuwzględnienie ww. działań jest podejściem konserwatywnym.

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, że równoczesna zmiana o -50% kosztów ogólnych choroby Parkinsona powoduje wzrost ICUR o maksymalnie 2%, natomiast przyjęcie wzrostu tychże kosztów o 100% powoduje spadek ICUR o co najwyżej 3%.

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 PFS®), w postaci ciągłego wlewu podskórnego, podawanej w skojarzeniu optymalną terapią doustną. Obecnie apomorfina nie podlega refundacji z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

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. Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest choroba Parkinsona, którego konsekwencje zdrowotne objawiają się w okresie całego dalszego życia chorego, model ekonomiczny został skonstruowany dla dożywotniego horyzontu czasowego (dożywotni horyzont jest w pełni zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [8]).

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) oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

W wyniku walidacji konwergencji odnaleziono analizy ekonomiczne *Walter 2012* [31], *Walter 2013* [32] oraz *Walter 2014* [33] dotyczące 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 obu analizach APO-CSI jest opcją mniej kosztowną od DBS oraz LCIG, a bardziej kosztowną od SOC, jest też 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 zagranicznych analizach ekonomicznych porównujących apomorfinę w postaci ciągłych wlewów podskórnych z leczeniem standardowym, wyniki dotyczące lat życia skorygowanych o jakość różniły się w porównaniu z wynikami niniejszej analizy. W niniejszej analizie efekty zdrowotne oszacowano na poziomie 0,749 QALY dla APO-CSI/OTD oraz 0,335 QALY dla OTD, różnica pomiędzy technologiami medycznymi wyniosła 0,414 QALY w horyzoncie dożywotnim. 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. Przedstawione wyniki są wartościami więk-



szymi w porównaniu z niniejszą analizą, jednak ze względu na dostępność jedynie posteru konferencyjnego nie była możliwa identyfikacja czynników wpływających na różnice w odniesieniu do niniejszej analizy.

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 €), co stanowi wartość zbliżoną do otrzymanej w niniejszej analizie. 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.

### **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 [88]. 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 znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Z uwagi na złożony i często wieloukładowy charakter chorób rzadkich, ukazanie wpływu badanej terapii na przeżycie pacjentów wymaga wielu lat obserwacji [88]. 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 [89]. 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 [89].

Przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność dla chorób rzadkich napotyka również na problem wysokich cen leków sierocych [90], wynikających z wysokich kosztów opracowania ich formuły oraz małej grupy odbiorców (pacjentów dotkniętych chorobami rzadkimi) [91, 92]. Wyznaczany w analizie inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność – 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 [91]. 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 [93, 94]. Opłacalność stosowania leków sierocych powinna być zatem oceniana w oparciu o inne niż standardowe progi ustalone dla szeroko stosowanych leków [91, 93]. 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 [91].

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) [90]. Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia [90], stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nierefundowanych [91].

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-użyteczność, przeprowadzonej dla porównania APO-CSI/OTD vs OTD wskazują, że dodanie apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych do optymalnej terapii doustnej lekami przeciwparkinsonowymi jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie optymalnej terapii doustnej. Koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu komparatora interwencją wynosi 351 705 PLN/370 511 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej. W przypadku uwzględnienia RSS współczynnik ICUR wyniósł [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej. [REDACTED]

Należy zaznaczyć, 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 PFS® (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 apomorfiną w ciągłym wlewie podskórnym, w populacji właściwie wyselekcjonowanych chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona, pozwala na skuteczniejszą kontrolę objawów oraz uzyskanie wyższej jakości życia pacjentów niż aktualna praktyka, polegająca na kontynuacji leczenia obecnie refundowanymi lekami doustnymi, przy znanym, akceptowalnym stosunku korzyści zdrowotnych

do ryzyka. Wnioskowane leczenie będzie stosowane w wąskiej grupie pacjentów, u których występują fluktuacje ruchowe, niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych (wskazanie „rzadkie”), ponadto związane jest z istotnym obniżeniem dawek dotychczas stosowanych, refundowanych leków.

## 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>Prescribe 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	Przeżyłowa 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>
	<p><b>VIM</b></p>	<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, przytaczane 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: wzgórza (talamotomia lub TH-DBS), wewnętrznej części gałki bladej (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 uwzględnionych w analizie ekonomicznej

Tabela 67.

Charakterystyka dodatkowych badań obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej

Badanie	García-Ruiz 2008	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1998	Pinter 1998
<b>Podtyp wg AOTM</b>	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	Wlebośrodkowe (35 ośrodków; Hiszpania)	1 (Wielka Brytania)	b.d.	1 (Wielka Brytania)	1 (Austria)
<b>Typ badania</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	Badanie prospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej
<b>Randomizacja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia	Brak zaślepienia	Brak zaślepienia	Brak zaślepienia	Brak zaślepienia
<b>Hipoteza</b>	Nie opisano hipotezy. Z opisu zastosowanych metod statystycznych wynika, że testowano hipotezę wyższości wyników oceny w wyznaczonych punktach obserwacji, względem oceny wyjściowej (tj. przed rozpoczęciem leczenia APO-CSI)	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.	Nie opisano hipotezy.	Brak hipotezy statystycznej (badanie opisowe).
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wynik ogólny w skali UPDRS (off score)</li> <li>Sprawność ruchowa w skali UPDRS (off score)</li> <li>Czas trwania stanów off (liczba godzin czuwania)</li> <li>Liczba epizodów w sta-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas trwania stanów off (liczba godzin czuwania)</li> <li>Dzienna dawka lewodopy</li> <li>Zmniejszenie skuteczności apomorfiny w czasie długotrwałego leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nasilenie dyskinez – w skali AIMS</li> <li>Dzienna dawka lewodopy</li> <li>Zdarzenia niepożądane ocenione jako związane z zastosowaniem APO-CSI</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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas trwania stanów off (liczba godzin)</li> <li>Dzienna dawka lewodopy</li> <li>Zdarzenia niepożądane</li> </ul>

Badanie	Garcia-Ruiz 2008	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1998	Pinter 1998
<b>Analiza ITT</b>	<p>nie off dziennie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nasilenie dyskinez</li> <li>Dzienna dawka lewodopy</li> <li>Dzienna dawka leków przeciwparkinsonowych (równoważnik dawki lewodopy)</li> <li>Niestabilność chodu</li> <li>Zaburzenia poznawcze</li> <li>Omamy</li> <li>Zdarzenia niepożądane</li> <li>Zdarzenia niepożądane ocenione jako związane z zastosowaniem APO-CSI</li> </ul> <p>Nie zachowana – w analizie nie uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w analizowanym przedziale czasowym (niemniej kryteria włączenia były tak sformułowane, aby badać chorych leczonych przez &gt;1 rok; zachowanie reguły ITT jest trudne do oceny w badaniach retrospektywnych)</p>	<p>(w subiektywnej ocenie pacjenta)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p>Nie zachowana – w analizie nie uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w analizowanym przedziale czasowym (niemniej kryteria włączenia były tak sformułowane, aby badać chorych leczonych przez &gt;1 rok; zachowanie reguły ITT jest trudne do oceny w badaniach retrospektywnych)</p>	<p>Zachowana – w analizie uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy zgodnie z kryteriami włączenia byli leczeni co najmniej 5 lat</p>	<p>Nie zachowana – w analizie nie uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie</p>	<p>Zachowana</p>
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Wyściowo analizowano dane 166 pacjentów, którzy byli leczeni APO-CSI od 2003 roku i kontynuowali leczenie oraz byli dostępni w obserwacji w marcu 2007 roku (data rozpoczęcia badania). Z analizy wykluczono 68 pacjentów, ponieważ przetrwali leczenie APO-CSI wcześniej niż w marcu</p>	<p>Wyściowo analizowano dane 108 chorych, u których rozpoczęto leczenia apomorfiną od 1986 roku (wstrzyknięcia: n=77; wlew: n=31). W dniu 1 sierpnia 1991 roku leczenie apomorfiną nadal było prowadzone u 86 osób</p> <p>Do analizy włączono 71 chorych leczonych apomorfiną &gt; 1 roku (wstrzyk-</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>Wyściowo analizowano dane 57 chorych, u których rozpoczęto leczenia apomorfiną (wstrzyknięcia: n=32; wlew: n=25). Opisane przyczyny przerwania leczenia apomorfiną w powtarzanych wstrzyknięciach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przerwania tzw. wcześnie:</li> <li>• dyskinezy między daw-</li> </ul>	<p>Nie dotyczy</p>

Badanie	García-Ruiz 2008	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1998	Pinter 1998
	<p>2007, z następujących przyczyn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana leczenia na DBS (n=13)</li> <li>• zmiana leczenia na dojelitowe wlewy lewodopy (n=4)</li> <li>• niepełna lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie (n=8)</li> <li>• brak współpracy, wsparcia opiekuna, akceptacji leczenia (n=9)</li> <li>• psychoza (n=9)</li> <li>• guzki podskórne (n=4)</li> <li>• zaburzenia poznawcze (n=4)</li> <li>• niedokrwistość hemolityczna (n=1)</li> <li>• ciężki, przewlekły ból głowy (n=1)</li> <li>• problemy zdrowotne niezwiązane z APO-CSI (n=1)</li> <li>• nieznaną przyczynę – utrata z obserwacji, brak zapisów dotyczących pacjenta (n=4)</li> </ul> <p>Ponadto z analizy wykluczone chore leczone APO-CSI &lt;3 miesięcy w momencie rozpoczęcia badania (n=16)</p>	<p>nięcia: n=49; wlew: n=22)</p> <p>Opisane przyczyny przerwania leczenia apomorfiną w powtarzanych wstrzyknięciach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie dyskiinezy (n=2)</li> <li>• osłabienie adekwatnej mocą tradycyjnej medycyny (n=1)</li> <li>• trudności w obsłudze urzędzenia (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 apomorfiną w ciągłym wlewie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon niezwiązany z leczeniem apomorfiną (n=4)</li> <li>• zmiana leczenia na apomorfine w powtarzalnych iniekcjach z powodu skórnych działań niepożądanych APO-CSI (n=2)</li> <li>• zmiana leczenia – wszczęcie komórek embrionalnych (n=1)</li> <li>• hipotonia i mutyzm (n=1)</li> <li>• powrót do leczenia konwencjonalnego z powo-</li> </ul>		<p>kami (n=2)</p> <p>Opisane przyczyny przerwania leczenia apomorfiną w ciągłym wlewie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przerwania tzw. wczesne:</li> <li>• dyskiinezy dwufazowe (n=3)</li> <li>• halucynoz /zespół urojenowy (n=1)</li> <li>- przerwania tzw. późne:</li> <li>• problemy z obsługą pompy (n=1)</li> <li>• hipotonia /mutyzm (n=1)</li> </ul>	



