





**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 wpływu na system ochrony zdrowia





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

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8/305  
<http://www.inar.pl/>

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



---

<b>4.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....</b>	<b>48</b>
<b>4.6. Aspekty społeczne i etyczne .....</b>	<b>49</b>
<b>4.7. Wyniki i wnioski końcowe .....</b>	<b>49</b>
<b>5. SPIS TABEL .....</b>	<b>52</b>
<b>6. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>54</b>
<b>7. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>55</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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Eksperti kliniczni

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

Data zakończenia analizy: sierpień 2014 r.

### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Płk S. Dąbka 8/305  
30-732 Kraków

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChP	Choroba Parkinsona (ang. Parkinson disease)
DDD	definiowana dzienna dawka (ang. defined daily dose)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RSS	Instrumentu podziału ryzyka (ang. Risk sharing scheme)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

### 3. STRESZCZENIE

#### Cel

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji leku APO-go PFS® (zawierającego apomorfinę), stosowanego w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

#### Metodyka

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji apomorfiny (leku APO-go PFS®) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych;
- scenariusza „nowego”, w którym apomorfina uzyskuje refundację (lek APO-go PFS® znajduje się na liście leków refundowanych: zakres wskazań objętych refundacją dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań produktu APO-go PFS® [6],) 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.*

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia dopełniło przeanalizowanie potencjalnych implikacji organizacyjnych (dla systemu ochrony zdrowia) oraz etycznych i społecznych wprowadzenia refundacji produktu APO-go PFS®.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy pacjenta w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu ryzyka (dotyczy scenariusza nowego).

Na potrzeby niniejszej analizy skonstruowano, z wykorzystaniem arkusza kalkulacyjnego Microsoft® Excel Office® 2007, model odzwierciedlający stopniowe włączanie oraz wyłączanie pacjentów z leczenia apomorfina. Model uwzględnia dwa scenariusze sytuacyjne – scenariusz „istniejący” oraz scenariusz „nowy”.

W analizie kosztów uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne: koszt apomorfiny, koszt podania leku, koszt hospitalizacji związanej z ustaleniem dawki progowej, koszt doustnych leków przeciwparkinsonowych, koszty monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych, koszty domperidonu (dotyczą tylko grypy pacjentów leczonych apomorfina). Ponadto w ramach wariantu dodatkowego analizy podstawowej uwzględniono koszt leczenia produktem APO-go PEN. (uwzględniony w wariantcie dodatkowym analizy).



## Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

### **Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ) – wynik bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PFS® roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się o około 7,7 mln PLN w 2015 roku do około 26,7 mln PLN w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

### **Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ) – wynik z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PFS® oraz uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach

[REDAKTED]

[REDAKTED]

### **Perspektywa pacjenta**

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PFS® roczne wydatki z perspektyw pacjenta na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się o około: 0,85 mln PLN w 2015 roku, 1,6 mln PLN w 2016 roku oraz o około 1,2 mln w roku 2017 w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

### **Wnioski końcowe**

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do preparatu APO-go PFS® umożliwi chorym na Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (zjawisk „on-off”), niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która nie tylko pozwoli im na normalne funkcjonowanie w środowisku rodzinnym i społecznym, ale również poprawi jakość życia poprzez poprawę samooceny i stanu emocjonalnego.

## 4. ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 4.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji leku APO-go PFS® (zawierającego apomorfinę), stosowanego w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

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

### 4.2. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji leczenia apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, w horyzoncie trzech pierwszych lat od wprowadzenia APO-go PFS® (apomorfina) na listę leków refundowanych MZ (lata 2015-2017). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel*.

Ponadto w ramach wariantu dodatkowego analizy podstawowej oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wprowadzenia równoczesnej refundacji produktów APO-go PFS® oraz APO-go PEN® [5] (apomorfina podawana w postaci przerywanych bolusów; EAN 5 909 991 000 233) w rozważanej w niniejszej analizie populacji docelowej.

#### 4.2.1. Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), APO-go PFS® wskazany jest w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych [6].

#### Choroba Parkinsona

W analizach weryfikacyjnych AOTM częstość występowania choroby Parkinsona w Polsce określono na poziomie około 120 przypadków na 100 000 osób, natomiast zapadalność roczną na 5-24 przypadków na 100 000 osób [45,44].

Populacja Polski w 2013 roku wynosiła około 38 495 800 osób [19], stąd uwzględniając współczynnik chorobowości na ChP na poziomie 120/100 000 osób, w Polsce z chorobą Parkinsona żyło w 2013 roku 46 195 osób (=38 495 800 x 120/100 000).

W pracy Woźnicka 2008 [46] podano nieco wyższe, niż w dokumentach AOTM [45,44] wartości dotyczące częstości występowania ChP w Polsce (120-180 przypadków na 100 000 osób), natomiast współczynnik zapadalności określono na zbliżonym poziomie 20 przypadków na 100 000

osób [46]. Dr Woźnicka powołuje się na brak wiarygodnych badań epidemiologicznych rozpowszechnienia ChP w Polsce i proponuje określenie liczebności chorych w przybliżeniu opierając się na miarodajnych badaniach wykonanych w krajach o podobnych warunkach: strefa klimatu umiarkowanego oraz rasa biała [46].

W badaniu epidemiologicznym Wender 1989 [42] przeprowadzonym w województwie poznańskim, w ramach którego rozpoznania ChP były weryfikowane przez zespół lekarzy neurologów, zapadalność na ChP oszacowano na 12,6 na 100 tys. mieszkańców populacji, a chorobowość na 65,9 na 100 tys. mieszkańców [42]. W tabeli poniżej przedstawiono porównanie chorobowości oraz zapadalności na ChP w poszczególnych grupach wiekowych uzyskane w badaniu Wender 1989 [42].

**Tabela 1**  
**Współczynniki chorobowości oraz zapadalności na chorobę Parkinsona w podziale na grupy wiekowe – wyniki badania Wender 1989 [42]**

Wiek	Zapadalność (na 100 000 osób)	Chorobowość (na 100 000 osób)
<49 lat	0,7	3,5
50-59 lat	26,5	122,8
60-69 lat	62,9	295,8
70-79 lat	74,6	483,9
>80 lat	33,9	157,9

Na podstawie danych GUS [15] współczynnik chorobowości w Polsce u osób w wieku  $\geq 15$  lat w Polsce w 2004 roku kształtował się na poziomie 282 przypadków na 100 000 osób ( $=89\ 800 / 31\ 796\ 600$ ; iloraz liczby chorych na ChP przez łączną liczbę osób w wieku 15 i więcej lat w Polsce w 2004 roku [15]). Zakładając brak przypadków choroby Parkinsona u dzieci w wieku  $\leq 14$  lat, współczynnik chorobowości na ChP w Polsce w 2004 roku kształtowałyby się na poziomie 235 przypadków na 100 000 osób [10]. W tabeli poniżej przedstawiono dane Głównego Urzędu Statystycznego za 2004 rok [15] dotyczące rozpowszechnienia choroby Parkinsona w Polsce. Brak osób chorych w wieku poniżej 49 lat w wynikach ankiety GUS [15] potwierdza wcześniejsze ustalenia badania Wender 1989 [42] (wskaźnik chorobowości na niskim poziomie 3,5 przypadków na 100 000 osób).

**Tabela 2**  
**Osoby dorosłe (w wieku 15 i więcej lat) w Polsce według wieku oraz z uwzględnieniem występowania choroby Parkinsona – dane GUS [15]**

Choroba Parkinsona (wyszczególnienie)	Osoby dorosłe w podziale na grupy wiekowe (w tysiącach)			
	15-49 lat	50-59 lat	60-69 lat	70 lat i więcej
<b>Chorzy obecnie</b>	-	<b>8,5</b>	<b>17,7</b>	<b>63,7</b>
Współczynnik chorobowości na 100 000 osób*	0	163,2	575,9	1 842,9
<b>Chorzy w przeszłości</b>	-	-	-	0,4
<b>Nigdy</b>	19 933,6	5 142,8	3 027,7	3 374,4
<b>Brak danych</b>	126,3	55,5	27,9	18,1

\* Współczynnik chorobowości obliczono, jako iloraz liczby „chorych obecnie” przez liczbę osób w danej grupie wiekowej

Ze względu na fakt, iż dane GUS [15] (patrz Tabela 2) dotyczące rozpowszechnienia choroby Parkinsona mogą być obarczone błędem wynikającym z trudności w rozpoznaniu ChP (nawet u 1/3 osób wstępna diagnoza może okazać się błędna [21]) oraz prawdopodobnym nieprawidłowym używaniem przez ankietowanych terminów „choroba Parkinsona” oraz „parkinsonizm”, jako pojęć równoznacznych [36], wydaje się zasadne rozpatrywanie skorygowanych (wartości niższych o 1/3 w stosunku do wartości wyjściowej) współczynników chorobowości dla poszczególnych grup wiekowych: odpowiednio 108,8/100 000 osób w grupie 50-59 lat, 384/100 000 osób w grupie 60-69 lat oraz 1 228,6/100 000 osób w grupie wiekowej 70 i więcej lat. Wyznaczone skorygowane współczynniki chorobowości są zbliżone z wartościami przyjmowanymi dla innych krajów europejskich (m.in. Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Włoch, Portugalii, Finlandii [29]).

### **Populacja osób chorych na Parkinsona**

Na podstawie powyższych danych epidemiologicznych w niniejszej analizie wpływu na budżet płatnika zdecydowano się na wykorzystanie w analizie podstawowej skorygowanych (pomniejszonych o 1/3 w stosunku do początkowej wartości) współczynników chorobowości wyznaczonych na podstawie danych GUS [15]. W ramach analizy scenariuszy skrajnych rozpatrzono odpowiednio współczynnik chorobowości na poziomie 120 przypadków na 100 000 osób w populacji ogólnej [45,44] oraz nieskorygowane współczynniki chorobowości podane w publikacji GUS [15] (patrz Tabela 2). W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w poszczególnych wariantach analizy wartości. Ze względu na brak przypadków choroby Parkinsona w subpopulacji osób w wieku poniżej 49 lat w ankiecie GUS [15], w niniejszej analizie zdecydowano się dla wariantu podstawowego oraz scenariusza maksymalnego na uwzględnienie wskaźnika chorobowości (3,5 przypadków na 100 000 osób) w grupie osób poniżej 49 lat z badania Wender 1989 [42].

**Tabela 3**  
**Współczynniki chorobowości na chorobę Parkinsona w podziale na grupy wiekowe uwzględnione w poszczególnych wariantach analizy**

Wiek	Chorobowość (na 100 000 osób)		
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
18-49 lat	3,5*	120	3,5*
50-59 lat	108,8		163
60-69 lat	384,0		576
70 i więcej lat	1 228,6		1 843

\* Współczynnik z badania Wender 1989 [42] dla subpopulacji osób < 49 lat

Z uwagi na rozbieżności w zakresie prognozowanych (GUS [20]), a rzeczywistych stanów ludności Polski w niniejszej analizie nie wykorzystano prognoz GUS [18], lecz przeprowadzono własną estymację (regresją liniową) stanu ludności Polski dla lat 2014-2015 bazując na danych z ostatnich 4 lat (2010-2013; Baza Demografia GUS [17] oraz Bank Danych Lokalnych GUS [2]). W tabeli poniżej przedstawiono rzeczywiste (lata 2010-2013) oraz estymowane wartości (lata 2014-2015).

