

*Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do raportu HTA dla
preparatu APO-go PEN[®]
(apomorfina) zgodnie z uwagami
AOTM zawartymi w piśmie Ministra
Zdrowia MZ-PLR-4610-647/MS/14.*

Instytut Arcana

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



Pismo MZ:

1. Analiza podstawowa analizy ekonomicznej nie zawiera zestawienia tabelarycznego wszystkich wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3., m.in. dawkowanie komparatora (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia).

INAR:

Zestawienie tabelaryczne dotyczące dawkowania komparatora w analizie podstawowej analizy ekonomicznej zamieszczono w rozdziale 4.2.2.3.6 w Tabeli 23. *Roczny koszt lewodopy w ramieniu interwencji i komparatora* (str. 35 Analizy ekonomicznej [1]). Poniżej zamieszczono tabelę wraz z wyszczególnionym dawkowaniem komparatora (poprzez pogrubienie).

Tabela 1.

Roczny koszt lewodopy w ramieniu interwencji i komparatora (Tabela 23; Analiza ekonomiczna [1])

Cykl	APO-PEN			OTD		
	Dawka dzienna lewodopy [mg]	Roczny koszt* [PLN]		Dawka dzienna lewodopy [mg]	Roczny koszt* [PLN]	
		persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
Analiza podstawowa						
I cykl	883	██████	██████	883	██████	██████
Kolejne cykle	842 (=883 × (1-4,6%))	██████	██████	883	██████	██████
Analiza wrażliwości						
I cykl	869	██████	██████	869	██████	██████
Kolejne cykle	894 (=869 × (1+2,9%))	██████	██████	869	██████	██████

*oszacowano przy założeniu średnio 365 dni w roku

Pismo MZ:

2. Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej nie zawiera określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5, m.in.: dawkowania leków, przerwania w trakcie stabilizacji leczenia apomorfiną (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia a tym samym § 5. ust. 9 pkt 2 i 3 Rozporządzenia).

INAR:

Poniżej zamieszczono uzupełnienie analizy wrażliwości o określenie zakresów zmienności wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 dla parametrów dawkowanie leków oraz przerwania w trakcie stabilizacji leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości oraz uzasadnienie wyboru parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości stanowiących zakres zmienności parametrów rozważonych w analizie podstawowej.

Tabela 2.
Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem ich wyboru – uzupełnienie

Parametry	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności
		MIN	MAX	
Dzienna dawka apomorfiny [mg]	13,2	10,2	15,1	Minimalna oraz maksymalna dawka apomorfiny zaczerpnięta odpowiednio z badania Frankel /1990 [3] oraz badania Hughes /1993 [2], na podstawie których oszacowano wartość średnią przyjętą w analizie podstawowej (zobacz Tabela 3)
Dzienna dawka doustnego leczenia standardowego (lewodopy) w ramieniu interwencji [mg]	I cykl: 882,5 Kolejne cykle: 842,3	I cykl: 854 Kolejne cykle: 815	I cykl: 900 Kolejne cykle: 859	Minimalna oraz maksymalna dawka lewodopy zaczerpnięta odpowiednio z badania Frankel /1990 [3] oraz badania Hughes /1993 [2], na podstawie których oszacowano wartość średnią przyjętą w analizie podstawowej (zobacz Tabela 4)
Dzienna dawka doustnego leczenia standardowego (lewodopy) w ramieniu komparatora [mg]	I cykl: 882,5 Kolejne cykle: 882,5	I cykl: 854 Kolejne cykle: 854	I cykl: 900 Kolejne cykle: 900	Minimalna oraz maksymalna wyjściowa (przed zastosowaniem apomorfiny) dawka lewodopy zaczerpnięta odpowiednio z badania Frankel /1990 [3] oraz badania Hughes /1993 [2], na podstawie których oszacowano wartość średnią przyjętą w analizie podstawowej (zobacz Tabela 4)
Roczne zużycie domperidonu [mg]	I cykl: 9 092 Kolejne cykle: 7 476	I cykl: 7 747 Kolejne cykle: 6 481	I cykl: 11 151 Kolejne cykle: 9 001	Minimalna oraz maksymalna dawka domperidonu zaczerpnięta odpowiednio z badania Hughes /1993 [2] oraz badania Frankel /1990 [3], na podstawie których oszacowano wartość średnią przyjętą w analizie podstawowej (zobacz Tabela 6)
Przerwanie terapii apomorfina w trakcie stabilizacji leczenia	0,099	Nie rozważono	0,116	Z uwagi na fakt, iż ryzyko przerwania po ustabilizowaniu leczenia apomorfina oszacowano na podstawie jednego badania obrazującego skuteczność praktyczną leku, tj. badanie Hughes /1993 [2] alternatywną wartość tego parametru zaczerpnięto z przeglądu Deleu 2004 [4], zestawiającego bezpieczeństwo oraz przerwanie terapii apomorfina w oparciu o odwołanie badania kliniczne dla apomorfiny w postaci przerywanych wstrzyknięć podskórnych oraz osobno wlewów ciągłych. Szczegóły kalkulacji zamieszczono poniżej (zobacz Tabela 7)

Dawkowanie apomorfiny – zakres zmienności

Tabela 3.