Badanie	García-Ruiz 2008	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1998	Pinter 1998
		du zostrzających się dyskinez fazy on (n=1)			
<b>Źródła finansowania</b>	Nie podano	Główny autor badania otrzymywał wynagrodzenie od U.K. Parkinson's Disease Society	Nie podano	Kate Stillman Reserch Parkinson's Disease Society of Great Britain	Nie podano
<b>Publikacje</b>	García-Ruiz 2008 [15]	Hughes 1993 [11]	Stocchi 2001 [18]	Frankel 1998 [17]	Pinter 1998 [16]

Tabela 68.  
Kryteria selekcji pacjentów do dodatkowych badań obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej

	García-Ruiz 2008*	Hughes 1993*	Stocchi 2001*	Frankel 1998*	Pinter 1998
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie APO-CSI od 2003 roku (w 2003 roku lub później) i kontynuowali leczenie oraz byli dostępni w obserwacji w marcu 2007 roku</li> <li>Pacjenci skierowani do jednego z ośrodków z trzeciego poziomu referencyjności w Hiszpanii, z powodu zaawansowanej ChP związanej z występowaniem fluktuacji ruchowych, niedostatecznie kontrolowanych dostępną terapią lekami przeciwparkinsonowymi</li> <li>Pacjenci spełniający kliniczne kryteria rozpoznania ChP</li> <li>Tolerancja leczenia APO-CSI, umożliwiająca leczenie przez co najmniej 3</li> </ul>	<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 on-off, powodujących nie-sprawność chorego</li> <li>Uprzednie próby leczenia wszystkimi metodami standardowymi, w tym poprzez zmiany dawki, wania lewodopy, stosowanie selegiliny i doustnych agonistów receptorów dopaminy</li> <li>Leczenie apomorfiną s.c. &gt;1 roku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie apomorfiną w postaci ciągłych wlewów podskórnych przez co najmniej 5 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi on-off, powodujących nie-sprawność 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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci spełniający kliniczne kryteria rozpoznania idiopatycznej ChP określone przez UK Parkinson's Disease Society Brain Bank</li> <li>Występowanie fluktuacji ruchowych które nie są dostatecznie kontrolowane przez doustne leki dopaminergiczne.</li> <li>Pozytywna odpowiedź na test apomorfinowy.</li> <li>Pacjenci z odnotowanymi zaburzeniami czynności trzustki oraz wątroby</li> </ul>

	García-Ruiz 2008*	Hughes 1993*	Stocchi 2001*	Frankel 1998*	Pinter 1998
miesiące • Kontynuacja leczenia APO-CSI w czasie rozpoczęcia gromadzenia danych w ramach badania (marzec 2007)					
<b>Kryteria wyłączenia</b> • Przerwanie leczenia APO-CSI przed marcem 2007 (rozpoczęcie badania) • Czas leczenia APO-CSI w momencie rozpoczęcia badania krótszy niż 3 miesiące		-	• Pacjenci powyżej 70 roku życia, dane historyczne wskazujące na wystąpienie powikłań psychiatrycznych po zastosowaniu leków dopaminergicznych, brak dobrej odpowiedzi na lewodopę, demencja, choroby sercowe lub obecność ciężkich chorób układowych	• Istotne choroby sercowo-naczyniowe, wątrobowe lub nerkowe • Istniejąca choroba psychiczna lub demencja	• Pacjenci z innymi zespołami parkinsonowskimi, np. takimi jak parkinsonizm polekowy, parkinsonizm naczyniopochodny, parkinsonizm pourazowy

\*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 69.**
**Charakterystyka wyjściowa prób dodatkowych badań obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej**

Parametr, średnia (SD lub zakres) lub n (%)	García-Ruiz 2008	Hughes 1993	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1990	Frankel 1990	Pinter 1998
	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI
<b>Liczba pacjentów</b>	82*	22**	49**	30	25	32	29
<b>Wiek [lata]</b>	67 (11,07)	60,6 (43-75)	62,6 (42-78)	62 (8,5)	58,8 (40-74)	59 (40-73)	57,3 (42-72)
<b>Płeć męska</b>	34 (41)	12 (55)	29 (59)	21 (70)	15 (60)	19 (59)	19 (66)
<b>Czas trwania choroby [lata]</b>	14,39 (5,7)	19,2 (9-28)	15,2 (5-26)	14,8 (5,5)	17,8 (7-24)	14,5 (5-23)	11 (3,8-16)
<b>Stadium w skali H&amp;Y</b>	b.d.	b.d.	b.d.	4,2 (0,8)	4,1 (4-5)	3,5 (2-5)	on: 1,8 (1-3) / 1,6 (1-3)*; off: 3,9 (3-5) / 3,7

Parametr, średnia (SD lub zakres) lub n (%)	García-Ruilz 2008		Hughes 1993		Hughes 1993		Stocchi 2001		Frankel 1990		Frankel 1990		Pinter 1998	
	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-PEN
Czas trwania fluktuacji ruchowych [lata]	b.d.		9,3 (3-18)	7,6 (3-18)	b.d.		b.d.		b.d.		b.d.		b.d.	
Czas trwania leczenia lewodopą [lata]	b.d.		16,6 (6-24)	13 (4-21)	b.d.		b.d.		15,6 (3-20)		12,8 (3-20)		7,4 (3,6 -12) / 6,4 (3,2-9,2) <sup>#</sup>	
Czas trwania stanów off w okresie czuwania [godz.]	6,64 (3,10)		9,5 (b.d.)	6,2 (b.d.)	b.d.		b.d.		9,9 (b.d.)		6,9 (b.d.)		8,9 (3,2-15) / 8,6 (3,8-14) <sup>#</sup>	
Dzienna liczba stanów off	4,55 (1,70)		b.d.	b.d.	b.d.		b.d.		b.d.		b.d.		b.d.	
Wynik w skali UPDRS – wynik ogólny (off score) [pkt]	68,13 (21,14)		b.d.	b.d.	b.d.		b.d.		b.d.		b.d.		b.d.	
Wynik w skali UPDRS – podskala oceny sprawności ruchowej (off score) [pkt]	42,28 (14,05)		b.d.	b.d.	b.d.		b.d.		b.d.		b.d.		b.d.	
Nasilenie dyskinez – [pkt]	1,67 (1,01) <sup>***</sup>		b.d.	b.d.	b.d.		3,38 (0,96) <sup>****</sup>		b.d.		b.d.		b.d.	
Niestabilność chodu [pkt]	1,41 (0,99)		b.d.	b.d.	b.d.		b.d.		b.d.		b.d.		b.d.	
Zaburzenia poznawcze [pkt]	0,47 (0,72)		b.d.	b.d.	b.d.		b.d.		b.d.		b.d.		b.d.	
Omamy [pkt]	0,41 (0,73)		b.d.	b.d.	b.d.		b.d.		b.d.		b.d.		b.d.	
Bezpośrednia przyczyna rozpoczęcia leczenia apomorfina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężkie fluktuacja ruchowe (on-off): 79 (96)</li> <li>• Dyskinezy związane z lewodopą: 39 (48)</li> <li>• Inne: 13 (16)</li> </ul>													



**Analiza ekonomiczna produktu leczniczego APO-go PFS® (apomorfina, roztwór do infuzji) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off) u pacjentów z chorobą Parkinsona**

Parametr, średnia (SD lub zakres) lub n (%)	García-Ruilz 2008	Hughes 1993	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1990	Frankel 1990	Pinter 1998
	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI
	- pomimo stosowania optymalnej terapii doustnej						
<b>Przyczyna wyboru leczenia apomorfina (względem innych metod)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niespełnianie kryteriów kwalifikacji do leczenia neurochirurgicznego (DBS): 42 (52)</li> <li>• Preferencje pacjenta: 16 (20)</li> <li>• Niepowodzenie leczenia neurochirurgicznego: 7 (9)</li> <li>• Niedostępność leczenia neurochirurgicznego: 5 (6)</li> <li>• Inne: 12 (15)</li> </ul>	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
<b>Występowanie oamów przed rozpoczęciem leczenia apomorfina</b>	22 (26,8)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
<b>Występowanie zaburzeń poznawczych przed rozpoczęciem leczenia apomorfina</b>	27 (32,9)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

\* Liczba chorych analizowanych, z wyjściowej grupy 166 pacjentów

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

\*\*\* Ocena w skali 5-stopniowej (0-4), zgodnie z wybranymi pytaniami w skali UPDRS (pytania 1, 2, 29 i 33) w fazie on

\*\*\*\* Wartość odczytana z wykresu, oceny nasilenia dyskinez dokonano w skali AIMS

§ W grupie pacjentów bez / z podwyższonym poziomem enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI (N=24/5)

Tabela 70.  
Charakterystyka interwencji stosowanych w dodatkowych badaniach obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej

Badanie	Garcia-Ruiz 2008	Hughes 1993	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1998	Frankel 1998	Pinter 1998
	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI
<b>Postępowanie przed rozpoczęciem podawania apomorfiny</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeprowadzono próbę apomorfina; leczenie apomorfina rozpoczęto wyłącznie u pacjentów z dodatnim wynikiem próby</li> <li>We wczesnej fazie terapii rutynowo podawano domperidon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci zostali skierowani do szpitala; w ramach hospitalizacji dokonywano 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 rozpoczęto 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>We wczesnej fazie terapii rutynowo podawano domperidon</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 2 godziny przed leczeniem apomorfina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci zostali skierowani do szpitala; w celu oceny wstępnej paracetamolu oraz fluktuacji ruchowych, jak również w celu oceny wiedzy ruchowej na pojedynczy bolus apomorfiny przed rozpoczęciem podawania apomorfiny w postaci ciągłego wlewu podskórnego.</li> </ul>		

Badanie	García-Ruiz 2008	Hughes 1993	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1998	Frankel 1998	Pinter 1998
	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI
Ustalanie dawki pro- gowej apomorfiny	Brak opisu	Brak opisu	Brak opisu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie rozpo- częto w warunkach szpitalnych od dawki 2 mg/godz.</li> <li>• W ciągu kolej- nych dni dawkę stopniowo zwiększano do- stosowując ją do potrzeb pa- cjenta</li> <li>• Apomorfineę podawano przez 12 godz. (8-20 godz.) przerywając podanie wlewu w nocy. W cza- sie wlewu apo- morfiny nie stosowano żąd- nych dodatko- wych leków przeciwparkin- sonowych</li> <li>• Powyższy schemat konty- nuowano śred- nio przez 1 ty- dzień, zwięks- szając dawkę do uzyskania najlepszej kil- nicznej odpo- wiedzi</li> <li>• U pacjentów z ograniczoną sprawnością ru-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wlew ciągły rozpoczynano od dawki 1 mg/godz. na- stępnie dawkę zwiększano każdego dnia w zależności od indywidualnej odpowiedzi pa- cjenta</li> <li>• Pacjenci byli zachęceni do wykonywania dodatkowych bolusów przy użyciu pompy w sytuacji roz- poznania u sie- bie początku stanu <i>off</i></li> <li>• Dawka wlewu ciągłego oraz wielkość i czę- stość dawek bolusów apo- morfiny mia- reczkowane by- ły w celu uzy- skania odpo- wiedzi. Zwięk- szając dawkę wlewu w celu zredukowania ciężkości oraz czasu trwania stanów <i>off</i>, zwiększając dawkę bolusu w celu uzyska-</li> </ul>	Brak opisu	Brak opisu



Badanie	Garcia-Ruiz 2008	Hughes 1993	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1998	Frankel 1998	Pinter 1998
	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI
				<p>chową lub, u których obserwowano fluktuacje ruchowe pomimo terapii APO-CSI zastosowano dodatkowo leczenie doustną lewodopą z inhibitory dekarboksylazy</p>	<p>nia kontroli nad pozostałymi stanami off.</p>		
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>	51,6 mg**	89 (24-207) mg	10,2 mg (0,8 - 27,5 mg) (pojedyncza dawka 2,2 mg (0,2-5 mg))	76,9 mg**
	Średnia (SD) szybkość wlewu	5,03 (1,34) mg/godz.	n.d.	4,3 (2,9) mg/godz.	3,3 (1,25-5,5) mg/godz.	n.d.	4,6 (3-10) / 4,6 (3-9)*
	Średni (SD) czas trwania wlewu	14,05 (1,81) godz. dziennie	12,7 (b.d.) godz. dziennie	n.d.	12 godz. dziennie	b.d.	n.d.