**Tabela 4**  
**Prognoza liczby ludności Polski w poszczególnych grupach wiekowych dla lat 2014-2015**

Wiek (lata)	Stan ludności Polski – dane GUS [17]				Prognozowany stan ludności Polski na podstawie regresji liniowej	
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
18-49	17 896 338	17 829 874	17 764 648	17 671 420	17 605 575	17 531 577
50-59	5 847 720	5 765 460	5 656 651	5 536 118	5 440 584	5 336 222
60-69	3 711 989	3 931 289	4 171 206	4 409 809	4 639 418	4 872 755
70 ≤	3 830 580	3 865 273	3 874 026	3 882 950	3 904 673	3 921 259
Łącznie	31 286 627	31 391 896	31 466 531	31 500 297	31 590 249	31 661 814

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę osób dorosłych chorych na Parkinsona w latach 2014-2015. Populację chorych wyznaczono poprzez iloczyn współczynników chorobowości (patrz Tabela 3) oraz prognozowanego stanu ludności w danej grupie wiekowej (patrz Tabela 4). Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze BIA\_APO-go\_PFS.xlsm dołączonym do niniejszej analizy.

**Tabela 5**  
**Prognozowana liczba osób dorosłych chorych na Parkinsona w Polsce w latach 2014-2015**

Rok	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
2014	72 322	37 908	108 175
2015	73 305	37 994	109 651

## **Populacja osób z chorobą Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych**

Apokyn (apomorfina) produkt będący odpowiednikiem APO-go PEN (apomorfina podawana w postaci powtarzanych wstrzyknięć podskórnych) na rynku amerykańskim został zarejestrowany w 2004 roku, jako lek sierocy z przeznaczeniem do stosowania u chorych na Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi („on-off”) niedostatecznie kontrolowanymi przez inne opcje terapeutyczne [41]. Potencjalnie u około 100 000 osób, spośród 1,5 mln populacji chorych na Parkinsona w USA, występują ciężkie („on/off”) fluktuacje ruchowe niekontrolowane przez inne opcje terapeutyczne [41], co stanowi 6,667% ogółu chorych (=100 000 / 1 500 000). Natomiast wytyczne dotyczące leczenia produktem Apokyn określają, że 10% pacjentów z chorobą Parkinsona cierpi na ciężkie („on/off”) fluktuacje ruchowe niereagujące na optymalne leczenie farmakologiczne [9].

W publikacji *Life with Parkinson’s* opracowanej przez *The European Parkinson’s Disease Association (EPDA)* [29] określono, że około 10-20% chorych na Parkinsona wymaga dodatkowego leczenia: apomorfiną, lewodopą/karbidopą podawaną w postaci wlewów bądź głębokiej stymulacji mózgu (DBS; ang. *deep brain stimulation*).

Na podstawie powyższych informacji maksymalna liczba pacjentów z chorobą Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, wynosiłaby w roku 2015 (I rok horyzontu czasowego rozpatrywanego w niniejszej analizie) 21 930 osób (=20% x 109 651; iloczyn maksymalnego 20% odsetka pacjentów wymagających dodatkowego leczenia m.in. apomorfiną [29] oraz łącznej liczby chorych na Parkinsona w 2015 roku (scenariusz maksymalny) – patrz Tabela 5).

Uwzględniając odsetek 6,667% chorych na Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi [41] oraz łączną liczbę chorych na Parkinsona w Polsce w roku 2015 na poziomie 73 305 osób (wariant podstawowy analizy; patrz Tabela 5) potencjalna liczba pacjentów z ChP z fluktuacjami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych wyniesie około 4 887 osób (=6,667% x 72 305).

Wspomniane powyżej opcje terapeutyczne – apomorfina, wlewy lewodopy/karbidowy oraz DBS – stosuje się po wyczerpaniu możliwości optymalnej terapii doustnej/transdermalnej lub wtedy, kiedy terapia ta powoduje niemożliwe do zaakceptowania lub groźne działania niepożądane [3]. Zgodnie z rekomendacją Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (PTChPiIZR) [3] momentem zwrotnym określającym nieskuteczność optymalnej terapii doustnej jest pozostawianie pacjenta przez **istotną część dnia** niesprawnym z powodu stanów *off* i *on* z bardzo nasilonymi dyskinezami. Rekomendacje PTChPiIZR [3] definiują stan wyczerpania możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi jako:  $\geq 4$  godziny dziennie łącznego czasu stanów *off* i/lub  $\geq 4$  godziny dziennie łącznego czasu stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Wydaje się wielce prawdopodobne, iż rozbieżności ([REDACTED] do 20%) w zakresie odsetkach chorych na Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane poprzez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych wynikają z przyjęcia odmiennych „kryteriów ilościowych” (dotyczących łącznego czasu trwania fluktuacji).

#### Roczna liczebność populacji, w której produkt APO-go PFS® jest obecnie stosowany

[REDACTED]

##### 4.2.1.1. Populacja docelowa

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym proponowany zakres wskazań objętych refundacją dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań produktu APO-go PFS® [6], stąd populację docelową stanowią wszyscy chorzy na Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych

oraz spełniający kryteria kwalifikacji do terapii apomorfiną zawarte w charakterystyce produktu leczniczego APO-go PFS® [6]:

1. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia za pomocą APO go powinni potrafić rozpoznawać u siebie początek objawów „off” i wykonywać sobie wstrzyknięcia bądź mieć odpowiedzialnego opiekuna, który w razie potrzeby potrafiłby wykonywać im wstrzyknięcia
2. Jest bardzo ważne, aby pacjent przez co najmniej dwa dni poprzedzające rozpoczęcie stosowania leku przyjmował w niezmiennych dawkach, zwykle w dawce 20 mg trzy razy na dobę, domperidon
3. Apomorfinę powinno się włączać w kontrolowanym środowisku specjalistycznej kliniki
4. Nadzór nad pacjentem powinien sprawować lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu choroby Parkinsona (np. neurolog)
5. Przed rozpoczęciem stosowania leku APO go powinno się zoptymalizować leczenie lewodopą z dodatkiem lub bez dodatku agonistów dopaminy.

Dodatkowo produkt APO-go PFS® jest przeciwwskazany w następujących grupach pacjentów [6]:

- a) U pacjentów z depresją oddechową, otępieniem, zaburzeniami psychiatrycznymi lub upośledzoną czynnością wątroby
- b) Chlorowodoru apomorfiny nie wolno podawać pacjentom, u których występuje odpowiedź „on” na lewodopę wiktlaną ciężkimi dyskinezami lub dystonią
- c) Leku APO go nie powinno się podawać pacjentom z nadwrażliwością na apomorfinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego
- d) Lek APO go jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia.

Zgodnie z rekomendacją Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych [3] oraz opinią prof. Jarosława Sławka apomorfina będzie przeciwwskazana u chorych z zaburzeniami psychicznymi oraz ortostatycznymi spadkami ciśnienia.

Włączenie do terapii apomorfiną powinno odbywać się w specjalistycznej klinice (patrz Kryterium 3 kwalifikacji do terapii APO-go PFS® [6]) pod nadzorem lekarza (np. neurologa) posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Parkinsona (patrz Kryterium 4 kwalifikacji do terapii APO-go PFS® zawarte w ChPL [6]). W Polsce niewielu lekarzy ma jakkolwiek doświadczenie w stosowaniu apomorfiny [35], stąd wydaje się wysoce prawdopodobne, iż doświadczony lekarz działający w specjalistycznej klinice będzie opierał się nie tylko na ChPL [6], lecz również na kryteriach kwalifikacji do terapii ciągłymi wlewami apomorfiny umieszczonymi w rekomendacjach PTChPIIZR [3]:

- I. Prawidłowo rozpoznana PD o co najmniej 5-letnim czasie trwania;
- II. Wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi ( $\geq 4$  godziny dziennie łącznego czasu stanów off i/lub  $\geq 4$  godziny dziennie łącznego czasu stanów on z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera);



- III. Niewystępowanie zaburzeń psychotycznych;
- IV. Niewystępowanie objawów ciężkiego otępienia;
- V. Niewystępowanie zmian skórnych stanowiących przeciwwskazanie do wlewów podskórnych leku;
- VI. Codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna.

Codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna (Kryterium VI. z rekomendacji) jest tożsame z Kryterium 1 kwalifikacji do terapii apomorfiną zawartym w charakterystyce produktu APO-go PFS, analogicznie Kryteria III oraz IV znajdują swoje odpowiedniki w przeciwwskazaniach do terapii APO-go PFS® umieszczonych w ChPL.

[REDAKTOWANE] jednocześnie na rekomendacje PTChPiIZR [3], w których to przyjęto definicje stanu wyczerpania możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi poprzez kryterium ilościowe: ( $\geq 4$  godziny dziennie łącznego czasu stanów off i/lub  $\geq 4$  godziny dziennie łącznego czasu stanów on z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera).

Na podstawie powyższych informacji, w niniejszej analizie przyjęto, że nie wszyscy specjaliści będą w pełni stosować się do rekomendacji PTChPiIZR [6] w zakresie przyjętego tzw. „kryterium ilościowego” i część z nich dopuści do terapii pacjentów, u których łączny czas fluktuacji ruchowych jest nieco niższy. W ramach analizy podstawowej przyjęto zatem odsetek 6,667% wyznaczony na podstawie opracowania firmy Vernalis [41], natomiast w ramach analizy scenariuszy skrajnych uwzględniono odpowiednio:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej tj. liczby chorych na Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

**Tabela 7**

**Prognozowana (na rok 2015) liczebność populacji docelowej chorych na Parkinsona w Polsce, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych**

Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Łączna liczba chorych na Parkinsona (rok 2015)	73 305	37 994	109 651
w tym u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych [%]	6,7%	■	■
<b>Prognozowana liczebność populacji docelowej*</b>	<b>4 887</b>	■	■

\* Iloczyn łącznej liczby chorych na Parkinsona oraz odsetka chorych, u których fluktuacje ruchowe nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych

Na podstawie badania Morgante 2007 [26] (próba określenia odsetka z ogólnej populacji osób chorych na Parkinsona kwalifikujących się do procedury DBS) 88,6% pacjentów oraz ich rodzin w sposób właściwy przestrzegało zaleceń lekarskich (*good compliance*), w szczególności 57,9% pacjentów wykazywało silną motywację do leczenia. Ponadto u 83,5% chorych na Parkinsona nie stwierdzono ciężkiej depresji i/lub psychozy, a u 58,8% nie wykazano psychozy polekowej [26]. Bazując na powyższych odsetkach od około 34% (=57,9% x 58,8%) do około 74% (=83,5% x 88,6%) chorych na Parkinsona spełnia *Kryterium 1* kwalifikacji do terapii apomorfina przy równoczesnym braku przeciwwskazań w postaci występowania zaburzeń psychiatrycznych bądź otępienia.

Dodatkowo około 70% pacjentów z ChP nie ma przeciwwskazań do terapii w postaci występowania ortostatycznych spadków ciśnienia (nawet do 30% pacjentów z ChP ma hipotonię ortostatyczną [12]) oraz tylko około 75% chorych potencjalnie kwalifikujących się do terapii apomorfina akceptuje sposób jej podawania (około 25% pacjentów, którzy powinni być leczeni apomorfina nie akceptuje zastrzyku/wklucia igły [14]).