Średnie dzienne dawki produktu leczniczego APO-go PEN® na podstawie badań stanowiących źródło danych o skuteczności apomorfiny (na podstawie Tabeli 13 (str. 29); Analiza ekonomiczna [1])

Parametr	Dzienna dawka [mg]
<i>Hughes 1993*</i> [2]	15,1
<i>Frankel 1990</i> [3]	10,2

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

Dawkowanie lewodopy – zakres zmienności

Tabela 4.

Średnie dzienne dawki lewodopy na podstawie badań stanowiących źródło danych o skuteczności apomorfiny (na podstawie Tabeli 22 (str. 34); Analiza ekonomiczna [1])

Parametr	Dawka dzienna lewodopy [mg]	
	Wyjściowo	W trakcie leczenia APO-PEN
<i>Hughes 1993*</i> [2]	900	859*
<i>Frankel 1990</i> [3]	854	815

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

Dawkowanie domperydony – zakres zmienności

Domperydony powinien być podawany co najmniej przez pierwsze 2 miesiące terapii, później zwykle możliwe jest jego stopniowe odstawienie [6]. Z uwagi na powyższe przyjęto, że przez pierwsze dwa miesiące terapii apomorfina pacjenci przyjmują pełną, zgodną z charakterystyką produktu leczniczego APO-go PEN® dawkę domperydony, w dziennej dawce równej 60 mg (3 × 20 mg). Po tym okresie przyjęto możliwość obniżenia dawki domperydony. Informacji na temat średniego zużycia leku po stabilizacji leczenia apomorfina zaczerpnięto z publikacji *Hughes 1993* [2] oraz *Frankel 1990* [3].

Tabela 5.

Średnie zużycie domperydony po stabilizacji leczenia apomorfina

Badanie	Dzienna dawka leku [mg]	Odsetek pacjentów stosujących domperydony	Średnia dawka / pacj. [mg]
I cykl			
<i>Hughes 1993</i> [2]	20*	67%*	13,5
<i>Frankel 1990</i> [3]	41,1	60%	24,7
Kolejne cykle			
<i>Hughes 1993</i> [2]	30**	59%**	17,8
<i>Frankel 1990</i> [3]	41,1	60%	24,7

Poniżej zamieszczono kalkulacje średniego zużycia domperydony w kolejnych cyklach modelu przy założeniu minimalnej i maksymalnej dziennej uśrednionej na pacjenta dawki leku.

Tabela 6.
Średnie zużycie domperydony w kolejnych cyklach modelu - uzupełnienie

Okres		Dzienna dawka leku [mg]	Zużycie na cały okres [mg]	Źródło danych
Minimalna dawka domperydony				
I cykl*	Do 2 miesięcy	60 (3 × 20)	3 650 (=60 × 2 × 365/12)	[5, 6]
	Od 3-12 mies.	13,5	4 097 (=13,5 × 10 × 365/12)	Tabela 5
	Łącznie	-	7 747	-
Kolejne cykle*		17,8	6 481 (=17,8 × 365)	Tabela 5
Maksymalna dawka domperydony				
I cykl*	Do 2 miesięcy	60 (3 × 20)	3 650 (=60 × 2 × 365/12)	[5, 6]
	Od 3-12 mies.	24,7	7 501 (=24,7 × 10 × 365/12)	Tabela 5
	Łącznie	-	11 151	-
Kolejne cykle*		24,7	9 001 (=24,7 × 365)	Tabela 5

*przyjęto cykl długości 1 roku

Ryzyko przerwania w trakcie stabilizacji leczenia apomorfina – zakres zmienności

Ryzyko przerwania po ustabilizowaniu leczenia apomorfina oszacowano alternatywnie na podstawie przeglądu *Deleu 2004* [4]. Uwzględniono przerwania z powodów innych niż zgon (który został w modelu uwzględniony oddzielnie). Kalkulację przedstawiono w poniższej tabeli, przy czym roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano przy użyciu standardowej formuły:

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

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

Tabela 7.
Przerwanie terapii apomorfina po ustabilizowaniu leczenia -analiza wrażliwości (Deleu 2004 [4])

Badanie	N	n (%)	Sredni okres obserwacji [miesiące]	Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia apomorfina
<i>Deleu 2004</i> [4]	186	24 (12,9%)	13,4	0,116 (= 1-(1-0,129) ^(12/13,4))

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

W poniższych tabelach (Tabela 8, Tabela 9) zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości, przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (zobacz Tabela 2) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. Wyniki przedstawiono dla obu rozważanych perspektyw (NFZ, wspólna) bez oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka. Przedstawiono ponadto cenę zbytu netto za opakowanie preparatu APO-go PEN®, przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości proggu opłacalności – 111 381 PLN/QALYG (nazywaną *progową ceną zbytu netto*).