Badanie	Garcia-Ruilz 2008	Hughes 1993	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1998	Frankel 1998	Pinter 1998
	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI
Dzienna dawka apomorfiny podawanej we wstrzyknięciach (dawki bolusowe)	b.d.	Ok. 15% całkowitej dawki apomorfiny	Jak wyżej: średnia dzienna (SD) dawka całkowita apomorfiny	b.d.	2,4 (1-7,5) mg/bolus	Jak wyżej: średnia dzienna (SD) dawka całkowita apomorfiny	33,3%/40%*
Dzienna liczba wstrzyknięć (bolus)	b.d.	b.d.	U większości (70%) pacjentów: 2-7 wstrzyknięć dziennie, po 2-5 mg apomorfiny	b.d.	9,5 (0-32)***	Średnio 4,8 (2-18)	b.d.
Sposób podania apomorfiny	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zastosowano produkt leczniczy zawierający chlorowodrek apomorfiny 10 mg/ml (<i>Britania Pharmaceuticals, Surrey, UK</i>), w stężeniu 5 mg/ml</li> <li>Apomorfinę podawano we wlewie podskórnym, za pomocą pomp</li> <li><i>Carè Crono Apo-Go</i> do stosowania w trybie ambulatoryjnym, połączone z wenfionem wszeplionym do tkanki podskórnej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciągły wlew podskórny za pomocą przenośnej pompy strzykawkowej (<i>Graseby MS16A lub MS26</i>), uzupełniane 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>Apomorfinę podawano we wlewie podskórnym, za pomocą pomp objętościowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciągły wlew podskórny za pomocą przenośnej pompy strzykawkowej (<i>Graseby MS16A lub MS26</i>), uzupełniane 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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak dodatkowych informacji</li> </ul>

Badanie	Garcia-Ruiz 2008	Hughes 1993	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1998	Frankel 1998	Pinter 1998
	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI
<p><b>Inne jednocześnie stosowane leki przeciwparkinsonowe</b></p>	<p>Wyjściowo / ostatnia wizyta [n (%)]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lewodopa: 81 (99) / 79 (96)</li> <li>• agonista dopaminy: 69 (84) / 33 (40)</li> <li>• apomorfina we wstrzyknięciach: 44 (54) / 14 (17)</li> <li>• inhibitor COMT: 33 (40) / 13 (16)</li> <li>• inhibitor MAO: 6 (7) / 8 (10)</li> <li>• lek cholinolityczny: 1 (1) / 1 (1)</li> <li>• amantadyna: 19 (23) / 15 (18)</li> </ul> <p>Leczenie APO-CSI w monoterapii [n (%)]: 3 (4)</p>	<p>Nie opisano stosowanych leków przeciwparkinsonowych.</p> <p>Całkowite przeżycie leczenia lewodopą [n (%)]: 4 (18)</p>	<p>Nie opisano stosowanych leków przeciwparkinsonowych.</p>	<p>Lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy u pacjentów z ograniczoną sprawnością ruchową lub, u których obserwowano fluktuacje ruchowe pomimo terapii APO-CSI.</p>	<p>Nie opisano stosowanych leków przeciwparkinsonowych.</p> <p>Całkowite przeżycie leczenia lewodopą n = 3</p>	<p>Nie opisano stosowanych leków przeciwparkinsonowych.</p>	<p>Nie opisano stosowanych leków przeciwparkinsonowych.</p>



Badanie	Garcia-Ruiz 2008	Hughes 1993	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1998	Frankel 1998	Pinter 1998
	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI
Średnia dzienna (SD lub zakres) dawka lewodopy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przed leczeniem apomorfina: 989,4 (420,1) mg</li> <li>Ostatnia wizyta: 663,8 (403,2) mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przed leczeniem apomorfina: 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 apomorfina: 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 apomorfina: 708 (324) mg</li> <li>Po opuszczeniu szpitala (stabilizacja leczenia APO-CSI): 375 (176) mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przed leczeniem apomorfina: 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 apomorfina: 854 (b.d.) mg</li> <li>W czasie analizy danych: 815 (b.d.) mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przed leczeniem apomorfina: 850 (600-1400) / 785 (600-1200) mg*</li> <li>W czasie analizy danych: 658 (0-1350) / 550 (0-1100) mg*</li> </ul>
Średnia (SD) dzienna dawka leków przeciwparkinsonowych (równoważnik dawki lewodopy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przed leczeniem apomorfina: 1405 (536,7) mg</li> <li>Ostatnia wizyta: 800,1 (472,9) mg</li> </ul>	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Okres leczenia	Średnia (SD): 19,93 (16,3) mies.	Średnia (zakres): 36,5 (12-61) mies.	Średnia (zakres): 27,0 (12-54) mies.	co najmniej 5 lat	Średnia (zakres): 22 (5-32) mies.	Średnia (zakres): 13,5 (5-26) mies.	Średnia (zakres): 24,9 (3,0-58,6) / 15,3 (2,7-51,5) mies.*
Inne informacje dotyczące leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Strategia leczenia była ukierunkowana na poprawę fluktuacji ruchowych (leczenie dyskinez związanych ze stosowaniem lewodopy nie było głównym celem terapii,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyboru pomiędzy podawaniem apomorfiny w ciągłym wlewie lub powtarzanych wstrzyknięciach podejmowano na podstawie częstości wstrzyknąć 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> </ul>	Brak dodatkowych informacji	Brak dodatkowych informacji	Pacjenci, którzy nie uzyskali satysfakcjonującej kontroli objawów choroby, a mieli dobrą odpowiedź (stan „on”) na pojedynczy bolus apomorfiny rozpuzczony w wlewie minipompy.	Brak dodatkowych informacji	Brak dodatkowych informacji

Badanie	Garcia-Ruiz 2008	Hughes 1993	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1998	Frankel 1998	Pinter 1998
	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI	APO-CSI	APO-PEN	APO-CSI
	<p>o ile nie zakłócały codziennej aktywności życiowej chorego)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie określono jednolitej strategii wycofywania innych leków przeciwparkinsonowych (postępowano zgodnie z praktyką przyjętą w danym ośrodku)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci, którzy dla utrzymania stanu on wymagali <math>\geq 10</math> wstrzyknieć apomorfiny dziennie byli od początku leczenia apomorfina w ciągłym wlewie lub dokonano zmiany leczenia po spełnieniu opisanego kryterium</li> </ul>					

\*Wartość przybliżona, obliczona na podstawie dostępnych danych; \*\* oszacowano na podstawie szybkości wlewu oraz średniego czasu trwania wlewu; \*\*\*dostrzykiwania przy użyciu pompy infuzyjnej

Tabela 71.

Sposób oceny wyników leczenia w dodatkowych badaniach obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej

	García-Rulz 2008	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1990	Pinter 1998	
<b>Sposób oceny stanu wyjściowego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przed rozpoczęciem leczenia APO-CSI pacjenci zostali poddani ocenie w skali UPDRS – wynik ogólny i wynik podskali oceny sprawności ruchowej. Oceny dokonywano w godzinach porannych, przed podaniem porannej dawki leków (o ile było to możliwe)</li> <li>Oceny zaburzeń poznawczych, objawów neuropatycznych i niestabilności chodu dokonywano w stanie <i>off</i></li> <li>Stopień nasilenia dyskinez oceniano w 5-stopniowej skali (0-4), zgodnie z wybranymi pytaniami w skali UPDRS (pytania 1, 2, 29 i 33) w fazie <i>on</i></li> <li>Pacjenci wypełniali „Dzienniczki <i>on/off</i>” w okresie czuwania, w tygodniu poprzedzającym rozpoczęcie leczenia APO-CSI</li> <li>Obliczono stosowaną dawkę leków przeciwparkinsonowych, na podstawie teoretycznej równoważności do lewodopy (LDE)</li> </ul>	<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> <li>Dane do analizy zaczerpnięto z kart szpitalnych, dzienniczków pacjenta (Dzienniczki <i>on-off</i>) 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 leczenia apomorfina</li> </ul>	Brak informacji	Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dane do analizy zaczerpnięto z dzienniczków pacjenta (<i>diary records</i>)</li> </ul>	Brak informacji (dla punktów dotyczących skuteczności oraz dawkowania apomorfiny oraz dawkowania lewodopy)
<b>Sposób oceny wartości końcowych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki powyższych pomiarów wartości wyjściowych porównano z wynikami oceny doko-</li> </ul>					



	García-Ruiz 2008	Hughes 1993	Stocchi 2001	Frankel 1990	Pinter 1998
	<p>nanej w trakcie ostatniej wizyty (patrz: okres leczenia w poprzedniej tabeli)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena była prowadzona wg takiego samego protokołu, jak pomiary wyjściowe</li> <li>Obliczono stosowaną dawkę leków przeciwparkinsonowych, na podstawie teoretycznej równoważności do lewodopy (LDE)</li> </ul>				
<b>Sposób przedstawienia wyników w publikacjach</b>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (SD) – wartość wyjściowa</li> <li>Średnia (SD) – wartość końcowa</li> <li>Wartość p zmiany w grupie</li> </ul> <p>Zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n (%)</li> </ul>	<p>Skuteczność:</p> <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> <p>Zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n</li> </ul>	<p>Skuteczność (na wykresie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (SD) – wartość wyjściowa</li> <li>Średnia (SD) – wartość końcowa</li> </ul>	<p>Skuteczność:</p> <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> <p>Zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n</li> </ul>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia (zakres) – wartość wyjściowa</li> <li>Średnia (zakres) – wartość końcowa</li> </ul> <p>Zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n</li> </ul>

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

Tabela 72. Charakterystyka analiz ekonomicznych Lowin 2011 [22]