Podsumowując prawdopodobnie od około 18% (=70% x 75% x 34%) do około 39% (=70% x 75% x 74%) pacjentów z ChP, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, kwalifikowałyby się do terapii produktem APO-go PFS.

■ brak ośrodków referencyjnych wykwalifikowanych w leczeniu choroby Parkinsona oraz brak możliwości ciągłej opieki pielęgniarskiej i współpracy z ośrodkiem (w szczególności dotyczy to chorych mieszkających na terenach wiejskich, oddalonych od specjalistycznych ośrodków) może ograniczać faktyczną liczbę pacjentów korzystających z produktu APO-go PFS. Równocześnie część pacjentów (np. osoby poniżej 70 roku życia) potencjalnie spełniających kryteria kwalifikacji do terapii apomorfina zostanie objętych leczeniem DBS.

Na podstawie powyższych informacji oraz ze względu na możliwość objęcia leczeniem DBS części pacjentów (np. osoby poniżej 70 roku życia) potencjalnie spełniających kryteria kwalifikacji do terapii apomorfina posłużono się opinią ekspertów określających, jaki odsetek chorych na Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, będzie stosował produkt APO-go PFS®

w przypadku jego refundacji: [REDACTED]

[REDACTED] W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji chorych potencjalnie stosujących produkt APO-go PFS w zależności od przyjętego odsetka pacjentów z populacji docelowej. Prawdopodobnie różnice w podanych odsetkach przez ekspertów mogą wynikać z odnoszenia się do różnych licznosci populacji docelowej.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	4 887	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] powołuje się na dane z Wielkiej Brytanii (UK; ang. United Kingdom) wskazujące na łączną liczbę chorych leczonych apomorfina w UK na poziomie [REDACTED], przy znacznie większej (w porównaniu do Polski) populacji pacjentów z ChP. Podsumowując otrzymane powyżej wyniki ([REDACTED]) mogą być w sposób zdecydowany zaniżone [REDACTED] bądź zawyżone ([REDACTED]).

W Australii szacunkowa liczba osób potencjalnie kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS® wynosi 500 osób, spośród 80 000 chorych na Parkinsona [28], co stanowi około 0,63% (=500 / 80 000) ogółu chorych. Analogiczna – do australijskich danych – proporcja pacjentów z ChP jest objętych leczeniem w Wielkiej Brytanii (światowy lider w zakresie terapii apomorfina) [28]. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną populację osób chorych na Parkinsona, kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS® przy założeniu identycznego, jak w Australii odsetka chorych (0,63%).

**Tabela 9**  
**Liczebność populacji chorych na Parkinsona u których zostałyby zastosowany produkt APO-go PFS® w przypadku jego refundacji – analogiczny, jak w Australii odsetek chorych kwalifikujących się do terapii**

Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Prognozowana liczebność populacji chorych na Parkinsona w Polsce (rok 2015)	73 305	37 994	109 651
Odsetek chorych na Parkinsona, kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS® – 0,63% (odsetek analogiczny, jak w populacji Australijskiej [28])	0,63%		
<b>Populacja osób chorych na Parkinsona, kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS*</b>	<b>458</b>	<b>237</b>	<b>685</b>
Prognozowana liczebność populacji docelowej (rok 2015)	4 887	950	13 706

Odsetek** chorych na Parkinsona z populacji docelowej kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS® [%]	9,4%	25,0%	5,0%
--	------	-------	------

\* Obliczono, jako iloczyn prognozowanej liczebności populacji chorych na Parkinsona oraz odsetka 0,63%

\*\* Obliczono, jako iloraz populacji osób kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS® przez prognozowaną liczebność populacji docelowej.

Wyniki te potwierdzają wcześniejsze przypuszczenie do różnych liczebności populacji docelowych, stąd uzasadnione wydaje się uwzględnienie w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy skrajnych oszacowania liczebności populacji chorych kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS® na podstawie analogii do Australijskich danych (patrz Tabela 9).

Zgodnie z opinię eksperta klinicznego zamieszczoną w analizie AOTM [44] populację docelową dla apomorfiny podawanej w ramach programu lekowego oszacowano na około 300-350 chorych, przy około 100 osób nowo zdiagnozowanych rocznie. Bazując na powyżej opinii wyznaczono roczną liczebność nowych chorych potencjalnie kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS, jako iloczyn liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do terapii apomorfina oraz odsetka 30,8% (=100/ średnia z zakresu 300–350) określającego poziom liczby nowo zakwalifikowanych chorych do terapii apomorfina w kolejnym roku do łącznej liczebności populacji docelowej w roku bazowym.

**Tabela 10**  
Oszacowanie liczby nowych przypadków chorobowych kwalifikujących się do terapii apomorfina – na podstawie opinii eksperta klinicznego zamieszczonej w analizie AOTM [44]

Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Populacja osób chorych na Parkinsona, kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS® (rok 2015)	458	237	685
Odsetek określający poziom liczby nowo zakwalifikowanych chorych do terapii apomorfina w kolejnym roku do łącznej liczebności populacji docelowej w roku bazowym	30,8% (=100/ średnia z zakresu 300-350)		
<b>Liczba nowo zakwalifikowanych chorych do terapii apomorfina w kolejnym roku</b>	<b>141</b>	<b>73</b>	<b>211</b>

Zakładając za Egginton 2014 [11] 6-miesięczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu 0-25% „OFF” (od 0 do 25% czasu w ciągu dnia pacjent znajduje się w stanie OFF) do stanu 25-50% „OFF” (od 25% do 50% czasu w ciągu dnia pacjent znajduje się w stanie OFF) na poziomie 0,127 oraz uwzględniając oszacowaną w analizie podstawowej liczbę pacjentów, u których fluktuacje ruchowe trwają co najmniej 2 h na dobę na poziomie 9 163 (patrz Tabela 6) można oszacować orientacyjną roczną liczebność „nowych” chorych kwalifikujących się do terapii apomorfina.

**Tabela 11**  
**Oszacowanie liczby nowych przypadków chorobowych kwalifikujących się do terapii apomorfina – bazując na publikacji Egginton 2014 [11]**

Parametr	Dane	Źródło
Prognozowana liczebność populacji chorych na Parkinsona w Polsce (rok 2015)	73 305	Tabela 5
Liczba pacjentów, u których czas trwania fluktuacji $\geq 2$ godzin/dobę	9 163	Tabela 6
Prognozowana liczebność populacji docelowej	4 887	Tabela 7
Liczba pacjentów nie uwzględnionych w populacji docelowej, u których czas trwania fluktuacji $\geq 2$ godzin/dobę	4 276	[REDACTED] (=9 163 – 4 887)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu 0-25% OFF do stanu 25-50% OFF	0,238	Obliczone standardową formułą na podstawie 6-miesięcznego prawdopodobieństwa 0,127 (Egginton 2014 [11])
Roczna liczebność „nowych” chorych, kwalifikujących się do włączenia do populacji docelowej	1 017	Iloczyn rocznego prawdopodobieństwa przejścia ze stanu 0-25% OFF do stanu 25-50% OFF oraz liczby pacjentów nie uwzględnionych w populacji docelowej, u których czas trwania fluktuacji $\geq 2$ godzin/dobę (=0,238 x 4 276)
<b>Roczna liczebność nowych przypadków chorobowych kwalifikujących się do terapii apomorfina</b>	<b>95</b>	Iloczyn 9,4% (odsetek chorych na Parkinsona z populacji docelowej kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS; patrz Tabela 9) oraz rocznej liczebności „nowych” chorych kwalifikujących się do włączenia do populacji docelowej

W roku 2013 NFZ sfinansował 124 zabiegi DBS, u chorych na Parkinsona [39].

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Uwzględniając zgodnie z [REDACTED] iż stosowanie produktu APO-go PFS® [REDACTED] orientacyjna liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do terapii apomorfina wyniosłaby około 124 osób rocznie. [REDACTED]  
[REDACTED]

Oszacowane liczebności populacji nowych przypadków chorobowych kwalifikujących się do terapii apomorfina w skali roku na podstawie odpowiednio danych z publikacji Egginton 2014 [11] oraz danych dotyczących zabiegów DBS są zbliżone do wartości podanej przez eksperta klinicznego [44] dla populacji chorych kwalifikujących się do terapii apomorfina w ramach programu lekowego (jest to populacja nieznacznie węższa od rozpatrywanej w niniejszej analizie), stąd wydaje się zasadne uwzględnienie w niniejszej analizie oszacowania liczby nowych przypadków chorobowych kwalifikujących się do terapii apomorfina proporcjonalnie do liczby podanej w opinii zamieszczonej w opracowaniu AOTM [44] (patrz Tabela 10).

**Tabela 12**

**Liczba nowych przypadków chorobowych kwalifikujących się do terapii apomorfina uwzględniona w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy**

Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Liczba nowo zakwalifikowanych chorych do terapii apomorfina w kolejnym roku	141	73	211

#### 4.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji apomorfiny (leku APO-go PFS®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy pacjenta.

#### 4.2.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet płatnika wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PFS®, stosowanego w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona, przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego (lata 2015–2017).

#### 4.2.4. Porównywane scenariusze

W wariancie podstawowym analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji apomorfiny (leku APO-go PFS®) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych;
- scenariusza „nowego”, w którym apomorfina uzyskuje refundację (lek APO-go PFS® znajduje się na liście leków refundowanych: zakres wskazań objętych refundacją dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań produktu APO-go PFS® [6],) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

W analizie oszacowano bezwzględną oraz procentową zmianę kosztów płatnika wynikającą z wprowadzenia preparatu APO-go PFS® na listę leków refundowanych. Ze względu na współpłacenie pacjenta przedstawiono również wydatki ponoszone na uwzględnione leki z perspektywy pacjenta. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.

#### Wariant dodatkowy analizy podstawowej

W ramach wariantu dodatkowego analizy podstawowej porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji apomorfiny (leku APO-go PFS® oraz APO-go PEN®) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych;
- scenariusza „nowego”, w którym apomorfina uzyskuje refundację (leki APO-go PFS® oraz APO-go PEN® znajdują się na liście leków refundowanych: zakres wskazań objętych refundacją dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań produktów [6,5]) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

Różnica pomiędzy wariantem dodatkowym analizy podstawowej, a analizą podstawową polega jedynie na uwzględnieniu kosztów stosowania produktu APO-go PEN przez część pacjentów leczonych apomorfiną podawaną w ciągłym wlewie podskórnym (APO-go PFS). Liczebność populacji docelowej uwzględniona w analizie podstawowej (patrz rozdział 4.2.1.1; Tabela 12 oraz Tabela 9) jest tożsama z liczebnością populacji docelowej wykorzystanej w ramach wariantu dodatkowego analizy podstawowej.

#### 4.2.5. Udziały w rynku

##### 4.2.5.1. Scenariusz „istniejący”

###### Wariant podstawowy analizy

stąd w scenariuszu „istniejącym” założono, kwalifikujący się do terapii apomorfiną będą stosować optymalną terapią doustną.