Wszystkie przeprowadzone kalkulacje zamieszczono w dołączonym do niniejszego pisma uzupełnieniu modelu ekonomicznego, plik o nazwie Model CUA APO-go PEN Uzupełnienie (wyniki dodatkowych parametrów analizy wrażliwości zamieszczono w arkuszu „AW”).

Tabela 8.

Wyniki prostej analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka – uzupełnienie

Parametr	APO-go PEN/OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			
Perspektywa NFZ							
Analiza podstawowa	████	████	████	████	140 162	-	████
Minimalna dzienna dawka apomorfiny	████	████	████	████	105 543	-25%	████
Maksymalna dzienna dawka apomorfiny	████	████	████	████	161 357	15%	████
Minimalna dzienna dawka lewodopy	████	████	████	████	140 177	0%	████
Maksymalna dzienna dawka lewodopy	████	████	████	████	140 152	0%	████
Minimalna dzienna dawka domperidonu	████	████	████	████	140 162	0%	████
Maksymalna dzienna dawka domperidonu	████	████	████	████	140 162	0%	████
Przerwanie leczenia – Deleu 2004 [4]	████	████	████	████	136 626	-3%	████
Perspektywa wspólna							
Analiza podstawowa	████	████	████	████	157 679	-	████
Minimalna dzienna dawka apomorfiny	████	████	████	████	122 852	-22%	████
Maksymalna dzienna dawka apomorfiny	████	████	████	████	179 002	14%	████
Minimalna dzienna dawka lewodopy	████	████	████	████	157 696	0%	████
Maksymalna dzienna dawka lewodopy	████	████	████	████	157 669	0%	████
Minimalna dzienna dawka domperidonu	████	████	████	████	156 482	-1%	████
Maksymalna dzienna dawka domperidonu	████	████	████	████	159 514	1%	████
Przerwanie leczenia – Deleu 2004 [4]	████	████	████	████	153 738	-2%	████

Tabela 9.

Wyniki prostej analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka - uzupełnienie

Parametr	APO-go PEN/OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			
Perspektywa NFZ							
Analiza podstawowa	████	████	████	████	████	-	████
Minimalna dzienna dawka apomorfiny	████	████	████	████	████	-25%	████
Maksymalna dzienna dawka apomorfiny	████	████	████	████	████	15%	████
Minimalna dzienna dawka lewodopy	████	████	████	████	████	0%	████

Parametr	APO-go PEN/OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			
Perspektywa NFZ							
Maksymalna dzienna dawka lewodopy	████	████	████	████	████	0%	████
Minimalna dzienna dawka domperidonu	████	████	████	████	████	0%	████
Maksymalna dzienna dawka domperidonu	████	████	████	████	████	0%	████
Przerwanie leczenia – Deleu 2004 [4]	████	████	████	████	████	-3%	████
Perspektywa wspólna							
Analiza podstawowa	████	████	████	████	████	-	████
Minimalna dzienna dawka apomorfiny	████	████	████	████	████	-22%	████
Maksymalna dzienna dawka apomorfiny	████	████	████	████	████	13%	████
Minimalna dzienna dawka lewodopy	████	████	████	████	████	0%	████
Maksymalna dzienna dawka lewodopy	████	████	████	████	████	0%	████
Minimalna dzienna dawka domperidonu	████	████	████	████	████	-1%	████
Maksymalna dzienna dawka domperidonu	████	████	████	████	████	1%	████
Przerwanie leczenia – Deleu 2004 [4]	████	████	████	████	████	-3%	████

Pismo MZ:

3. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

INAR:

W oszacowaniu aktualnych wydatków pacjenta, przyjęto, że aktualnie lek APO-go PEN® stosuje 1 pacjent (zobacz Tabela 12). Cenę leku zaczerpnięto z danych dotyczących średnich cen leku APO-go PEN® w krajach europejskich ██████████ i założono wykorzystanie jednego wstrzykiwacza w ciągu dwóch dni. Ponadto pacjentowi doliczono koszty podania leku związane z zakupem igieł do piórowstrzykiwacza, które należy kupić oddzielnie, Kalkulację kosztów związanych z stosowaniem apomorfiny zamieszczono poniżej (patrz Tabela 10Tabela 10).