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
Lowin 2011 [22]	<p>LCIG - lewodopa/karbidowa 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 doświadczający 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%. 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</p>	<p>Wielka Brytania /£ (2010 r.) /płatnika publicznego</p>	<p>Koszty związane z LCIG: (1) koszty leku (2) podania leku (3) koszty wizyt monitorujących (4) koszt leczenia powikłań związanych z urządzeniem do podania leku (5) koszty leków doustnych (6) koszty związane z zawansowaniem choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra oraz czasem trwania stanów <i>off</i></p> <p>Koszty związane z leczeniem standardowym: (1) koszty leków doustnych (2) koszty wizyt monitorujących (3) koszty związane z zawansowaniem choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra oraz czasem trwania stanów <i>off</i></p>	<p>Czas trwania stanów <i>off</i> Zaawansowanie choroby w skali Hoehn-Yahra</p>	<p>Koszty [£]: LCIG: 201,192 SOC: 161,548 QALYs (LYs): LCIG: 1,88 (5,30) SOC: 0,78 (4,53) 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 sierocego LCIG. Pomimo iż leki sieroce 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
			uwagi na zastosowane leczenie. W kolejnych cyklach pacjenci mogą przejść do gorszych stanów H&Y i/lub gorszego sąsiedniego stanu OFF, ale jego stan nie może się poprawić. Horyzont: dożywni 5 lat; Użyteczności: zobacz Tabela 48, str. 53				

Tabela 73. Charakterystyka przekrojowego badania obserwacyjnego Findley 2011 [35]

Cel i hipoteza badania	Populacja	Technika analityczna	Kraj /waluta /perspektywa	Składowe kosztów	Ograniczenia	Wyniki i wniosk
<p>Celem badania była ocena kosztów leczenia pacjentów z zaawansowaną 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>Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona</p> <p>Charakterystyka populacji: N = 302 Wiek (średnia) = 71,7 lat Kobiety [%] = 61,3%</p> <p>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)</p>	<p>Gromadzenie i analiza danych obejmowała dwa elementy: (1) ekstrakcja danych z <i>Adelphi Disease Specific Programme (DSP)</i> oraz (2) klasyfikacja pacjentów do 12 odpowiedniacym 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 zasob-</p>	<p>Wielka Brytania / £ (2007-2008) / płatnik publiczny NHS (koszty bezpośrednio nie- dyczne) oraz perspektywa służb społecznych (bezosobisty opieki niemedycznej)</p>	<p>Koszty bezpośrednie medyczne: -koszt hospitalizacji, -koszt świadczeń ambulatoryjnych</p> <p>Bezpośrednie koszty niemedyczne: -koszty związane z pobytom 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>Ograniczenia wskazane przez autorów badania: - pacjenci nie zostali wybrani losowo a identyfikacja pacjentów 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 przeprowadzone raczej z perspektywy klinicznej niż ekonomicznej, stąd pewne</p>	<p>Wyniki badania wskazują, że istnieje istotna zależność pomiędzy zwiększeniem czasu trwania stanu off a wzrostem kosztów. Bezpśrednie koszty medyczne oraz pośrednie koszty stanowiły ponad 85% całkowitych kosztów (dla wszystkich stanów). W ramach kosztów bezpośrednich medycznych największy udział miały 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</p>



		<p>bów zestawiono dla każdego ze stanów i połączone ze standardowymi kosztami jednostkowymi w celu oszacowania średnich kosztów przypadających na stan.</p>			<p>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, powoduje z dużym prawdopodobieństwem niedoszacowanie kosztów łącznych</p>	<p>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*. Dodatkowo analizowano także piśmiennictwo wybranych publikacji oraz przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej. 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 74). Listę odnalezionych analiz ekonomicznych wraz z ich opisem przedstawia Tabela 80, str. 120.

**Tabela 74.**  
**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.	Apokinson	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

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
18.	costs	257 922
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.	((((((((economic*) 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 (((((((((economic*) 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 (((((((((economic*) 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 75.**  
**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



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	Apokyn	0
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 <i>in Economic Evaluation</i>	2

Data wyszukiwania: 28.07.2014 r.

**Tabela 76.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie CRD**

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

Data wyszukiwania: 28.07.2014 r.

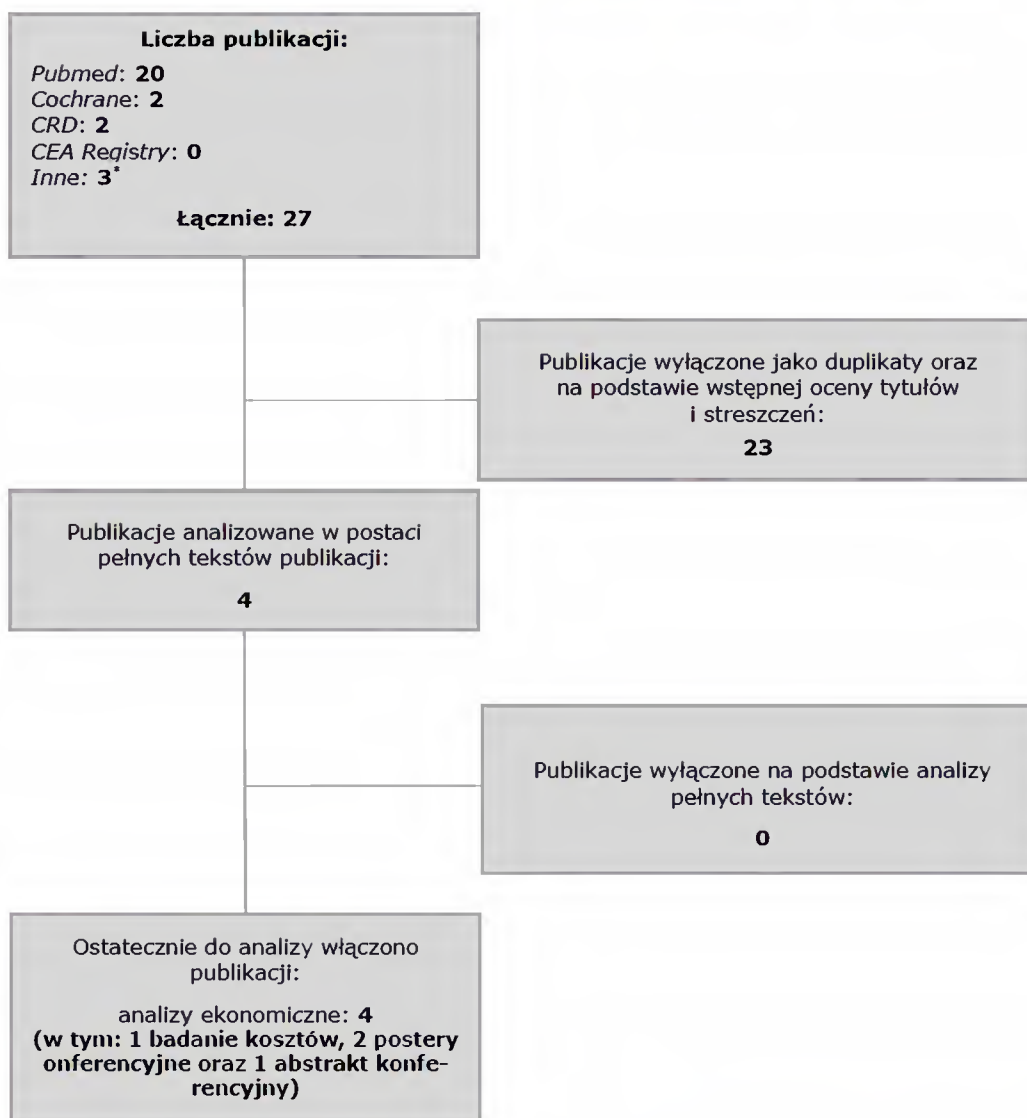
**Tabela 77.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Apomorphine	0

Data wyszukiwania: 28.07.2014 r.

## Wykres 5

### 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. Dodatkowo analizowano także piśmiennictwo wybranych publikacji oraz przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej. 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 oaz 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 użyteczności 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 78, Tabela 79. Diagram QUOROM przedstawia Wykres 6, str. 119.

**Tabela 78.**  
**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



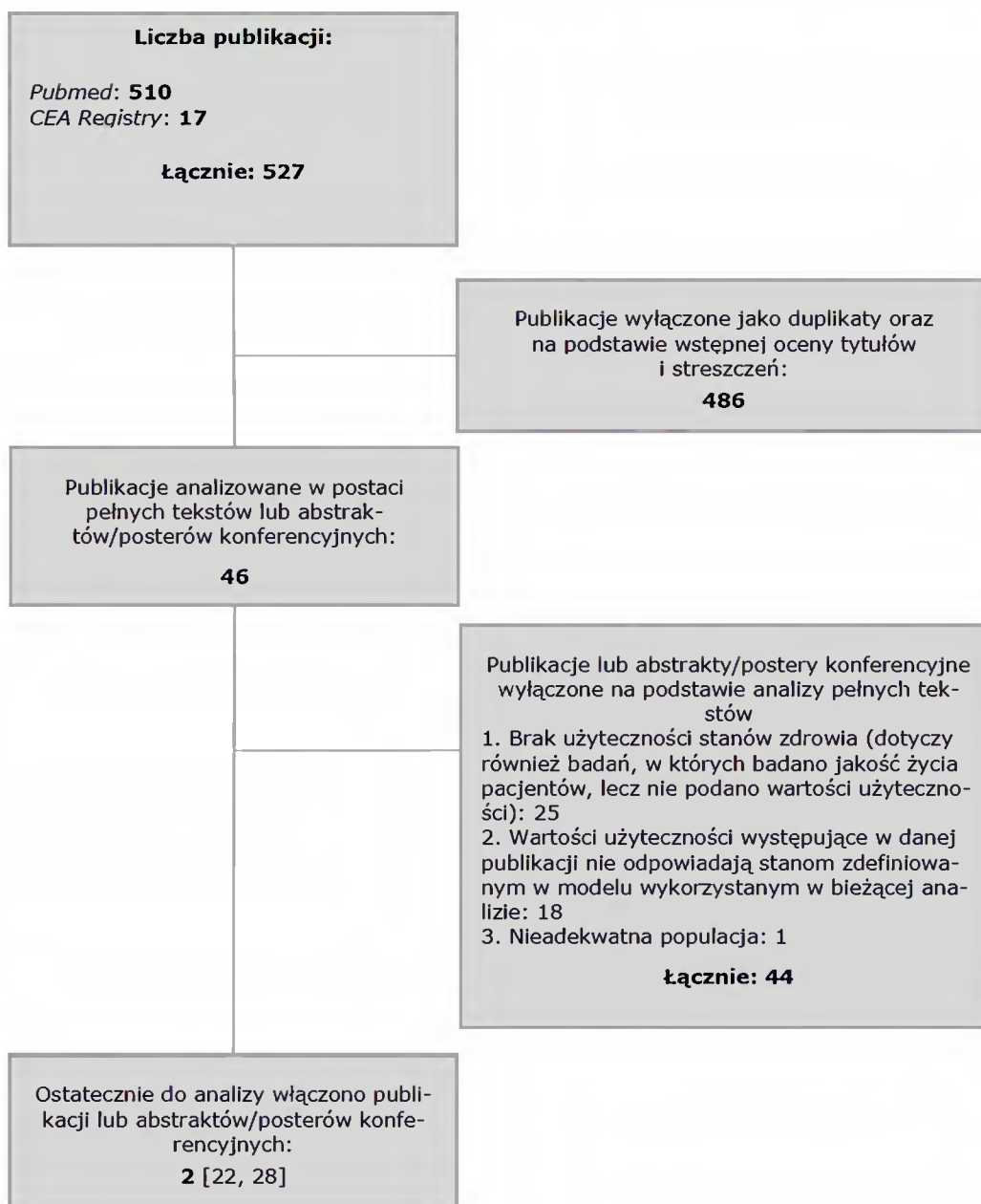
Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
23.	"standard gamble"	673
24.	"time tradeoff"	207
25.	"time trade-off"	783
26.	QALY	9 932
27.	QALYs	9 419
28.	QOL	20 330
29.	QWB	171
30.	EQ 5D	3 139
31.	EUROQOL	2 310
32.	EURO QOL	121
33.	HUI	12 549
34.	HUI2	117
35.	HUI3	240
36.	SF-36	13 339
37.	SF-12	2 273
38.	TTO	645
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 79.**  
**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 6.**  
**Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności stanów zdrowia**