**Tabela 13**  
**Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”**

Parametr	2015	2016	2017
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną (OTD)			
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną oraz stosujący produkt APO-go PFS® (APO+OTD)			

###### Wariant dodatkowy analizy podstawowej

W wariantcie dodatkowym analizy założono analogicznie, jak w wariantcie podstawowym, produktu APO-go PFS® w rozważanej grupie chorych. Podawanie apomorfiny w postaci przerywanych bolusów ma charakter leczenia dodatkowego u pacjentów poddanych terapii produktem APO-go PFS, stąd przyjęto





**Tabela 16**  
**Prognozowane objęcie leczeniem produktem APO-go PFS® w populacji docelowej**

Parametr	2015	2016	2017
Wariant podstawowy analizy			
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną (OTD), u których nie zastosowano produktu APO-go PFS	██████	██████	██████
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną oraz stosujący produkt APO-go PFS® (APO+OTD)	██████	██████	██████
Scenariusz minimalny (3 letni okres objęcia leczeniem populacji docelowej)			
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną (OTD), u których nie zastosowano produktu APO-go PFS	██████	██████	██████
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną oraz stosujący produkt APO-go PFS® (APO+OTD)	██████	██████	██████
Scenariusz maksymalny (1 roczny okres objęcia leczeniem populacji docelowej)			
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną (OTD), u których nie zastosowano produktu APO-go PFS	██████	██████	██████
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną oraz stosujący produkt APO-go PFS® (APO+OTD)	██████	██████	██████

W celu wyznaczenia prognozy przejmowania udziałów w rynku posłużono się prostym modelem (patrz rozdział 4.2.6 Model) obrazującym równomierne (z korektą uwzględniającą śmiertelność) oraz stopniowe (comiesięczne) włączanie nowych pacjentów do terapii. Uwzględniając przyjętą 1 miesięczną długość cyklu w modelu (patrz rozdział 4.2.6) oraz maksymalnie dwuletni okres przejścia rynku, średnio do terapii w trakcie 1 miesiąca zostanie zakwalifikowanych około 4,2% pacjentów ( $=100\% / 24$ ). Dla 1 rocznego oraz 3 letniego okresu objęcia wszystkich (100%) kwalifikujących się pacjentów do terapii apomorfina średnio w skali miesiąca będzie to odpowiednio 8,3% ( $=100\%/12$ ) oraz około 2,8% pacjentów ( $=100\% / 36$ ).

#### Wariant dodatkowy analizy

Analogicznie, jak autorzy opracowania ██████████ w przypadku braku refundacji apomorfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych w wariantcie podstawowym niniejszej analizy przyjęto, że pacjenci ze względu na stosunkowo wysoki koszt produktu APO-go PEN (10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 wstrz. 3 ml; EAN 5 909 991 000 233) nie będą stosowali dodatkowych bolusów. W ramach wariantu dodatkowego rozpatrzono natomiast objęcie refundacją produktu APO-go PEN i umożliwienie tym samym zastosowania, jako leczenia wspomagającego dodatkowych bolusów apomorfiny, u pacjentów leczonych produktem APO-go PFS.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego APO-go PFS® [6]:

- *U pacjentów, u których wykazano dobrą odpowiedź w okresie „on” podczas etapu rozpoczynania leczenia apomorfina, lecz u których podczas leczenia za pomocą przerywanych bolusów ogólny stopień opanowania objawów pozostawał niewystarczający bądź u których konieczne jest częste wykonywanie wielu wstrzyknięć (ponad 10 dziennie), można rozpocząć lub przejść na leczenie za pomocą ciągłego wlewu podskórnego;*

- W zależności od potrzeb i w sposób zalecony przez lekarza pacjenci mogą wymagać uzupełniania ciągłego wlewu podskórnego przerywanymi bolusami dodatkowymi.

W części ze zidentyfikowanych przez autorów analizy [redacted] badań dotyczących terapii apomorfina w postaci ciągłych wlewów zamieszczono informację dotyczącą stosowania przez pacjentów dodatkowych bolusów apomorfiny, jako uzupełnienie leczenia. W analizie dodatkowej założono – analogicznie, jak autorzy opracowania [redacted] – na podstawie badania Garcia-Ruiz 2008 [13], że 17% (=14/82) pacjentów leczonych produktem APO-go PFS® wymagać będzie dodatkowych bolusów APO-go PEN. Dawkę przyjęto na poziomie z badania Drapier 2012 [7] w którym to średnia dawka w dodatkowych bolusach wynosiła 3,0 mg przy średnio 2,8 dodatkowych bolusów, stąd pojedynczy wstrzykiwacz APO-go PEN zawierający 30 mg apomorfiny wystarczy na dwa dni stosowania w rozpatrywanej grupie pacjentów (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego APO-go PEN [5] wstrzykiwacz należy usunąć najpóźniej 48 godzin od pierwszego zastosowania).

**Tabela 17**  
**Prognozowane objęcie leczeniem produktem APO-go PFS® w populacji docelowej – wariant dodatkowy analizy podstawowej**

Parametr	2015	2016	2017
Wariant dodatkowy analizy			
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną (OTD), u których nie zastosowano produktu APO-go PFS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną oraz stosujący produkt APO-go PFS® (APO+OTD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym pacjenci objęci dodatkowo terapią APO-go PEN (APO PFS/PEN+OTD)*	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* Odsetek pacjentów leczonych produktem APO-go PFS, u których zastosowano dodatkowe bolusy apomorfiny (APO-go PEN)

#### 4.2.6. Model

Na potrzeby niniejszej analizy skonstruowano, z wykorzystaniem arkusza kalkulacyjnego Microsoft® Excel Office® 2007, model odzwierciedlający stopniowe włączanie oraz wyłączanie pacjentów z leczenia apomorfina. Model uwzględnia dwa scenariusze sytuacyjne – scenariusz „istniejący” oraz scenariusz „nowy”.

W scenariuszu „istniejącym” wszyscy chorzy (100%) otrzymują optymalną terapię doustną (OTD) i żaden (0%) z pacjentów nie zostaje objęty leczeniem produktem APO-go PFS.

W scenariuszu „nowym” następuje równomierne stopniowe włączanie pacjentów do terapii produktem APO-go PFS® przez okres 2 lat (w analizie scenariuszy skrajnych rozważono 1 roczny oraz 3 letni okres; patrz ). W modelu uwzględniono cykl miesięczny, w którym to część pacjentów (około 4,2%; patrz rozdział 0) stosujących dotychczas OTD zostanie objęta terapią. Analogicznie, jak w analizie koszty-użyteczność [redacted] uwzględniono rezygnację z leczenia apomorfina w trakcie ustalania dawki progowej oraz w kolejnych miesiącach trwania terapii. Dane o wycofaniu z terapii zaczerpnięto z najbardziej wiarygodnych badań prospektywnych włączonych

do poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedstawionej przez autorów analizy klinicznej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono schemat modelu zastosowanego w niniejszej analizie. Analogicznie, jak autorzy opracowania [REDACTED] w przypadku braku refundacji apomorfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych (produktu APO-go PEN) w wariantcie podstawowym niniejszej analizy przyjęto, że pacjenci ze względu na stosunkowo wysoki koszt produktu APO-go PEN nie będą stosowali dodatkowych bolusów. W ramach wariantu dodatkowego rozpatrzono natomiast objęcie refundacją produktu APO-go PEN i umożliwienie tym samym zastosowania, jako leczenia wspomagającego dodatkowych bolusów apomorfiny, u części pacjentów leczonych produktem APO-go PFS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z publikacją Sixel-Döring 2011 [37] faza ustalania dawki progowej apomorfiny trwała średnio 14,2 dni (SD=7,1 dni), mediana wynosiła 13 dni (zakres od 3 do 46 dni), stąd w niniejszej analizie przyjęto długość cyklu w modelu na poziomie 1 miesiąca (30,4 dni=365/12) przyjmując, iż jest to wystarczający czas do ustalenia dawki całkowitej u większości pacjentów. Wszyscy pacjenci w modelu są objęci optymalną terapią doustną (OTD).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.2.6.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu

##### Wiek początkowy

W zidentyfikowanych w ramach systematycznego wyszukiwania (przez autorów analizy [REDACTED] trzech prospektywnych badaniach Pinter 1998 [31], Pietz 1998 [30] i Sixel-Döring 2011 [37], średnia wieku włączanych do terapii apomorfina pacjentów wynosiła odpowiednio: 57,3 lat i 64,7 lat oraz dla badania Sixel-Döring 2011 [37] podano medianę wieku na poziomie 67,7 lat. Ponadto w najnowszym (zidentyfikowanym po dacie wyszukiwania wykonanego przez autorów opracowania [REDACTED] oraz najliczniejszym (grupa 145 pacjentów) prospektywnym badaniu Drapier 2014 [8] średnia wieku pacjentów wynosiła 66,8 lat ( $\pm 10,8$  lat). W publikacji Garcia-Ruiz 2008 [13] przedstawiono podsumowanie wyników 20 badań na łącznej grupie 406 pacjentów: średnia wieku pacjentów z wszystkich badań wyniosła 59,1 lat.

Średni wiek pojawienia się objawów choroby Parkinsona oscyluje w granicach 60-65 lat, natomiast problemy z fluktuacjami ruchowymi pojawiają się co najmniej 5 lat od czasu diagnozy [24], stąd prawdopodobny średni wiek pacjenta kwalifikującego się do leczenia

apomorfina oscyluje w zakresie 65-70 lat. Zgodnie z danymi GUS [15] ponad 70% (=63 700 / 89 900) pacjentów z chorobą Parkinsona w Polsce jest w wieku minimum 70 lat, natomiast prawie 20% w wieku 60-69 lat.

Ze względu na zbliżone wartości wieku pacjentów podane w najliczniejszych prospektywnych badaniach Sixel-Döring 2011 [37] oraz Drapier 2014 [8] oraz dane polskie (GUS [15]) w niniejszej analizie przyjęto średni wiek pacjenta kwalifikującego się do terapii apomorfina na poziomie 67 lat (wiek zbliżony do średniej z zakresu 65-70 lat [24]).

#### **Płeć pacjentów**

Zgodnie z danymi GUS [15] w Polsce kobiety stanowią ponad 59,2% (=53 200 / 89 800) wszystkich pacjentów z chorobą Parkinsona.

#### **Stan pacjentów oceniany w skali Hoehn i Yahr (H&Y)**

Na podstawie badań uwzględnionych w przeglądzie [redacted] wydaje się zasadne przyjęcie, iż większość pacjentów kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS® to chorzy z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona określoną, jako stopień  $\geq 3$  w skali H&Y. Rozkład pacjentów pomiędzy poszczególne stopnie zaczerpnięto z analizy [redacted] 6,1% w stanie 3 H&Y; 46,8% pacjentów w stanie 4 H&Y oraz pozostali (47,2%) w stanie 5 H&Y.

#### **4.2.6.2. Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii produktem APO-go PFS**

Analogicznie, jak w analizie ekonomicznej [redacted] uwzględniono rezygnację z leczenia apomorfina w trakcie ustalania dawki progowej (tzw. „early failure”) oraz w kolejnych miesiącach trwania terapii.

W przypadku, gdy zaprezentowane w odnalezionych publikacjach prawdopodobieństwa odnoszą się do okresów dłuższych niż jeden miesiąc (tj. długość 1 cyklu w modelu) przed wprowadzeniem do modelu zostały przetransponowane na miesięczne prawdopodobieństwa zgodnie ze standardową formułą:

$$P_1 = 1 - (1 - P(t))^{1/n}, \text{ gdzie}$$

$P_1$  – prawdopodobieństwo zdarzenia w okresie jednego cyklu,

$P(t)$  – prawdopodobieństwo zdarzenia w okresie  $t$  podanym w publikacji źródłowej,

$n$  – liczba równych przedziałów o długości 1 cyklu zawierających się w okresie  $t$  z publikacji źródłowej.