Tabela 10.
Aktualne koszty z perspektywy pacjenta stosowania apomorfiny w postaci iniekcji podskórnych

Parametr	Koszt	Źródło danych
Uśredniona cena APO-go PEN® w Polsce stan na koniec 2012 roku [€]	■	■
Kurs Euro [PLN]	4,176	na podstawie danych nbp.gov.pl z okresu styczeń-czerwiec [1]
Cena detaliczna APO-go PEN® [€]	■	■
Zużycie opakowań leku/rok	■	■
Koszt roczny apomorfiny	■	■
Koszt roczny podania apomorfiny	■	■
Roczny całkowity koszt leczenia 1 pacjenta apomorfiną	■	■

W poniższej tabeli zamieszczono oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje. Dodatkowo oszacowania zamieszczono w dokumencie MS® Excel dołączonym do niniejszego Uzupełnienia (BIA_APO-go_PEN_Uzupełnienie, Arkusz o nazwie Uzupełnienie).

Tabela 11.
Aktualne wydatki ponoszone na finansowanie świadczeń u pacjentów kwalifikujących się do terapii apomorfiną

Perspektywa	Aktualne wydatki	w tym koszt produktu APO-go PEN®
NFZ	494 446,75	■
Pacjent	71 377,40	■

Pismo MZ:

4. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1, dokonanych w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia, a tym samym § 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

INAR:

Poniższa tabela zawiera zestawienie oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1., a mianowicie:

- a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego APO-go PEN® [5]). Zgodnie z Rekomendacjami PTChPiZR [7], przyjęto, że stan wyczerpania możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi jako: ≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów off i/lub ≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów on z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera.
- b. docelowej, wskazanej we wniosku (tj. zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego APO-go PEN® [5], patrz powyżej);

- c. w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. Bazując na danych IMS oraz przyjmując średnie zużycie 1 wstrzykiwacza na dwa dni stosowania, sprzedane opakowania produktu APO-go PEN® wystarczają [REDAKTOWANE] (na podstawie najbardziej aktualnych danych z roku 2013).

Ponadto zgodnie z uwagą dotyczącą braku ww. oszacowań w dokumencie elektronicznym, dokonano uzupełnienia brakujących kalkulacji w dołączonym do niniejszego Uzupełnienia dokumencie MS® Excel BIA_APO-go_PEN_Uzupełnienie (Arkusz o nazwie *Uzupełnienie*).

Tabela 12.
Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Populacja	Aktualny	2015	2016	2017
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana	1 808	1 833	1 857	1 882
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	1 808	1 833	1 857	1 882
Populacja chorych, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	█	█	█	█

SPIS TABEL

Tabela 1. Roczny koszt lewodopy w ramieniu interwencji i komparatora (Tabela 23; Analiza ekonomiczna [1])	2
Tabela 2. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem ich wyboru – uzupełnienie.....	3
Tabela 3. Średnie dzienne dawki produktu leczniczego APO-go PEN® na podstawie badań stanowiących źródło danych o skuteczności apomorfiny (na podstawie Tabeli 13 (str. 29); Analiza ekonomiczna [1]).....	4
Tabela 4. Średnie dzienne dawki lewodopy na podstawie badań stanowiących źródło danych o skuteczności apomorfiny (na podstawie Tabeli 22 (str. 34); Analiza ekonomiczna [1])	4
Tabela 5. Średnie zużycie domperydony po stabilizacji leczenia apomorfina	4
Tabela 6. Średnie zużycie domperydony w kolejnych cyklach modelu - uzupełnienie.....	5
Tabela 7. Przerwanie terapii apomorfina po ustabilizowaniu leczenia -analiza wrażliwości (Deleu 2004 [4])	5
Tabela 8. Wyniki prostej analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka – uzupełnienie	6
Tabela 9. Wyniki prostej analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka - uzupełnienie	6
Tabela 10. Aktualne koszty z perspektywy pacjenta stosowania apomorfiny w postaci iniekcji podskórnych	8
Tabela 11. Aktualne wydatki ponoszone na finansowanie świadczeń u pacjentów kwalifikujących się do terapii apomorfina.....	8
Tabela 12. Zestawienie oszacowań liczebności populacji	9



REFERENCJE

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
2. Hughes A.J., Bishop S., Kleedorfer B., et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord.* 1993 Apr;8(2):165-70.
 3. Frankel J.P., Lees A.J., Kempster P.A., Stern G.M. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 Feb;53:96-101
 4. Deleu D., Hanssens Y., Northway M.G. Subcutaneous apomorphine : an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2004;21(11):687-709.
 5. Charakterystyka produktu leczniczego APO-go PEN, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań (dokument dostarczony przez zleceniodawcę przeprowadzenia analizy firmę STADA Sp. z o.o.)
 6. Bogucki A. Apomorfin w zaawansowanej chorobie Parkinsona. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2013; 47, 5: 476-483.
 7. 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