## 8.7. Charakterystyka analiz ekonomicznych oceniających opłacalność apomorfiny

Tabela 80. 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
Valdeorola 2013 [30]	DBS vs CDLCI vs CSAI	Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona	Analiza kosztów Analiza oparta na 5-letnim badaniu kosztów (metodą 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 bezpośrednio	Hoehn&Yahr – 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 bezpośrednio	Hoehn&Yahr – 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 open-label; Horyzont dożywności; 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 open-label	Koszty: UK [£]/Niemcy [€]/Meksyk [MXN] CSAI: 70,258/106,530 /1,341,718.06 LCIG: 117,121/178,405 /niedostępne 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 / niedostępne 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 użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); ICER – inkrementalny współczynnik koszty efektywności (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. [41]

Tabela 81.  
Refundowane w Polsce produkty lecznicze we wskazaniu leczenia choroby Parkinsona[41]

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]
Grupa limitowa: 167,0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - biperiden							
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
Grupa limitowa: 168,0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy							
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 odpłatności	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
Grupa limitowa: 169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - amantadyna							
Viregyt-K, kaps., 100 mg	Amantadinum	50 kaps.	Choroba i zespół Parkinsona	30%	20,28	6,08	14,20
Grupa limitowa: 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agonści receptorów dopaminowych							
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” [80, 81]

## 8.9. Skala nasilenia choroby Hoehn-Yahra [82]

Stopień I
<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>
Stopień II
<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>
Stopień III
<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 nasilona)</li></ul>
Stopień IV
<ul style="list-style-type: none"><li>• objawy choroby są nasilone</li><li>• nasilona 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>
Stopień V
<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. Równoważnik dawki lewodopy (LDE) - średni koszt ważonym udziałami w łącznej refundacji leków dopaminergicznych we wskazanym leczeniu choroby Parkinsona

Tabela 82.  
Oszacowanie średniego kosztu 1 mg LDE

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	LDE / przelicznik [83]	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 [42]	Liczba zrefundowanych mg leku	Udziały wg łącznej refundacji leków dopaminergicznych wyrażonej w mg LDE
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 / x1	20 000	20 000	0,0051	0,0049	29 311	586 220 000	14,5%
Madopar, tabl. do sporządzania 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 sporządzania 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 / x1	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									
Vilregyt-K, kaps., 100 mg	50 kaps.	100 / x1	5 000	5 000	0,0041	0,0028	16 473	82 365 000	2,0%



Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	LDE / przelicznik [83]	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 [42]	Liczba zrefundowanych mg leku	Udziały wg łącznej re-fundacji leków dopolimerowanych w mg LDE
<b>Substancja czynna: Piribedilium</b>									
Pronoran, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	100 / x1	1 500	1 500	0,0196	0,0137	30 520	45 780 000	1,1%
<b>Substancja czynna: Ropiniroium</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 21 szt.)	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%

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	LDE / przelicznik [83]	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 [42]	Liczba zrefundowanych mg leku	Udziały wg łącznej refundacji leków dopomniergiczynej wyrażonej w mg LDE
Aropilo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5 / x20	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%
Aropilo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.		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 przedl. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.		56	1 120	0,0379	0,0265	6 625	7 420 000	0,2%
Nironovo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.		112	2 240	0,0362	0,0253	6 014	13 471 360	0,3%
Nironovo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.		224	4 480	0,0345	0,0241	4 060	18 188 800	0,4%
Polpix SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.		56	1 120	0,0379	0,0265	1 537	1 721 440	0,0%
Polpix SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.		112	2 240	0,0362	0,0253	820	1 836 800	0,0%
Polpix SR, tabl. o przedl. 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 przedl. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.		112	2 240	0,0355	0,0248	778	1 742 720	0,0%
Raponer, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	224	4 480	0,0338	0,0237	323	1 447 040	0,0%	
Repilol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	56	1 120	0,0379	0,0265	1 460	1 635 200	0,0%	
Repilol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	112	2 240	0,0361	0,0253	1 525	3 416 000	0,1%	
Repilol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	224	4 480	0,0345	0,0241	762	3 413 760	0,1%	

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	LDE / przelicznik [83]	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 [42]	Liczba zrefundowanych mg leku	Udziały wg łącznej re-fundacji leków dopami-nergicznych wyrażonej w mg LDE
Requip, tabl. powl., 2 mg	21 tabl. (blist.)	5 / x 20	42	840	0,0387	0,0265	1 995	1 675 800	0,0%
Requip, tabl. powl., 0,5 mg	21 tabl. (blist.)		10,5	210	0,0427	0,0265	1 287	270 270	0,0%
Requip, tabl. powl., 1 mg	21 tabl. (blist.)		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%
Rolipryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.		56	1 120	0,0379	0,0265	8 762	9 813 440	0,2%
Rolipryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.		112	2 240	0,0361	0,0253	9 630	21 571 200	0,5%
Rolipryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.		224	4 480	0,0345	0,0241	7 106	31 834 880	0,8%
Rolipryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	84 szt.		168	3 360	0,0351	0,0246	1 027	3 450 720	0,1%
Rolipryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	84 szt.		336	6 720	0,0337	0,0236	1 226	8 238 720	0,2%
Rolipryna 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 [83]	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 [42]	Liczba zrefundowanych mg leku	Udziały wg łącznej re-fundacji leków dopaminergicznych wyrażonej w mg LDE
<b>Substancja czynna: Selegilinum</b>									
Segan, tabl., 5 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	10 / x10	300	3 000	0,0072	0,0051	21 866	65 598 000	1,6%
	50 tabl. (2 blist.po 25 szt.)		250	2 500	0,0074	0,0051	5 607	14 017 500	0,3%
<b>Substancja czynna: Bromocriptinum</b>									
Bromergon, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	10 / x10	75	750	0,0256	0,0213	68 323	51 242 250	1,3%
			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

### **8.11. 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 [42]. Oszacowanie kosztu 1 miligrama lewodopy zarówno z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej płatników zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 83.

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 [42]	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 ważona 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 [83] dawka 133 mg lewodopy w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu jest równoważna 100 mg lewodopy o natychmiastowym uwalnianiu, przelicznik na dawkę równoważną lewodopie wynosi  $x=0,75$  dawki leku o zmodyfikowanym uwalnianiu



### 8.1.2. Domperydon - dane sprzedażowe IMS Health

Cenę 1 mg substancji czynnej domperydon oszacowano uwzględniając cenę producenta leku wyrażoną w Euro (€), średni roczny kurs € w 2014 roku oraz 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 84.

Preparat Oropiridys - ceny w 2013 roku w krajach o PKB per capita zbliżonym do PKB per capita dla 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	█	4,1756	█	█	█	█	█	█	█	
Grecja		300	█		█	█	█	█	█	█	█	█
Litwa		300	█		█	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 [84]; <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 [45]

### 8.13. Opieka specjalistyczna – opinia ekspertów medycznych

**Tabela 85.**  
**Monitorowanie pacjentów w ramach opieki specjalistycznej**

Parametr	[REDACTED]		[REDACTED]	
	APO-CSI	OTD	APO-CSI	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 (na podstawie opinii [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 [50].

**Tabela 86.**  
**Procedury medyczne diagnostyczne – przyporządkowanie świadczenia specjalistycznego**

Parametr	[REDACTED]		[REDACTED]	
	APO-CSI	OTD	APO-CSI	OTD
Badania laboratoryjna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I

Parametr	[REDACTED]		[REDACTED]	
	APO-CSI	OTD	APO-CSI	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 [48]	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 [48]	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	-

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 [78]. 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 87).

**Tabela 87.**  
**Monitorowanie stanu pacjenta - częstość świadczeń specjalistycznych**

Parametr	Średnia*	[REDACTED]		[REDACTED]	
		APO-CSI	OTD	APO-CSI	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 88.

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

### 8.15.1. Uzupelnianie ciągłego wlewu podskórnego przerywanymi bolusami dodatkowymi

Poniżej zamieszczono kalkulację odsetka pacjentów wymagających zastosowania dodatkowych wstrzyknięć podskórnych apomorfiny.

**Tabela 89.**  
**Odsetek pacjentów wymagających zastosowania dodatkowych wstrzyknięć podskórnych apomorfiny**

Badanie	N	n	Odsetek*
Garcia-Ruiz 2008 [15]	82	14	~17,07%

\*na zakończenie okresu obserwacji

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).

**Tabela 90.**  
**Kwota refundacji i dopłata pacjenta za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego APO-go PEN®**

Nazwa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna / opak [PLN]	Limit / opak. [PLN]	Odpłatność pacjenta	Odpłatność pacjenta / opak. [PLN]	Kwota refundacji NFZ / opak [PLN]
APO-go PEN, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 wstrz. 3 ml	■	■	+	■	■

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.

**Tabela 91.**  
**Roczny koszt produktu leczniczego APO-go PEN®**

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Zużycie [liczba opakowań]	Roczny koszt [PLN]	
		persp. NFZ	persp. wspólna
APO-go PEN, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 wstrz. 3 ml	36,5 (=365/2/5)	■	■

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 [95] 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) [95].

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 [96-100]. Wybierano przy tym wyroby medyczne o rozmiarze wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego APO-go PEN® [95].

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

**Tabela 92.**  
**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	[96]
Igły do penów INSUPEN 29G 0,33mm x 12mm	100 szt.	0,00	60,00	[97]
Igły do penów, INSUPEN 29G (0,33mm) x 12mm	100 szt.	0,00	55,00	[98]
WELLION MEDFINEplus 10 - Igły do Pena 29G (0,33mm) x 10mm	100 szt.	0,00	39,00	[99]
WELLION MEDFINEplus 12 - Igły do Pena 29G (0,33mm) x 12mm	100 szt.	0,00	39,00	[100]

szt. – sztuka; opak. - opakowanie



**Tabela 93.**  
**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 *Drapier 2012* [40]. Jedyne w ww. publikacji [40] podano liczbę dodatkowych wstrzyknięć apomorfiny u pacjentów leczonych ciągłym wlewem podskórnym. Poniższa tabela przedstawia szczegółowe kalkulacje średniego dziennego oraz rocznego kosztu podania apomorfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych.