#### **Rezygnację z leczenia apomorfina w trakcie ustalania dawki progowej**

Autorzy analizy [redacted] zidentyfikowali 3 prospektywne badania dotyczące leczenia apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym: Pinter 1998 [31], Pietz 1998 [30] i Sixel Döring 2011 [37]. Jedynie w badaniu Pietz 1998 [30] podano informację o zaprzestaniu terapii apomorfina (podawaną w sposób ciągły bądź w postaci iniekcji) u 11 spośród 60 pacjentów w trakcie 2 pierwszych miesięcy od rozpoczęcia podawania leku:

- przyczyny psychiatryczne ( $n=3$ )

- niedostateczna skuteczność leczenia (n=3)
- trudności w obsłudze urządzenia (n=2)
- niedokrwistość hemolityczna (n=1)
- udział w innym badaniu (n=1)
- zgon niezwiązany z leczeniem (n=1).

Wśród pozostałych 49 pacjentów 25 osób otrzymywało apomorfina w postaci ciągłych wlewów, natomiast 24 osoby w postaci iniekcji [30]. Ze względu na brak informacji o sposobie podawania apomorfiny u wspomnianych powyżej 11 pacjentów (którzy zakończyli terapię) nie jest możliwe dokładne określenie odsetka rezygnacji u pacjentów leczonych apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych.

W analizie zdecydowano się zatem, na wyznaczenie prawdopodobieństwa rezygnacji z leczenia we wczesnej fazie ustalania dawki na podstawie badania Rambour 2014 [32] (najliczniejsza próba wśród pozostałych badań obserwacyjnych uwzględnionych w *Poszerzonej analizie bezpieczeństwa* wykonanej przez autorów analizy [redacted]): w trakcie ustalania dawki progowej zrezygnowało z terapii 9 z łącznej puli 81 pacjentów objętych badaniem. Średni czas do rezygnacji wyniósł 7,2 dni ( $\pm 7,3$  dni; zakres od 1-24 dni) [32].

Bazując na danych z badania Rambour 2014 [32] prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii apomorfina w trakcie ustalania dawki leku przeciągu wynosi 11,1% (=9/81).

#### **Rezygnację z terapii apomorfina w trakcie leczenia przewlekłego**

Rezygnacje z terapii apomorfina po ustaleniu dawki progowej wyznaczono w oparciu o badanie Sixel-Döring 2011 [37]. Pozostałe dwa zidentyfikowane w przeglądzie [redacted] badania prospektywne Pinter 1998 [31] i Pietz 1998 [30] nie zostały wykorzystane ze względu na odpowiednio: brak danych dotyczących rezygnacji oraz zdecydowanie wyższą od obecnie zalecaną (100 mg/dobę [6]) maksymalną dobową dawkę apomorfiny w badanej grupie pacjentów (ponad połowa chorych otrzymała powyżej 112,5 mg/dobę [30]).

W badaniu Sixel-Döring 2011 [37] faza ustalania dawki progowej apomorfiny trwała średnio 14,2 dni (SD=7,1 dni, mediana wynosiła 13 dni; zakres od 3 do 46 dni) i wszyscy pacjenci, którzy pomyślnie zakończyli fazę ustalania dawki (62 pacjentów) kontynuowali terapię, co najmniej przez kolejne 3 miesiące. W następnym okresie czasu trwającym, aż do zakończenia pierwszego roku terapii 19 osób zakończyło leczenie z powodu [37]:

- zdarzenia niepożądanego (n=6),
- nieskuteczności leczenia (n=2),
- preferencji pacjenta (n=1),
- zmiany terapii (n=1),
- utraty z obserwacji (n=4),
- nieznanego powodu rezygnacji (n=1),
- zgonu pacjenta (n=4).

W kolejnym okresie (pomiędzy 1 a 2 rokiem trwania terapii) leczenie przerwało 10 osób [37]:

- zdarzenia niepożądane (n=2)
- nieskuteczność leczenia (n=2)

- preferencje pacjenta (n=2)
- zmiana terapii (n=2)
- utrata z obserwacji (n=2).

Na podstawie powyższych danych w niniejszej analizie założono, że wszyscy pacjenci (100%), którzy pomyślnie zakończyli fazę ustalania dawki apomorfiny (1 cykl w modelu), kontynuują terapię przez następne 3 miesiące (cykle 2-4). W kolejnych okresach czasu, tj. aż do zakończenia 1 roku oraz pomiędzy 1 a 2 rokiem trwania terapii apomorfiną prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia przyjęto na poziomie odpowiednio 25,9% (=15/58; w obliczeniach nie uwzględniono pacjentów, którzy zmarli w danym okresie czasu [37]) oraz 23,3% (=10/43; [37]). Prawdopodobieństwo roczne rezygnacji z terapii apomorfiną, u pacjentów leczonych powyżej 24 miesięcy przyjęto analogicznie jak w analizie [redacted] na poziomie 6,9%.

Powyższe prawdopodobieństwa przed wprowadzeniem do modelu zostały przetransponowane na miesięczne prawdopodobieństwa zgodnie ze standardową formułą (patrz rozdział 4.2.6.2). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze BIA\_APO-go\_PFS.xlsm dołączonym do niniejszej analizy.

#### 4.2.6.3. Prawdopodobieństwo zgonu

Z powodu braku polskich danych dotyczących śmiertelności w populacji docelowej chorych na Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, w niniejszej analizie założono analogicznie, jak w analizie Eggington 2014 [11] wzrost ryzyka zgonu z przyczyn naturalnych ze względu na stopień zaawansowania choroby Parkinsona oceniany w skali Hoehn i Yahr (H&Y). W pracy Eggington 2014 [11] przyjęto, że ryzyko zgonu u pacjentów w stanie 1 skali H&Y jest tożsame z ryzykiem zgonu w populacji ogólnej z przyczyn naturalnych, natomiast kolejne stopnie w skali H&Y związane są ze wzrostem ryzyka określonym poprzez ryzyko względne (RR; ang. *relative risk*): 2,03 (H&Y 2 vs. H&Y 1); 2,16 (H&Y 3 vs. H&Y 1) oraz 4,99 (H&Y 4 lub 5 vs. H&Y 1) [11]. W niniejszej analizie, zgodnie z przyjętą charakterystyką wyjściową pacjentów (patrz rozdział 4.2.6.1) zdecydowana większość (około 94%) chorych kwalifikujących się do terapii apomorfiną jest w stanie  $\geq 4$  w skali H&Y, stąd wzrost ryzyka zgonu w rozpatrywanej populacji w stosunku do populacji ogólnej przyjęto na poziomie 4,99 (H&Y 4 lub 5 vs. H&Y 1).

Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępowaniem choroby, jednakże odpowiadające prawdopodobieństwu zgonu u pacjentów ze stopniem 1 w skali H&Y) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej kobiet i mężczyzn przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2012 roku [16]. Tablice zawierają prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku (niezależnie od przyczyny) w określonym wieku (od 0 do 100 lat), z uwzględnieniem płci. W analizie wykorzystano wartości przetransformowane standardową formułą (patrz rozdział 4.2.6.2) na ryzyka miesięczne z uwzględnieniem proporcji kobiet (59,2%) i mężczyzn (40,8%) w populacji chorych na Parkinsona (patrz rozdział 4.2.6.1). Średni wiek wyjściowy pacjenta w modelu przyjęto na poziomie 67 lat, natomiast horyzont czasowy analizy wpływu na budżet ustalono na 3 lata –

w związku z tym, dla uproszczenia, w poniższej tabeli przedstawiono jedynie prawdopodobieństwa zgonu dla pacjentów z przedziału wiekowego 67-70 lat. Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze BIA\_APO-go\_PFS.xlsm.

**Tabela 18.**  
**Prawdopodobieństwo zgonu w rozpatrywanej grupie chorych na Parkinsona**

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu				Miesięczne ryzyko zgonu w populacji docelowej
	Mężczyźni	Kobiety	Ogólne*	Populacja docelowa**	
67	0,02896	0,01255	0,0192	0,09600	0,00838
68	0,03088	0,01353	0,0206	0,10280	0,00900
69	0,03298	0,01464	0,0221	0,11035	0,00970
70	0,03529	0,01591	0,0238	0,11881	0,01048

\* Prawdopodobieństwo obliczone z uwzględnieniem proporcji kobiet i mężczyzn w populacji chorych na Parkinsona w Polsce

\*\* Prawdopodobieństwo obliczone z uwzględnieniem wzrostu ryzyka zgonu w populacji docelowej względem populacji ogólnej chorych na Parkinsona (RR: 4,99 H&Y 4 vs. H&Y 1)

#### 4.2.7. Koszty

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 niemedyce: baterie zasilające);
- koszt hospitalizacji związanej z ustaleniem dawki progowej;
- koszt doustnych leków przeciwparkinsonowych;
- koszty monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych;
- Koszty domperydony (dotyczą tylko grypy pacjentów leczonych apomorfina)
- Koszt leczenia dodatkowego produktem APO-go PEN (uwzględniony w wariancie dodatkowym analizy podstawowej).

Pomimo pozytywnego wpływu leczenia produktem APO-go PFS® na sprawność ruchową chorych (m.in. wyraźne zmniejszenie czasu trwania stanów off) [27], w niniejszej analizie przyjęto konserwatywnie (na niekorzyść interwencji, tj. produktu APO-go PFS), że zmiana w zakresie czasu trwania stanów off nie wpłynie na zmianę pozostałych kosztów ogólnych choroby Parkinsona (np. leczenie szpitalne, rehabilitacja, dodatkowe wizyty ambulatoryjne).













**Tabela 24.**  
**Koszty dodatkowe związane z terapią APO-go PFS® i/lub OTD w rozważanej populacji docelowej – na podstawie opracowania [REDAKTOWANE]**

Parametr	Koszt roczny [PLN]		
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta*
<b>Koszty uwzględnione w grupie pacjentów poddanych terapii APO-go PFS</b>			
Koszt hospitalizacji związanej z ustaleniem dawki progowej leku APO-go PFS® (koszt jednorazowy liczony tylko na początku terapii apomorfina)	1 144,00	0,00	0,00
Koszt jednorazowy zakupu pompy niezbędnej do podania produktu APO-go PFS® (koszt jednorazowy liczony tylko na początku terapii apomorfina)	0,00	2 780,00	2 780,00
Koszt podania leku APO-go PFS® (m.in. koszt baterii do pompy oraz koszt środków medycznych związanych z podaniem)	0,00	1 342,94	1 342,94
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt monitorowania terapii APO-go PFS® – 1 rok terapii	305,60	305,60	0,00
Koszt monitorowania terapii APO-go PFS® – 2 i kolejne lata terapii	203,39	203,39	0,00
Koszt leczenia działań nieporządných związanych z terapią produktem APO-go PFS® – 1 rok i kolejne lata terapii	2,61	2,61	0,00
<b>Koszty uwzględnione w grupie pacjentów poddanych terapii wyłącznie OTD</b>			
Koszt OTD – 1 rok terapii	2 936,48	3 470,86	534,39
Koszt OTD – 2 i kolejne lata terapii	3 297,36	3 897,42	600,06
Koszt monitorowania terapii OTD – 1 rok i kolejne lata terapii	135,59	135,59	0,00

\* Różnica pomiędzy kosztem wyznaczonym dla perspektywy wspólnej, a kosztem z perspektywy budżetu NFZ

Koszt hospitalizacji związanej z ustaleniem dawki apomorfiny oraz koszt zakupu pompy niezbędnej do podawania produktu APO-go PFS® został uwzględniony w modelu tylko w 1 miesiącu terapii apomorfina (tzn. koszt hospitalizacji oraz zakupu pompy doliczono tylko do pierwszego cyklu w którym pacjent zostaje objęty leczeniem produktem APO-go PFS). Pozostałe koszty zostały przeskalowane do wartości miesięcznych (=1 cykl w modelu). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze BIA\_APO-go\_PFS.xlsm.

**Tabela 25.**  
**Przeskalowane dodatkowe koszty na cykl terapii uwzględnione w analizie**

Parametr	Koszt / cykl (1 miesiąc) [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
<b>Pozostałe koszty uwzględnione w grupie pacjentów poddanych terapii APO-go PFS+OTD</b>		
Koszt jednorazowy ustalania dawki leku APO-go PFS® i zakupu pompy (liczony tylko w 1 miesiącu terapii)	1 144,00	2 780,00
Koszt podania leku APO-go PFS	0,00	111,91
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]



**Tabela 27.**  
**Koszty leczenia OTD, u pacjentów poddanych terapii produktem APO-go PFS**

Parametr	Koszt / cykl (1 miesiąc) [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Koszt OTD, u pacjentów poddanych terapii wyłącznie OTD (1 rok terapii; patrz Tabela 25)	244,71	44,53
Zmniejszenie dawki OTD w 1 roku terapii, u pacjentów leczonych produktem APO-go PFS	-36,7%	
Koszt OTD (1 rok i kolejne lata terapii APO-go PFS)	154,88	28,19

Analogicznie, jak w analizie [REDAKTOWANE] założono, że pacjenci przerywający leczenie apomorfina, stosują leki przeciwparkinsonowe w dawkach odpowiadających grupie pacjentów poddanych terapii wyłącznie OTD (koszt leczenia OTD – patrz Tabela 25).

#### **Koszty produktu APO-go PEN uwzględnione w analizie dodatkowej**

Analogicznie, jak autorzy opracowania [REDAKTOWANE] w przypadku braku refundacji apomorfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych w wariantcie podstawowym niniejszej analizy przyjęto, że pacjenci ze względu na stosunkowo wysoki koszt produktu APO-go PEN nie będą stosowali dodatkowych bolusów.

W ramach wariantu dodatkowego rozpatrzono natomiast objęcie refundacją produktu APO-go PEN i umożliwienie tym samym zastosowania, jako leczenia wspomagającego dodatkowych bolusów apomorfiny, u pacjentów leczonych produktem APO-go PFS. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany koszt dodatkowego leczenia produktem APO-go PEN. Dane kosztowe zostały zaczerpnięte z analizy [REDAKTOWANE]

**Tabela 28.**  
**Koszty dodatkowego leczenia APO-go PEN, u pacjentów poddanych terapii produktem APO-go PFS**

Parametr	Koszt [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba zużytych wstrzykiwaczy / dzień (patrz rozdział 4.2.5.2)	0,50 (1 wstrzykiwacz wystarcza na 2 dni stosowania)	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt jednostkowy podania produktu APO-go PEN [23]	0,00	0,50
Liczba wykonywanych dodatkowych wstrzyknięć apomorfiny na dzień (patrz rozdział 4.2.5.2)	2,80	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]



#### 4.2.8. Zużyte zasoby

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowano w modelu liczbę pacjentów poddanych terapii produktem APO-go PFS® w danym roku oraz liczbę zużytych opakowań produktu APO-go PFS® (5 amp.-strzyk. 10 ml; 5mg/ml) w rozważanej populacji pacjentów.

**Tabela 29.**  
Liczba osób leczonych produktem APO-go PFS® oraz liczba zużytych opakowań produktu APO-go PFS® w danym roku

Rok	Liczba osób poddanych terapii APO-go PFS®		Liczba zużytych opakowań produktu APO-go PFS® (5 amp.-strzyk. 10 ml)	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
<b>Analiza podstawowa</b>				
2015	■	■	■	■
2016	■	■	■	■
2017	■	■	■	■
<b>Scenariusz minimalny</b>				
2015	■	■	■	■
2016	■	■	■	■
2017	■	■	■	■
<b>Scenariusz maksymalny</b>				
2015	■	■	■	■
2016	■	■	■	■
2017	■	■	■	■

#### Wariant dodatkowy analizy podstawowej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowano w wariantcie dodatkowym analizy podstawowej liczbę pacjentów poddanych terapii produktem APO-go PFS® w danym roku oraz liczbę zużytych opakowań produktu APO-go PFS® (5 amp.-strzyk. 10 ml; 5mg/ml) oraz APO-go PEN (10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 wstrz. 3 ml) w rozważanej populacji pacjentów.

**Tabela 30.**  
Liczba osób leczonych produktem APO-go PFS® oraz liczba zużytych opakowań produktu APO-go PFS® oraz APO-go PEN w danym roku

Rok	Liczba osób poddanych terapii APO-go PFS®		Liczba zużytych opakowań produktu APO-go PFS® (5 amp.-strzyk. 10 ml)		Liczba zużytych opakowań produktu APO-go PEN (5 amp.-strzyk. 3 ml)	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy*	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
<b>Wariant dodatkowy analizy</b>						
2015	■	■	■	■	■	■

Rok	Liczba osób poddanych terapii APO-go PFS®		Liczba zużytych opakowań produktu APO-go PFS® (5 amp.-strzyk. 10 ml)		Liczba zużytych opakowań produktu APO-go PEN (5 amp.-strzyk. 3 ml)	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy*	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
2016	■	■	■	■	■	■
2017	■	■	■	■	■	■

\* Zgodnie z przyjętym założeniem w wariantcie dodatkowym analizy 17% pacjentów leczonych produktem APO-go PFS® stosowało dodatkowe bolusy apomorfiny (produkt APO-go PEN; patrz rozdział 4.2.5.2), stąd odpowiednio

#### 4.2.9. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [1].

#### 4.2.10. Współczynnik *compliance*

Jednym z podstawowych warunków zastosowania u chorego apomorfiny jest zapewnienie codziennej obecności i pomocy ze strony opiekuna [3], stąd w niniejszej analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów i ich rodzin do wskazań terapii (przyjmowanie zalecanych dziennych dawek każdego dnia roku).

### 4.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta.

#### 4.3.1. Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ) – wyniki analizy bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz inkrementalne wydatki NFZ przy założeniu wprowadzenia refundacji leku APO-go PFS® w trzyletnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2017).

**Tabela 31**  
**Przewidywane koszty budżetu NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa (bez RSS)**

Rok	Scenariusz istniejący [PLN]	[REDACTED]	Scenariusz nowy	[REDACTED]	Koszt inkrementalny [PLN]
2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	7 676 170,04
2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	21 546 979,95
2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	26 698 282,69

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PFS® roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się o około 7,7 mln PLN w 2015 roku do około 26,7 mln PLN w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

[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]

### 4.3.3. Perspektywa pacjenta

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz inkrementalne wydatki z perspektywy pacjenta przy założeniu wprowadzenia refundacji leku APO-go PFS® w trzyletnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2017).

**Tabela 33**  
Przewidywane koszty z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa

Rok	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy		Koszt inkrementalny [PLN]
2015					854 665,63
2016					1 604 217,67
2017					1 187 152,65

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PFS® roczne wydatki z perspektywy pacjenta na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się o około: 0,85 mln PLN w 2015 roku, 1,6 mln PLN w 2016 roku oraz o około 1,2 mln PLN w roku 2017 w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

nie wpływa on w sposób znaczący na wzrost wydatków z perspektywy pacjenta. Natomiast koszt jednorazowy zakupu pompy niezbędnej do podania produktu APO-go PFS® stanowi w pierwszym roku terapii apomorfina ponad 67% łącznych kosztów związanych z podaniem leku (patrz rozdział 4.2.7.4; Tabela 24), będąc tym samym głównym czynnikiem determinującym wzrost wydatków z perspektywy pacjenta. W kolejnych latach prowadzonej terapii koszt podania leku jest znacznie niższy, stąd ze względu na założony dwuletni okres objęcia leczeniem wszystkich (100%) pacjentów kwalifikujących się do terapii apomorfina (patrz rozdział 4.2.5.2), w roku 2017 wydatki pacjentów na leczenie kształtują się na znacznie niższym poziomie w porównaniu z rokiem 2016.

#### 4.3.4. Wyniki wariantu dodatkowego analizy podstawowej

##### Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ)

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz inkrementalne wydatki NFZ przy założeniu wprowadzenia równoczesnej refundacji produktów APO-go PFS® oraz APO-go PEN w rozważanej w niniejszej analizie populacji docelowej pacjentów.

**Tabela 34**  
Przewidywane koszty budżetu NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym – wariant dodatkowy analizy podstawowej

Rok	Scenariusz siniejący		Scenariusz nowy			Koszt inkrementalny [PLN]
<b>Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia mechanizmu RSS</b>						
2015						8 014 372,05
2016						22 515 287,74
2017						27 912 251,29

W przypadku równoczesnej refundacji preparatów APO-go PFS® oraz APO-go PEN roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (koszt inkrementalny) w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się nieznacznie w porównaniu ze wzrostem wydatków uzyskanym w ramach analizy podstawowej (refundacja tylko produktu APO-go PFS; patrz rozdziały 4.3.1 oraz 4.3.2).

##### Perspektywa pacjenta

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz inkrementalne wydatki z perspektywy pacjenta przy założeniu wprowadzenia równoczesnej refundacji produktów APO-go PFS® oraz APO-go PEN w rozważanej w niniejszej analizie populacji docelowej pacjentów.

**Tabela 35**  
Przewidywane koszty z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym – wariant dodatkowy analizy podstawowej

Rok	Scenariusz siniejący		Scenariusz nowy			Koszt inkrementalny [PLN]
2015						865 592,23

Rok	Scenariusz siniejący		Scenariusz nowy			Koszt inkrementalny [PLN]
2016						1 635 501,67
2017						1 226 373,44

W przypadku równoczesnej refundacji preparatów APO-go PFS® oraz APO-go PEN roczne wydatki z perspektywy pacjenta (koszt inkrementalny) w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się nieznacznie w porównaniu ze wzrostem wydatków uzyskanym w ramach analizy podstawowej (refundacja tylko produktu APo-go PFS; patrz rozdział 4.3.3).

#### 4.4. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny wzrost (scenariusz maksymalny) lub spadek (scenariusz minimalny) wydatków z perspektywy budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

W scenariuszu minimalnym uwzględniono:

- Liczebność populacji chorych na Parkinsona wyznaczoną w oparciu o współczynnik chorobowości na poziomie 120 przypadków na 100 000 osób w populacji ogólnej [45,44] (patrz rozdział 4.2.1), stąd liczebność populacji docelowej jest mniejsza niż rozważana w analizie podstawowej (patrz rozdział 4.2.1.1; Tabela 9 oraz Tabela 12).
- Okres 3-letni (36 miesięcy) objęcia leczeniem apomorfina wszystkich (100%) pacjentów z ChP kwalifikujących się do terapii APO-go PFS® (patrz rozdział 4.2.5.2; Tabela 16).