**Tabela 94.**  
**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]
Płatnika publicznego	0,00	2,8*	0,00	0,00
Wspólna	0,50		1,4	510,98**

\* na podstawie *Drapier 2012* [40]; \*\* roczny koszt związany z podaniem leku obliczono przy uwzględnieniu 365 dni w roku

Poniższa tabela zawiera oszacowanie średniego rocznego kosztu dodatkowych wstrzyknięć podskórnych u pacjentów leczonych apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych.

**Tabela 95.**  
**Średni roczny (na cykl) koszt stosowania apomorfiny w postaci przerywanych bolusów (koszt leku + koszt podania)**

Perspektywa	Odsetek pacjentów stosujących APO-go PEN®	Koszt leku	Koszt podania	Łączne koszty
Płatnika publicznego	17,07%	■	0,00 (=0 × 17,07%)	■
Wspólna		■	87,24 (=510,98 × 17,07%)	■

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

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

**Tabela 96.**  
**Kalkulacja średniej dziennej dawki produktu leczniczego APO-go PFS®**

Parametr	N	Dzienna dawka [mg]	Średnia ważona [mg]
Hughes 1993 [11]	22	81,3*	80,2
Di Rosa 2003 [12]	12	100	
Garcia-Ruiz 2008 [15]	82	72	
Stocchi 2001 [18]	30	51,6**	
Tyne 2004 [20]	80	69,8	
Manson 2002 [39]	64	98	
Frankel 1990 [17]	21	89	
Sixel-Döring 2011 [21]	62	80***	
Pietz 1998 [23]	25	112,5***	

\*średnia z dawek określonych po wstępnej stabilizacji terapii apomorfiną (80,8 mg), po 1 roku stosowania apomorfiny (93 mg); zakończenie leczenia (70 mg); \*\*obliczone na podstawie dostępnych danych (czasu trwania wlewu, oraz szybkości); \*\*\*mediana

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 97.**  
**Roczny koszt produktu leczniczego APO-go PFS® przy założeniu alternatywnego dawkowania leku [PLN]**

	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cena za 1 mg substancji czynnej	■	■	■	■
Dzienna dawka leku	80,2 mg			
Dzienny koszt	■	■	■	■
Roczny koszt***	■	■	■	■

\*zobacz Tabela 13; str. 30 \*\* zobacz Tabela 15; str. 32; \*\*\*oszacowano przy założeniu średnio 365 dni w roku

### 8.15.3. Zużycie lewodopy – wariant analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości koszty terapii doustnymi lekami przeciwparkinowskimi oszacowano uwzględniając zużycie lewodopy raportowane w badaniach stanowiących źródło danych dotyczących skuteczności APO-CSI, tj. badania *Hughes 1993* [11], *Di Rosa 2003* [12], *Garcia-Ruiz 2008* [15], *Pinter 1998* [16], *Frankel 1990* [17] i *Stocchi 2001* [18]. 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. Poniższa tabela przedstawia koszt 1 mg lewodopy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej płatników za świadczenia zdrowotne (NFZ+świadczeniobiorca). Szczegóły przeprowadzonych oszacowania zamieszczono w rozdz. 8.11, str. 134.

**Tabela 98.**  
**Koszt jednostkowy lewodopy\***

Substancja czynna	Średnia ważona odpłatność NFZ/mg substancji [PLN]**	Średnia ważona odpłatność NFZ+pacjent/mg substancji [PLN]**
Lewodopa	0,0053	0,0057

\*obliczone na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [41] oraz w oparciu o dane NFZ odnośnie liczb zrefundowanych opakowań [42] w okresie styczeń-kwiecień 2014 r.; \*\*podano jako wartości zaokrąglone do 4 miejsc po przecinku, natomiast w oszacowaniach przyjęto wartości niezaokrąglone

Kalkulację średniej wyjściowej dawki lewodopy oraz zmianę dawkowania związaną z zastosowaniem apomorfiny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 99.**  
**Kalkulacja średniej dziennej dawki lewodopy przed zastosowaniem leczenia apomorfina oraz zmianę dawkowania lewodopy po zastosowaniu apomorfiny**

Badanie	N	Dzienna dawka lewodopy [mg]			Średnia ważona zmiana [%]
		Wyjściowo	W trakcie leczenia APO-CSI	Zmiana (zmiana procentowa [%])	
Hughes 1993 [11]	22	986,0	995,5*	9,5 (1,0)	-30,1%
Di Rosa 2003 [12]	12	775,0	350,0	-425 (54,8)	
Garcia-Ruiz 2008 [15]	82	989,4	663,8	-325,6 (-32,9)	
Pinter 1998 [16]**	24	850,0	658,0	-192 (-22,6)	
Pinter 1998 [16]***	5	785,0	550,0	-235 (-29,9)	
Frankel 1990 [17]	21	992,0	775,0	-217 (-21,9)	
Stocchi 2001 [18]	30	708,0	375,0	-333 (-32,9)	
Średnia ważona dawka wyjściowa lewodopy		910,8	-	-	

\*oszacowano, jako średnia z dawek raportowanych po 1. roku leczenia (850 mg) oraz przy końcowej ocenie wyników (1 141 mg); \*\*Grupa I: bez podwyższonego poziomu enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI (N=24); \*\*\*Grupa II: z podwyższonym poziomem enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI (N=5)

Zmianę dawkowania lewodopy w ramieniu komparatora oszacowano na podstawie wyników badania porównawczego *Di Rosa 2003* [12], włączonego do analizy głównej analizy efektywności klinicznej apomorfiny (APO-CSI). Poniższa tabela przedstawia procentowy wzrost dawkowania lewodopy u pacjentów stosujących wyłącznie terapią doustną.

**Tabela 100.**  
**Zmiana dawkowania lewodopy w ramieniu komparatora**

Parametr	Dzienna dawka [mg]				Źródło
	Wyjściowo	Po roku leczenia*	Zmiana	Zmiana procentowa [%]	
Dawka lewodopy	750,0	850,0	100	<b>13,3%</b>	<i>Di Rosa 2003</i> [12]

\*średni czas leczenia 12,5 miesiąca

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie średniej dziennej dawki lewodopy wyjściowo oraz po pierwszym roku leczenia (uwzględniając procentowe zmiany dawkowania tychże leków). Wyjściową dawkę lewodopy oszacowano jako średnią ważoną liczebnością próby z badań stanowiących źródło danych o zmianie dawkowania tego leku (zobacz Tabela 99).



**Tabela 101.**

**Leki przeciwparkinsonowe (lewodopa) w trakcie leczenia: apomorfina vs optymalna terapia doustna**

Strategia leczenia	Dawka początkowa [mg]	Zmiana dawkowania po 1 roku leczenia	Dawka końcowa [mg]	Źródło
APO-CSI+OTD	910,8	-30,1%	636,8	[11, 12, 15, 16, 17, 18]
OTD	910,8	+13,3%	1 032,3	[12]

Koszt lewodopy dla pierwszego roku przyjęto na poziomie dawki wyjściowej (przed zastosowaniem apomorfimy) natomiast w kolejnych cyklach modelu przyjęto stałą dzienną dawkę leków uwzględniającą procentową zmianę dawkowania wynikającą z zastosowania apomorfimy lub optymalnej terapii doustnej. Konserwatywnie założono, że pacjenci przerywający leczenie apomorfina, stosują lewodopę w dawkach takich jak w ramieniu komparatora. Poniżej przedstawiono roczne koszty lewodopy w ramieniu interwencji oraz komparatora, z perspektywy NFZ oraz wspólnej w podziale na pierwszy oraz kolejne cykle modelu.

**Tabela 102.**

**Roczny koszt lewodopy w ramieniu interwencji i komparatora**

Cykl	Dawka dzienna lewodopy [mg]	Koszt jednostkowy persp. NFZ/wspólna [PLN]	Roczny koszt* [PLN]	
			persp. NFZ	persp. wspólna
APO-CSI+OTD				
1 cykl	910,8	0,0053 / 0,0057	1 778,44	1 895,96
Kolejne cykle	636,8		1 243,31	1 325,47
OTD				
1 cykl	910,8	0,0053 / 0,0057	1 778,44	1 895,96
Kolejne cykle	1 032,3		2 015,57	2 148,75

\*oszacowano przy założeniu średnio 365 dni w roku

## 9. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów stosujących apomorfina w postaci ciągłego wlewu podskórnego .....	21
Tabela 2. Czas stanów off w ciągu fazy czuwania* (wartość średnia).....	23
Tabela 3. Średni ważony liczebnością próby czas trwania stanów off przed oraz w trakcie leczenia apomorfina .....	24
Tabela 4. Czas stanów off w ciągu fazy czuwania* - badanie Hughes 1993 [11] .....	24
Tabela 5. Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach off – wyjściowo oraz po zastosowaniu leczenia apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych .....	25
Tabela 6. Odsetki przerwania we wczesnej fazie leczenia .....	25
Tabela 7. Przerwanie terapii apomorfina po ustabilizowaniu leczenia .....	26
Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu APO-go PFS® .....	27
Tabela 9. Wyznaczenie ceny detalicznej brutto, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego APO-go-PFS® .....	28
Tabela 10. Kwota refundacji i dopłata pacjenta za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego APO-go PFS® [PLN].....	29
Tabela 11. Koszt produktu leczniczego APO-go PFS® w przeliczeniu na DDD i 1 miligram substancji czynnej .....	29
Tabela 12. Kalkulacja średniej dziennej dawki produktu leczniczego APO-go PFS® .....	30
Tabela 13. Dzienny oraz roczny koszt produktu leczniczego APO-go PFS® .....	30
.....	.....
.....	.....31
.....	.....32
Tabela 16. Charakterystyka grupy JGP: A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN.....	33
Tabela 17. Koszt jednostkowy wyrobów medycznych potrzebnych do uzyskania dostępu podskórnego i podawania leków .....	34
Tabela 18. Dzienna średnia liczba wkłuć na podstawie średniego czasu trwania wlewu .....	34
Tabela 19. Koszt dzienny oraz roczny środków medycznych potrzebnych do uzyskania dostępu podskórnego i podawania leków .....	35
Tabela 20. Charakterystyka wyrobów medycznych – pompy strzykawkowe i minipompy infuzyjne .....	35
Tabela 21. Roczny koszt baterii .....	36
Tabela 22. Koszt podania leku w podziale na 1 cykl oraz kolejne cykle [PLN] .....	36
Tabela 23. Równoważnik dawki lewodopy (LDE) [83] .....	37
Tabela 24. Koszt jednostkowy leków przeciwparkinsonowych* .....	37
Tabela 25. Kalkulacja średniej dziennej dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE) przed zastosowanie leczenia apomorfina oraz zmiana dawkowania leków przeciwparkinsonowych (LDE) po zastosowaniu apomorfiny.....	38
Tabela 26. Zmiana dawkowania leków przeciwparkinsonowych w ramieniu komparatora .....	38
Tabela 27. Leki przeciwparkinsonowe w trakcie leczenia: apomorfina vs optymalna terapia doustna .....	39
Tabela 28. Roczny koszt leków przeciwparkinsonowych w ramieniu interwencji i komparatora .....	39