W scenariuszu maksymalnym uwzględniono:

- Liczebność populacji chorych na Parkinsona wyznaczoną w oparciu o nieskorygowane współczynniki chorobowości podane w publikacji GUS [15] (patrz rozdział 4.2.1), stąd liczebność populacji docelowej jest większa niż rozważana w analizie podstawowej (patrz rozdział 4.2.1.1; Tabela 9 oraz Tabela 12).
- Okres 1 roczny (12 miesięcy) objęcia leczeniem apomorfina wszystkich (100%) pacjentów z ChP kwalifikujących się do terapii APO-go PFS® (patrz rozdział 4.2.5.2; Tabela 16).

##### 4.4.1. Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ)

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane koszty ponoszone na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz inkrementalne

wydatki NFZ przy założeniu wprowadzenia refundacji leku APO-go PFS® w trzyletnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2017).

**Tabela 36**  
Przewidywane koszty budżetu NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza scenariuszy skrajnych

Rok	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy		Koszt inkrementalny [PLN]
<b>Wyniki bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS)</b>					
<b>Analiza podstawowa</b>					
2015					7 676 170,04
2016					21 546 979,95
2017					26 698 282,69
<b>Scenariusz minimalny</b>					
2015					2 652 368,46
2016					8 288 060,28
2017					13 288 169,10
<b>Scenariusz maksymalny</b>					
2015					22 964 256,58
2016					36 608 972,27
2017					36 837 983,63
<b></b>					
<b></b>					
<b></b>					
<b></b>					

Analiza scenariuszy skrajnych wskazuje na stabilność uzyskanych w analizie podstawowej wyników.

#### 4.4.1. Perspektywa pacjenta

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane koszty ponoszone na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz inkrementalne wydatki z perspektywy pacjenta przy założeniu wprowadzenia refundacji leku APO-go PFS® w trzyletnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2017).

**Tabela 37**  
Przewidywane koszty z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza scenariuszy skrajnych

Rok	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy		Koszt inkrementalny [PLN]
<b>Analiza podstawowa</b>					
2015					<b>854 665,63</b>
2016					<b>1 604 217,67</b>
2017					<b>1 187 152,65</b>
<b>Scenariusz minimalny</b>					
2015					<b>295 315,00</b>
2016					<b>649 055,66</b>
2017					<b>773 998,42</b>
<b>Scenariusz maksymalny</b>					
2015					<b>2 556 842,90</b>
2016					<b>1 696 722,19</b>
2017					<b>1 657 249,00</b>

Analiza scenariuszy skrajnych wskazuje na stabilność uzyskanych w analizie podstawowej wyników. W szczególności warto zauważyć, że jest potwierdzenie wcześniejszych ustaleń (patrz rozdział 4.3.3) wskazujących na determinujący wpływ kosztu zakupu pompy na wzrost wydatków z perspektywy pacjenta. W scenariuszu maksymalnym założono bowiem, jednoroczny okres (12 miesięcy; patrz rozdział 4.2.5.2) niezbędny do objęcia leczeniem wszystkich (100%) pacjentów z ChP, u których produkt APO-go PFS® powinien zostać zastosowany, tym samym wszyscy pacjenci z populacji bazowej (rok 2015) dokonają zakupu pompy w roku 2015. Uzyskane wyniki w scenariuszu maksymalnym (patrz tabela powyżej), wskazują na ustabilizowanie się dodatkowych kosztów rocznych z perspektywy pacjenta na poziomie około 1,7 mln PLN w latach 2016-2017.

#### 4.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie refundacji produktu APO-go PFS® generalnie nie powinno mieć wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Nie powinno powodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Wprowadzenie finansowania



APO-go PFS® nie stwarza ponadto potrzeby przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.

#### **4.6. Aspekty społeczne i etyczne**

Wprowadzenie refundacji produktu APO-go PFS® nie powinno faworyzować jednych grup pacjentów kosztem innych. O podjęciu leczenia decydują tylko przesłanki natury medycznej stąd, przy jednakowych potrzebach pacjentów dostęp do terapii powinien być niekwestionowany. Powyższa decyzja refundacyjna nie powinna powodować problemów społecznych, rodzinnych ani dotyczących płci. Nie powoduje dylematów moralnych, lęków oraz stygmatyzacji. Nie stwarza zagrożenia brakiem akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych oraz nie powoduje konieczności zapewnienia pacjentowi poufności postępowania.

Pacjenci z chorobą Parkinsona niekwalifikujący się do zabiegu DBS bądź rezygnujący z wykonania tegoż zabiegu, u których występują fluktuacje ruchowe (zjawisk „on-off”), niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych stanowią grupę społecznie upośledzoną o największych potrzebach zdrowotnych, dla których w obecnej sytuacji prawnej brak możliwości optymalnego leczenia. Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca APO-go PFS® powinna w sposób diametralny zmienić sytuację, przynosząc wzrost poziomu satysfakcji z otrzymywanej opieki medycznej.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie stoi w sprzeczności z obowiązującymi obecnie regulacjami prawnymi (tym samym nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie). Nie powoduje łamania praw pacjenta ani praw człowieka.

Dostępne dowody naukowe nie uzasadniają wskazywania żadnej z zaawansowanych terapii ChP tj. apomorfina, DBS lub dojelitowych wlewów lewodopy, jako preferowanej względem pozostałych – w praktyce klinicznej istotne jest przeprowadzenie indywidualnego wyboru metody leczenia, na podstawie kompleksowej analizy czynników wpływających na jakość życia chorego, z uwzględnieniem przeciwwskazań i preferencji pacjenta [27]. Pacjent powinien zostać szczegółowo poinformowany o możliwych w jego przypadku opcjach terapeutycznych w celu zapewnienia czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania oraz uzyskaniu zgody na zastosowane leczenie.

#### **4.7. Wyniki i wnioski końcowe**

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji apomorfiny (leku APO-go PFS®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta dla trzyletniego horyzontu czasowego (lata 2015-2017).

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze: „istniejący” tj. brak refundacji apomorfiny i „nowy” po wprowadzeniu refundacji leku APO-go PFS®.

Aktualne roczne wydatki budżetu NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w rozważanym w niniejszej analizie stanie klinicznym oscyluj w granicach około 1,3-1,8 mln PLN (patrz wyniki uzyskane dla scenariusza „istniejącego”: rozdział 4.3.1).

### **Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ) – wynik bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PFS® roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się o około 7,7 mln PLN w 2015 roku do około 26,7 mln PLN w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

[Redacted content]

### **Perspektywa pacjenta**

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PFS® roczne wydatki z perspektywy pacjenta na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się o około: 0,85 mln PLN w 2015 roku, 1,6 mln PLN w 2016 roku oraz o około 1,2 mln w roku 2017 w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

### **Wnioski końcowe**

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do preparatu APO-go PFS® umożliwi chorym na Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (zjawisk „on-off”), niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która nie tylko pozwoli im na normalne funkcjonowanie w środowisku

rodzinnym i społecznym, ale również poprawi jakość życia poprzez poprawę samooceny i stanu emocjonalnego.

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji leku APO-go PFS® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy w poszczególnych scenariuszach. Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy NFZ i perspektywy pacjenta.

**Tabela 38.**  
**Wyniki analizy wpływu na budżet: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach**

Rok	Zmiana wydatków z budżetu		
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
<b>Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia proponowanego RSS</b>			
2015	7 676 170,04	2 652 368,46	22 964 256,58
2016	21 546 979,95	8 288 060,28	36 608 972,27
2017	26 698 282,69	13 288 169,10	36 837 983,63
<b>Perspektywa pacjenta</b>			
2015	854 665,63	295 315,00	2 556 842,90
2016	1 604 217,67	649 055,66	1 696 722,19
2017	1 187 152,65	773 998,42	1 657 249,00

## 5. SPIS TABEL

Tabela 1 Współczynniki chorobowości oraz zapadalności na chorobę Parkinsona w podziale na grupy wiekowe – wyniki badania Wender 1989 [42] .....	11
Tabela 2 Osoby dorosłe (w wieku 15 i więcej lat) w Polsce według wieku oraz z uwzględnieniem występowania choroby Parkinsona – dane GUS [15] .....	12
Tabela 3 Współczynniki chorobowości na chorobę Parkinsona w podziale na grupy wiekowe uwzględnione w poszczególnych wariantach analizy .....	13
Tabela 4 Prognoza liczby ludności Polski w poszczególnych grupach wiekowych dla lat 2014-2015	13
Tabela 5 Prognozowana liczba osób dorosłych chorych na Parkinsona w Polsce w latach 2014-2015 .....	13
.....	
.....	
.....	15
Tabela 7 Prognozowana (na rok 2015) liczebność populacji docelowej chorych na Parkinsona w Polsce , u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych .....	18
.....	
.....	19
Tabela 9 Liczebność populacji chorych na Parkinsona u których zostałyby zastosowany produkt APO-go PFS® w przypadku jego refundacji – analogiczny, jak w Australii odsetek chorych kwalifikujących się do terapii .....	19
Tabela 10 Oszacowanie liczby nowych przypadków chorobowych kwalifikujących się do terapii apomorfina – na podstawie opinii eksperta klinicznego zamieszczonej w analizie AOTM [44] .....	20
Tabela 11 Oszacowanie liczby nowych przypadków chorobowych kwalifikujących się do terapii apomorfina – bazując na publikacji Egginton 2014 [11] .....	21
Tabela 12 Liczba nowych przypadków chorobowych kwalifikujących się do terapii apomorfina uwzględniona w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy .....	22
Tabela 13 Udziały w rynku – scenariusz „istniejący” .....	23
Tabela 14 Udziały w rynku – scenariusz „istniejący” – wariant dodatkowy analizy podstawowej .....	24
.....	
.....	24
Tabela 16 Prognozowane objęcie leczeniem produktem APO-go PFS® w populacji docelowej .....	25
Tabela 17 Prognozowane objęcie leczeniem produktem APO-go PFS® w populacji docelowej – wariant dodatkowy analizy podstawowej .....	26
Tabela 18. Prawdopodobieństwo zgonu w rozpatrywanej grupie chorych na Parkinsona .....	32
Tabela 19. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu APO-go PFS® .....	33
Tabela 20. Wyznaczenie ceny detalicznej brutto, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego APO-go-PFS® .....	34
Tabela 21. Kwota refundacji i dopłata pacjenta za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego APO-go PFS® [PLN] .....	35

<b>Tabela 22. Dzienny oraz miesięczny (1 cykl) koszt produktu leczniczego APO-go PFS® .....</b>	<b>36</b>
<b>.....</b>	<b>.....</b>
<b>.....</b>	<b>.....37</b>
<b>Tabela 24. Koszty dodatkowe związane z terapią APO-go PFS® i/lub OTD w rozważanej populacji docelowej – na podstawie opracowania .....</b>	<b>38</b>
<b>Tabela 25. Przeskalowane dodatkowe koszty na cykl terapii uwzględnione w analizie .....</b>	<b>38</b>
<b>Tabela 26. Średnia ważona zmiana dawkowania leków przeciwparkinsonowych (LDE) wyznaczona w oparciu o badania uwzględnione w analizie .....</b>	<b>39</b>
<b>Tabela 27. Koszty leczenia OTD, u pacjentów poddanych terapii produktem APO-go PFS .....</b>	<b>40</b>
<b>Tabela 28. Koszty dodatkowego leczenia APO-go PEN, u pacjentów poddanych terapii produktem APO-go PFS.....</b>	<b>40</b>
<b>Tabela 29. Liczba osób leczonych produktem APO-go PFS® oraz liczba zużytych opakowań produktu APO-go PFS® w danym roku.....</b>	<b>41</b>
<b>Tabela 30. Liczba osób leczonych produktem APO-go PFS® oraz liczba zużytych opakowań produktu APO-go PFS® oraz APO-go PEN w danym roku .....</b>	<b>41</b>
<b>Tabela 31 Przewidywane koszty budżetu NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa (bez RSS).....</b>	<b>43</b>
<b>.....</b>	<b>.....</b>
<b>.....</b>	<b>.....43</b>
<b>Tabela 33 Przewidywane koszty z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa .....</b>	<b>44</b>
<b>Tabela 34 Przewidywane koszty budżetu NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym – wariant dodatkowy analizy podstawowej .....</b>	<b>45</b>
<b>Tabela 35 Przewidywane koszty z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym – wariant dodatkowy analizy podstawowej .....</b>	<b>45</b>
<b>Tabela 36 Przewidywane koszty budżetu NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza scenariuszy skrajnych.....</b>	<b>47</b>
<b>Tabela 37 Przewidywane koszty z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza scenariuszy skrajnych.....</b>	<b>48</b>
<b>Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach.....</b>	<b>51</b>