Tabela 29. Koszt jednostkowy domperydony.....	40
Tabela 30. Średnie zużycie domperydony po stabilizacji leczenia apomorfina.....	41
Tabela 31. Średnie zużycie domperydony w kolejnych cyklach modelu.....	41
Tabela 32. Łączny koszt domperydony w kolejnych cyklach modelu .....	42
Tabela 33. Częstość wizyt związanych z monitorowaniem pacjentów w ramach opieki specjalistycznej (na podstawie opinii ekspertów medycznych*) .....	42
Tabela 34. Wartość punktowa porady specjalistycznej udzielonej pacjentowi w poradni neurologicznej .....	42
Tabela 35. Koszt opieki specjalistycznej związanej z monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów z chorobą Parkinsona .....	43
Tabela 36. Charakterystyka grupy JGP: A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN.....	45
Tabela 37. Koszt hospitalizacji osób z chorobą Parkinsona w rozważanych stanach zależnych od czasu trwania stanu <i>off</i> oraz zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra .....	45
Tabela 38. Wartość punktowa oraz koszt porady specjalistycznej udzielonej pacjentowi w poradni neurologicznej .....	46
Tabela 39. 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 .....	46
Tabela 40. Koszty jednostkowe badań diagnostycznych.....	47
Tabela 41. Koszt roczny badań RM, TK oraz SPECT .....	47
Tabela 42. Zestawienie łącznych kosztów ogólnych leczenia choroby Parkinsona w zależności od stanu zaawansowania choroby (koszty bezpośrednie medyczne) [PLN] .....	48
Tabela 43. Zestawienie kosztów ogólnych ChP - analiza wrażliwości [PLN] .....	49
Tabela 44. Częstość występowania guzków podskórnych (stopień umiarkowany do ciężkiego).....	50
Tabela 45. Oszacowanie leczenia miejscowych zdarzeń niepożądanych .....	51
Tabela 46. Uśredniony koszt leczenia na pacjenta leczonego apomorfina .....	51
Tabela 47. Prawdopodobieństwo progresji choroby oraz zgonu .....	51
Tabela 48. Użyteczności stanów zdrowia w chorobie Parkinsona wg kwestionariusza EQ-5D (badanie <i>Lowin 2011</i> [22]).....	53
Tabela 49. Użyteczności stanów zdrowia w chorobie Parkinsona według skali analogowej i metody loterii (badanie <i>Palmer 2000</i> [28]).....	53
Tabela 50. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej ( <i>Lowin</i> <i>2011</i> [22]).....	54
Tabela 51. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie wrażliwości.....	54
Tabela 52. Zestawienie parametrów wejściowych modelu .....	55
Tabela 53. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania APO-CSI/OTD vs OTD .....	59
Tabela 54. Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ .....	61
Tabela 55. Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ+pacjent .....	62
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	63
Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	70
Tabela 58. Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ - horyzont badań klinicznych .....	76
Tabela 59. Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ+pacjent - horyzont badań klinicznych.....	77



Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa - populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji do zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (DBS) .....	78
Tabela 61. Czas stanów off w ciągu fazy czuwania (wartość średnia $\pm$ SD) - populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji do DBS .....	78
Tabela 62. Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach off : wyjściowo oraz po zastosowaniu leczenia apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych - populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji do DBS [40] .....	79
Tabela 63. Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach modelu – wyjściowo, optymalne przeciwparkinsonowe leczenie doustne - populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji do DBS [40] .....	79
Tabela 64. Roczny koszt stosowania produktu leczniczego APO-go PFS® w populacji pacjentów niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS .....	79
Tabela 65. Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ - populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji do DBS .....	80
Tabela 66. Wyniki analizy koszty-użyteczność; perspektywa NFZ+pacjent - populacja pacjentów niespełniających kryteria kwalifikacji DBS .....	80
Tabela 67. Charakterystyka dodatkowych badań obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej .....	94
Tabela 68. Kryteria selekcji pacjentów do dodatkowych badań obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej .....	97
Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa prób dodatkowych badań obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej .....	98
Tabela 70. Charakterystyka interwencji stosowanych w dodatkowych badaniach obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej .....	101
Tabela 71. Sposób oceny wyników leczenia w dodatkowych badaniach obserwacyjnych, wykorzystanych w analizie ekonomicznej .....	108
Tabela 72. Charakterystyka analiz ekonomicznych Lowin 2011 [22] .....	110
Tabela 73. Charakterystyka przekrojowego badania obserwacyjnego Findley 2011 [35] .....	111
Tabela 74. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed .....	113
Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane .....	114
Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazie CRD .....	115
Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry .....	115
Tabela 78. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 28.07.2014 r.) .....	117
Tabela 79. Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry - utility weight (data wyszukiwania 28.07.2014.) .....	118
Tabela 80. Analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania apomorfiny w postaci podskórnego wlewy ciągłego w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off) u pacjentów z chorobą Parkinsona .....	120
Tabela 81. Refundowane w Polsce produkty lecznicze we wskazaniu leczenia choroby Parkinsona[41] .....	123
Tabela 82. Oszacowanie średniego kosztu 1 mg LDE .....	129
Tabela 83. Preparaty refundowane w ramach grupy limitowej: 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy .....	135

<b>Tabela 84. Preparat Oropidys - ceny w 2013 roku w krajach o PKB per capita zbliżonym do PKB per capita dla Polski (Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa) oraz z obszaru Europy Środkowo-Wschodniej (Rumunia) .....</b>	<b>136</b>
<b>Tabela 85. Monitorowanie pacjentów w ramach opieki specjalistycznej.....</b>	<b>137</b>
<b>Tabela 86. Procedury medyczne diagnostyczne – przyporządkowanie świadczenia specjalistycznego .....</b>	<b>137</b>
<b>Tabela 87. Monitorowanie stanu pacjenta - częstość świadczeń specjalistycznych .....</b>	<b>138</b>
<b>Tabela 88. Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) - wybrane świadczenia kosztochłonne: tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT), tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny .....</b>	<b>139</b>
<b>Tabela 89. Odsetek pacjentów wymagających zastosowania dodatkowych wstrzyknięć podskórnych apomorfiny .....</b>	<b>140</b>
<b>Tabela 90. Kwota refundacji i dopłata pacjenta za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego APO-go PEN® .....</b>	<b>140</b>
<b>Tabela 91. Roczny koszt produktu leczniczego APO-go PEN® .....</b>	<b>141</b>
<b>Tabela 92. Charakterystyka wyrobów medycznych - igły do piór insulinowych .....</b>	<b>141</b>
<b>Tabela 93. Średnie koszty jednostkowe igieł do piór insulinowych.....</b>	<b>142</b>
<b>Tabela 94. Średni dzienny oraz roczny (na cykl) koszt podania apomorfiny .....</b>	<b>142</b>
<b>Tabela 95. Średni roczny (na cykl) koszt stosowania apomorfiny w postaci przerywanych bolusów (koszt leku + koszt podania) .....</b>	<b>142</b>
<b>Tabela 96. Kalkulacja średniej dziennej dawki produktu leczniczego APO-go PFS® .....</b>	<b>143</b>
<b>Tabela 97. Roczny koszt produktu leczniczego APO-go PFS® przy założeniu alternatywnego dawkowania leku [PLN].....</b>	<b>143</b>
<b>Tabela 98. Koszt jednostkowy lewodopy* .....</b>	<b>144</b>
<b>Tabela 99. Kalkulacja średniej dziennej dawki lewodopy przed zastosowanie leczenia apomorfina oraz zmianę dawkowania lewodopy po zastosowaniu apomorfiny.....</b>	<b>144</b>
<b>Tabela 100. Zmiana dawkowania lewodopy w ramieniu komparatora .....</b>	<b>144</b>
<b>Tabela 101. Leki przeciwparkinsonowe (lewodopa) w trakcie leczenia: apomorfina vs optymalna terapia doustna .....</b>	<b>145</b>
<b>Tabela 102. Roczny koszt lewodopy w ramieniu interwencji i komparatora .....</b>	<b>145</b>

## 10. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa NFZ), bez uwzględnienia RSS .....	68
Wykres 2. Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa wspólna), bez uwzględnienia RSS .....	69
Wykres 3. Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa NFZ), z uwzględnieniem RSS .....	75
Wykres 4. Wyniki prostej analizy wrażliwości (perspektywa wspólna), z uwzględnieniem RSS .....	76
Wykres 5 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne..	116
Wykres 6. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności stanów zdrowia.....	119



## 11. SPIS RYSUNKÓW

<b>Rysunek 1. Schemat modelu Markowa zastosowany w analizie koszty-użyteczność apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych (APO-go PFS®).....</b>	<b>19</b>
--	-----------

## 12. PIŚMIENICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego APO-go PFS, 5 mg/ml, roztwór do infuzji (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]. APO-go PFS (apomorfina, roztwór do infuzji) w ciągłym wlewie podskórnym w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona - analiza problemu decyzyjnego. 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 PFS (apomorfina, roztwór do infuzji) w ciągłym wlewie podskórnym w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona - analiza kliniczna. Kraków 2014.
11. 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.
12. Di Rosa A.E., Epifanio A., Antonini A., et al. *Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease*. *Neurol Sci*. 2003 Oct;24(3):174-5.
13. Morgante L, Basile G, Epifanio A, Spina E, Antonini A, Stocchi F, Di RE, Martino G, Marconi R, La SP, Nicita-Mauro V, Di Rosa AE. *Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years*. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 2004;291-296.
14. Martinez-Martin P., Reddy P., Antonini A., et al. *Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect*. *J Parkinsons Dis*. 2011; 2011;1:197-203.
15. García Ruiz P.J., Sesar Ignacio A., Ares Pensado B., et al. *Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study*. *Mov Disord*. 2008 Jun 15;23(8):1130-6.
16. Pinter M.M., Helscher R.J., Mundsperger N., Binder H. *Transient increase of pancreatic enzymes evoked by apomorphine in Parkinson's disease*. *J Neural Transm*. 1998;105(10-12):1237-44.
17. 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.
18. Stocchi F, Vacca L, De Pandis MF, Barbato L, Valente M, Ruggieri S. *Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results*. *Neurol Sci*. 2001 Feb;22(1):93-4.

19. Rambour M., Moreau C., Salleron J., et al. *Le traitement par apomorphine en perfusion continue sous-cutanée dans la maladie de Parkinson: analyse rétrospective d'une série de 81 patients*. Rev Neurol (Paris). 2014 Mar;170(3):205-15.
20. Tyne H.L., Parsons J., Sinnott A., Fox S.H., Fletcher N.A., Steiger M.J. *A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease*. J Neurol. 2004 Nov;251(11):1370-4
21. Sixel-Döring F., Klinker H., Hahn K., et al. *Apomorphin zur subkutanen Dauerinfusion bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson: Effektivität, Verträglichkeit und Patientenzufriedenheit im Langzeitverlauf*. Aktuelle Neurologie 2011; 38 (Suppl. 1):S27-S33
22. 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
23. 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.
24. Informator o Lekach (Leki w Polsce) zamieszczony na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia, [<http://bil.aptek.pl/servlet/leki/serach>] (dostęp 2014-06-09)
25. 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)
26. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. Dz.U. 2013 poz. 1074.
27. Orlewska E. Podstawy farmakoekonomiki. Warszawa, 1999.
28. 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.
29. 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.
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. Manson A.J., Turner K., Lees A.J. *Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients*. Mov Disord. 2002 Nov;17(6):1235-41
40. Drapier S., Gillioz A.S., Leray E., et al. *Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications*. Parkinsonism Relat Disord. 2012 Jan;18(1):40-4
41. 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)



42. 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)
43. 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)
44. *Raport na temat ustawy o refundacji leków. Implementacja oraz wpływ na uczestników rynku.* IMS HEALTH. 2011.
45. Kula P; Prezes PharmaExpert. *Apteka 2013 –dotychczasowe doświadczenia i nowe wyzwania.* Warszawa, marzec 2013.
46. Bogucki A. *Apomorfina w zaawansowanej chorobie Parkinsona.* Neurologia i Neurochirurgia Polska 2013; 47, 5: 476-483.
47. Sławek J. *Praktyczne wskazówki dotyczące leczenia choroby Parkinsona.* Medycyna Praktyczna Neurologia 2012/03. [<http://www.mp.pl/artykuly/69227>]

50. 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).
51. 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).
52. Bętkowska I., Grądalski T., Białoń-Janusz A. *Techniki zabiegów. Wlew podskórny.* Medycyna Praktyczna 2013/05. [<http://www.mp.pl/artykuly/84876.html>] (dostęp 2014-06-12)
53. [<http://www.medicalrespect.pl/index.php?k82,igly-przyrzady-do-wlewow-dozylnych-typu-motylek>] (dostęp 2014-06-12)
54. [<http://medicalrespect.bazarek.pl/opis/1635757/przyrzad-do-wlewow-dozylnych-typu-motylek-w-rozmiarach-od-05-do-12.html>] (dostęp 2014-06-12)
55. [<http://medicalrespect.bazarek.pl/category/191579/iglyprzyrzady-do-wlewow-dozylnych-typu-motylek.html>] (dostęp 2014-06-12)
56. [<http://camedica.pl/igly/332-igla-12.html>] (dostęp 2014-06-12)
57. [<http://www.medykerka.eu/igla-motylek-25g-0-5mm-pomarancowy.html>] (dostęp 2014-06-12)
58. Apteka internetowa Ale Leky [<http://www.aleleki.pl/produkt/6489-kompresy-viscoplast-gazowe-jalowe-5x5cm-8warstwowe-17-nitkowe3sztuki.html?term=kompresy%20vis>]. (dostęp 2014-06-13)
59. Apteka internetowa Nowa Farmacja [<http://www.nowafarmacja.pl/kompresy-viscoplast-jalowe-5x5-cm-3szt>] (dostęp 2014-06-13)
60. Internetowy sklep Paramedyk [<http://paramedyk24.pl/129,kompres-gazowy-jalowy-5x5-cm.html>] (dostęp 2014-06-13)
61. Internetowy sklep Aptemax [[http://www.aptemax.pl/index.php?page=shop.product\\_details&option=com\\_virtuemart&product\\_id=18385](http://www.aptemax.pl/index.php?page=shop.product_details&option=com_virtuemart&product_id=18385)] (dostęp 2014-06-13)
62. Sklep internetowy ArtMedic [<http://artmedic.com.pl/produkt/kompresy-gazowe-jalowe-5x5-op-3-szt/109>] (dostęp 2014-06-13)
63. Apteka internetowa Vera [<http://www.aptekavera.pl/product-pol-419-Kompresy-gazowe-jalowe-5x5cm-3-sztuki-Viscoplast.html>] (dostęp 2014-06-13)
64. [[http://www.doz.pl/apteka/p46826-Kodan\\_plyn\\_do\\_dezynfekcji\\_skory\\_bezbarwny\\_1000\\_ml](http://www.doz.pl/apteka/p46826-Kodan_plyn_do_dezynfekcji_skory_bezbarwny_1000_ml)] (dostęp 2014-06-13)
65. [<http://aptekajakmarzenie.pl/kodan-plyn-dezynfekcji-skory-bezbarwny-1000-p-20245.html>] (dostęp 2014-06-13)
66. [<http://www.tanie-leczenie.pl/apteka-produkty/kodan-tinktur-forte-plyn-do-dezynfekcji-skory-barwiony-1000-ml-8318.html>] (dostęp 2014-06-13)
67. [<http://www.sklepdialekarza.pl/produkt,rekawice-diagnostyczne-lateksowe--niejalowe--pudrowane--gladkie--biale-sandex,2015.html>] (dostęp 2014-06-13)
68. [<http://www.sklepdialekarza.pl/produkt,rekawice-diagnostyczne-lateksowe--niejalowe--pudrowane--gladkie--biale-sandex,2015.html>] (dostęp 2014-06-13)

69. [<http://www.sklepdialekarza.pl/produkt,rekawice-diagnostyczne-nitrylowe--niejalowe--bezpudrowe--teksturowane--niebieskie-great-glove,2594.html>] (dostęp 2014-06-13)
70. [[http://www.doz.pl/apteka/p7057-Venaplast-opatrunek-wlokninowy-do-mocowania-kaniul\\_76\\_x\\_51\\_cm\\_1\\_sztuka](http://www.doz.pl/apteka/p7057-Venaplast-opatrunek-wlokninowy-do-mocowania-kaniul_76_x_51_cm_1_sztuka)] (dostęp 2014-06-13)
71. [<http://www.allecco.pl/14535,venaplast-opatrunek-wlokninowy-do-mocowania-kaniul-7-6cm-x-5-1cm-50-szt.html>] (dostęp 2014-06-13)
72. [[http://www.aptekaslonik.pl/prod\\_info.php?products\\_id=2712](http://www.aptekaslonik.pl/prod_info.php?products_id=2712)] (dostęp 2014-06-13)
73. [<http://www.sklep-rehabilitacyjny.com.pl/pl/p/Opatrunek-do-mocowania-kaniul-elastopor-IV/593>] (dostęp 2014-06-13)
74. [[http://senior.blizejciebie.pl/cannula-plast-opatrunek-do-mocowania-kaniul-8x58cm-50-szt\\_409\\_884\\_887,4991,1.html](http://senior.blizejciebie.pl/cannula-plast-opatrunek-do-mocowania-kaniul-8x58cm-50-szt_409_884_887,4991,1.html)] (dostęp 2014-06-13)
75. Portal internetowy ceneo.pl ([[http://www.ceneo.pl/Akumulatory\\_i\\_baterie\\_uniwersalne;szukaj-bateria+LR03+AAA;017P0-242580-242594-242816P1-161359-320867.htm](http://www.ceneo.pl/Akumulatory_i_baterie_uniwersalne;szukaj-bateria+LR03+AAA;017P0-242580-242594-242816P1-161359-320867.htm)] [<http://www.ceneo.pl/14899029> ]); ([[http://www.ceneo.pl/Akumulatory\\_i\\_baterie\\_uniwersalne;017P1-161358P2-356471.htm](http://www.ceneo.pl/Akumulatory_i_baterie_uniwersalne;017P1-161358P2-356471.htm)] [<http://www.ceneo.pl/19637235>]) (dostęp 2014-06-16)
76. [[http://infusio.pl/wp-content/uploads/2012/03/Katalog\\_Infusio.pdf](http://infusio.pl/wp-content/uploads/2012/03/Katalog_Infusio.pdf)] (dostęp 2014-06-16)
77. [<http://www.smiths-medical.com/catalog/ambulatory-pumps-sets/cadd-ambulatory-infusion-pumps/cadd-legacy/cadd-legacy-pca-pump.html>] (dostęp 2014-06-16)
78. 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.
79. 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.
80. Charakterystyka produktu leczniczego Bromergon 2,5 mg tabletki [<http://leki.urpl.gov.pl/>] (dostęp 2014-05-08)
81. Charakterystyka produktu leczniczego Bromocorn 2,5 mg, tabletki [<http://leki.urpl.gov.pl/>] (dostęp 2014-05-08)
82. Rudzińska M, Szczudlik A. *Parkinsonizm*. Atlas. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydanie I, Kraków 2009
83. Smith C. University of Birmingham. *Levodopa dose equivalency - a systematic review*. 2010.
84. NBP. Kursy średnie miesięczne, na koniec miesiąca, średnie roczne. [<http://nbp.gov.pl/>] (dostęp 2014-07-30)
85. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 174/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Dacepton (apomorphini hydrochloridum) we wskazaniu leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami dopaminy w przypadku, gdy stwierdzono przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu [<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-145-2013>] (dostęp 2014-08-05)
86. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 108/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny produktu leczniczego Dacepton, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, kod EAN: 5909990959600, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie” [<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-145-2013>] (dostęp 2014-08-05)
87. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GE. *Metody badań ekonomicznych programów zdrowotnych*, VIA MEDICA, Gdańsk 2003, ISBN 83-7258-288-2.
88. 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.
89. Galie N. *Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension?* *Eur. Respir. J.* 2001; 17; pp:1-3.
90. 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.
91. 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.
92. McCabe C., Claxton K., Tsuchiya A. *Orphan drugs and the NHS: should we value rarity?* *BMJ* 2005; 331; pp: 1016-1019.

93. *Hungarian Pricing & Reimbursement Submission for Tracleer® (bosentan)*. 2008
94. *NICE citizens council report. Ultra orphan drugs*. London, November 2004.
95. Charakterystyka produktu leczniczego APO-go PEN, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań (dokument dostarczony przez zleceniodawcę przeprowadzenia analizy firmę STADA Sp. z o.o.)
96. [[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)
97. [[http://diabetyk24.pl/igly-do-penow,-strzykawki-igly-do-penow-igly-do-penow-insupen-29g-0,33mm-x-12mm-100-sztuk-o\\_l\\_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_l_170_194.html)] (dostęp 2014-02-25)
98. [<http://skleplic.pl/pl/p/Igly-do-penow%2C-INSUPEN-29G-0%2C33mm-x-12mm%2C-100szt./19>] (dostęp 2014-02-25)
99. [<http://www.medycyna.medmess.pl/sklep/wellion-medfineplus-igly-penow-p-153.html>] (dostęp 2014-02-25)
100. [<http://www.medycyna.medmess.pl/sklep/wellion-medfineplus-igly-pena-p-154.html>] (dostęp 2014-02-25)