## **6. SPIS RYSUNKÓW**

.....27

## 7. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1.
2. Bank Danych Lokalnych GUS; [http://stat.gov.pl/bdl/app/dane\\_podgrup.display?p\\_id=575192&p\\_token=0.2984944670461118#](http://stat.gov.pl/bdl/app/dane_podgrup.display?p_id=575192&p_token=0.2984944670461118#) (ostatni dostęp 11.06.2014)
3. Bogucki A., Sławek J., Boczarska-Jedynak M. et al., *Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych*; Polski Przegląd Neurologiczny, 2014, tom 10, nr 1; 1-8
4. Borgemeester, R.W.K., Drent, M., Laar, T.V.; Long-term data on subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease patients; a retrospective analysis of a Dutch cohort of 139 patients [abstract]. *Movement Disorders* 2014;29 Suppl 1 :351
5. Charakterystyka produktu leczniczego Apo-go PEN (dostarczona przez producenta laku)
6. Charakterystyka produktu leczniczego APO-go PFS® (dostarczona przez producenta laku)
7. Drapier S, Gillioz AS, Leray E, Péron J, Rouaud T, Marchand A, Vérin M. Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jan;18(1):40-44
8. Drapier S., Verin M., Devos D. et al., OPTIPUMP: Different Treatment Strategies Using Continuous Apomorphine Pump Therapy in Parkinsonian Patients and Their Influence on Patient Quality of Life. A French 6 Months, 145 Patients, Propective, Multicentre, Observational Study (P7.084); May 01, 2014; Poster Session VII; *Movement Disorders: Parkinson's Disease Therapy*; *Neurology* April 8, 2014 vol. 82 no. 10 Supplement P7.084 [http://www.neurology.org/content/82/10\\_Supplement/P7.084.abstract?sid=70a1aec0-01a0-4644-a4f4-400d6bb276a1](http://www.neurology.org/content/82/10_Supplement/P7.084.abstract?sid=70a1aec0-01a0-4644-a4f4-400d6bb276a1) (ostatni dostęp 28.05.2014)
9. Drug Therapy Guidelines: Dopamine Agonists for Parkinson's Disease Apokyn® (Apomorphine) Hydrochloride Injection Effective Date: 11/20/07 Committee Review Date: 9/26/04, 2/1/06, 8/29/06, 11/5/07; [https://www.bsny.com/content/nyprov\\_guid\\_apokyn.pdf](https://www.bsny.com/content/nyprov_guid_apokyn.pdf) (ostatni dostęp 22.05.2014)
10. Duodopa w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona; Analiza problemu decyzyjnego; Wersja 1.6; <http://aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/60-zlc-046-2012/283-046-2012-aw;>
11. Eggington S., Valdeoriola F., Chaudhuri K.R., et al. *The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease*. *J Neurol* (2014) 261:106–116; DOI 10.1007/s00415-013-7148-z
12. Fereshtehnejad S-M., Lökk J., *Orthostatic Hypotension in Patients with Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism*; Hindawi Publishing Corporation *Parkinson's Disease* Volume 2014, Article ID 475854, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/475854>
13. García Ruiz PJ, 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
14. Giovinazzo A., Agro A., Bryson N., Tankosic T., Apomorphine for Off Periods in Parkinson's Disease: Clinical Use and Potential of a Developmental Sublingual Formulation, APL130277; 26 April 2013; *Cynapsus Therapeutics, Inc*; Canada

15. Główny Urząd Statystyczny Departament Statystyki Społecznej Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r., Warszawa 2006; [http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan\\_zdrowia\\_2004.pdf](http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004.pdf); (ostatni dostęp 12.05.2014).
16. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2012 r. Tablice trwania życia ludności wg płci i wieku w podziale na miasto i wieś. Średnie trwanie życia wg regionów, województw i podregionów. Komentarz analityczny wraz z prezentacją graficzną oraz opis metody obliczeń. Data publikacji 05.08.2013 <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2012-r-,2,7.html>
17. Główny Urząd Statystyczny; Baza Demografia; Generowanie zestawień - wyniki badań bieżących; <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/CustomSelect.aspx> (ostatni dostęp 13.05.2013)
18. Główny Urząd Statystyczny; Baza Demografia; Prognoza ludności na lata 2008-2035; <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx> (ostatni dostęp 13.05.2014)
19. Główny Urząd Statystyczny; Departament Badań Demograficznych i Rynku Pracy; Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym Polski do 2013 roku; Materiał na konferencję prasową w dniu 30 stycznia 2014 r.; [http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/12/4/1/l\\_podst\\_inf\\_o\\_rozwoju\\_dem\\_pl\\_do\\_2013.pdf](http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/12/4/1/l_podst_inf_o_rozwoju_dem_pl_do_2013.pdf) (ostatni dostęp 13.05.2014)
20. Główny Urząd Statystyczny; Departament Badań Demograficznych; *Monitoring wyników prognozy dla 2010 roku*; Warszawa, 1 grudnia 2011 r.; [http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbcr/gus/lu\\_monitoring\\_wynikow\\_prognozy\\_dla\\_2010r.pdf](http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbcr/gus/lu_monitoring_wynikow_prognozy_dla_2010r.pdf) (ostatni dostęp 13.05.2014)
21. Hughes A., Daniel S., Ben-Shlomo Y., Lees A., The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service; *Brain* (2002) 125 (4): 861-870. doi: 10.1093/brain/awf080
22. Informator o Lekach (Leki w Polsce) zamieszczony na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia, [<http://bil.aptek.pl/servlet/leki/serach>] (dostęp 2014-06-09)
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
24. MacMahon D., The use of Apomorphine in the older patient; *ACNR • VOLUME 3 NUMBER 3 JULY/AUGUST 2003*; <http://www.acnr.co.uk/pdfs/volume3issue3/v3i3specfeat2.pdf> (ostatni dostęp 28.05.2014)
25. 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
26. Morgantea L., Morgantea F., Moro E. et al., How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire; *Parkinsonism and Related Disorders* 13 (2007) 528–531
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
28. *Parkinson's Australia Submission to The Productivity Commission Inquiry into Aged Care Services*; Date received 29/07/2010; p.1-19 [http://www.pc.gov.au/data/assets/pdf\\_file/0018/100917/sub122.pdf](http://www.pc.gov.au/data/assets/pdf_file/0018/100917/sub122.pdf) (ostatni dostęp 26.05.2014)



29. Pickard S., Life with Parkinson's A life with Parkinson's is a life where every day is challenging; The European Parkinson's Disease Association (EPDA); <http://www.epda.eu.com/en/parkinsons/life-with-parkinsons/part-1/> (ostatni dostęp 21.05.2014)
30. 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;65(5):709-16
31. Pinter MM, Helscher RJ, Mundspurger N, Binder H. Transient increase of pancreatic enzymes evoked by apomorphine in Parkinson's disease. J Neural Transm. 1998;105(10-12):1237-1244
32. Rambour M, Moreau C, Salleron J, Devos D, Kreisler A, Mutez E, Simonin C, Annic A, Dujardin K, Destée A, Defebvre L. 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
33. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. Dz.U. 2013 poz. 1074.
34. R-project; <http://www.r-project.org/>
35. Sienkiewicz J., Poradnik dla osób z chorobą Parkinsona; Fundacja Życ z chorobą Parkinsona; Poradnik dla osób z chorobą Parkinsona; ISBN 978-83-931028-0-8; [http://www.parkinsonfundacja.pl/datastore/download/poradnik\\_parkinson\\_drSienkiewicz.pdf](http://www.parkinsonfundacja.pl/datastore/download/poradnik_parkinson_drSienkiewicz.pdf) (ostatni dostęp 23.05.2014)
36. Siuda J, Boczarska-Jedynak M, Krzystanek E, Świat M, Skrzypek M, Opala G. Rozpowszechnienie wybranych chorób neurologicznych w wieku podeszłym. W: Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P. (red.) Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Wyd. I. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012 <http://polsenior.iimcb.gov.pl/monografia/146783890334e7540c3fc59e1d7cdd6e> (ostatni dostęp 12.05.2014)
37. Sixel-Döring F, Klinke H, Hahn K, Ebersbach G, Odin P, Trenkwalder C. Apomorphin zur subkutanen Dauerinfusion bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson: Effektivität, Verträglichkeit und Patientenzufriedenheit im Langzeitverlauf. Aktuelle Neurologie 2011; 38 (Suppl. 1):S27-S33
38. 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):1370-1374
39. Usiarczyk A., Niewidoczni dla systemu; 18-12-2013, ostatnia aktualizacja 18-12-2013 14:47; <http://www.rp.pl/artukul/1073657.html?print=tak&p=0> (ostatni dostęp 16.06.2014)
40. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
41. Vernalis Acquires Rights to Apokyn®, a Marketed Drug for Advanced Parkinson's Disease, from Mylan; 04 November 2005; Media centre; <http://www.vernalis.com/media-centre/archive-releases/2005-releases/528> (ostatni dostęp 21.05.2014)
42. Wender M, Pruchnik D, Kowal P, Florczak J, Zalejski M. Epidemiologia choroby Parkinsona w województwie poznańskim. Przeg. Epid. XLIII, 1989, 2: 150-155
43. 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)
44. Wniosek o objęcie refundacją leku: Dacepton (apomorphini hydrochloridum) w ramach programu lekowego Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie; Analiza weryfikacyjna; Nr: AOTM-RK-4351-7/2013; sierpień 2013 rok; Agencja Oceny Technologii Medycznych; Wydział Oceny Technologii Medycznych

45. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) w ramach programu lekowego Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona; Analiza weryfikacyjna; Nr: AOTM-OT-4351-5/2012; 30 sierpień 2012 rok; Agencja Oceny Technologii Medycznych; Wydział Oceny Technologii Medycznych
46. Woźnicka A., *Powiedz, jak ci pomóc* Raport z badań ankietowych przeprowadzonych wśród osób z chorobą Parkinsona; Fundacja Życ z chorobą Parkinsona; Warszawa, grudzień 2008; [http://www.parkinsonfundacja.pl/datastore/download/Raport\\_z\\_badan\\_do\\_internetu.pdf](http://www.parkinsonfundacja.pl/datastore/download/Raport_z_badan_do_internetu.pdf) (ostatni dostęp 13.05.2014)