



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, wrzesień 2015

[REDACTED]

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	10
2. PROBLEM DECYZYJNY	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	11
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	13
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	17
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	19
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	20
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	21
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	21
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	22
3.3. HORYZONT CZASOWY	23
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	26
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH	28
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	29
3.7. OCENA KOSZTÓW	30
3.8. DYSKONTOWANIE	40
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	41
3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO	42
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	46
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	46
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	48
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	52
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	52
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	52
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	53
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	64
7. DYSKUSJA	64
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE	65
9. BIBLIOGRAFIA	67
10. SPIS TABEL	73
11. SPIS RYSUNKÓW	74
12. ANEKS	75
12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE	75

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DDD	ang. <i>Defined Daily Dose</i> ; Zdefiniowana dzienna dawka
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną objęcia refundacją produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”). Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalnymi technologiami refundowanymi (ropinirol i pirybedyl).
- ❖ Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie oczekiwanej długości stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej [redacted] na brak bezpośrednich dowodów wskazujących na obecność dodatkowego efektu klinicznego stosowania analizowanego produktu w miejsce komparatorów, w ramach analizy uwzględniono takie same wyniki zdrowotne porównywanych technologii lekowych. W ramach analizy podstawowej założono wpisanie wnioskowanej technologii do grupy limitowej 170.0 „Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agonści receptorów dopaminowych” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

❖ [redacted]

[redacted]

[redacted]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” [41].

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona kwalifikujący się do leczenia z wykorzystaniem pramipeksolu w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”) [41] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol) w analizowanym wskazaniu [41] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem innych agonistów receptorów dopaminowych dostępnych dla chorych z analizowanej populacji w Polsce: stosowaniem pirybedylu i stosowaniem ropinirolu [41] **(C)**,
- z uwagi na wykazany w ramach Analizy klinicznej [42] prawdopodobny brak różnic w efektach klinicznych pomiędzy porównywanymi interwencjami, w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów na etapie oceny zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] **(O)**.

Rozważono finansowanie produktu leczniczego Hitoff® ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem

klinicznym” przy uwzględnieniu wpisania wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej 170.0, „Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych” uwzględniającej preparaty pirybedylu i ropinirolu [37], [41]. W ramach analizy wrażliwości rozważano wpisanie wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.

Odpłatność świadczeniobiorcy została ustalona na poziomie 30% limitu finansowania, zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków [30].

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektyw: płatnika publicznego, i/albo świadczeniobiorcy.

Uwzględniono ceny opcjonalnych technologii lekowych zgodne z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [37]. Mając na uwadze brak alternatywnego źródła informacji, estymacji kosztu dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji dokonano na podstawie oceny zużycia zasobów medycznych przeprowadzonej w ramach badania kwestionariuszowego [56].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [42].

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania porównywanych technologii mając na uwadze:

- podobny mechanizm działania uwzględnionych technologii lekowych (agoniści receptorów dopaminowych);
- wyniki Analizy klinicznej świadczące o co najmniej takich samych efektach klinicznych zastosowania pramipeksolu w analizowanym wskazaniu oraz ropinirolu i pirybedylu [42];
- brak możliwości oceny potencjalnego dodatkowego efektu zdrowotnego wynikającego ze stosowania wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnych technologii lekowych [REDACTED]

Ustalono, że wnioski z analizy minimalizacji kosztów są tożsame z wnioskami otrzymanymi w ramach porównania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych (porównania bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową, wartości skrajnych deterministyczną analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelu (niepewność strukturalna modelu). W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu minimum – maksimum.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

WYNIKI ANALIZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content with small yellow markers]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” [41].

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona kwalifikujący się do leczenia z wykorzystaniem pramipeksolu w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”) [41] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol) w analizowanym wskazaniu [41] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem innych agonistów receptorów dopaminowych dostępnych dla chorych z analizowanej populacji w Polsce: stosowaniem pirybedylu i stosowaniem ropinirolu [41] **(C)**,
- z uwagi na wykazany w ramach Analizy klinicznej [42] prawdopodobny brak różnic w efektach klinicznych pomiędzy porównywanymi interwencjami, w opracowaniu nie uwzględniono efektów

zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów na etapie oceny zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych (O),

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Adamed Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Hitoff® w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań obejmującym leczenie objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).

Proponowany sposób refundacji obejmuje finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” [41].

Założono, że produkt leczniczy Hitoff® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej 170.0, „Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agonści receptorów dopaminowych” uwzględniającej preparaty pirybedylu i ropinirolu [37].

Mając na uwadze zapisy art. 15 ust. 3 ustawy refundacyjnej [30], w ramach analizy wrażliwości rozważano również kwalifikację wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej [41].

Analiza aspektów ustawy o refundacji leków [30] dotycząca kwalifikacji do osobnej lub istniejącej grupy limitowej (170.0) została przedstawiona w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do istniejącej (170.0) lub nowej, osobnej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Hitoff®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione w przypadku grupy 170.0 – wnioskowana technologia zawiera pramipeksol, nieobecny w żadnym preparacie obecnie refundowanym, ale w grupie 170.0 znajdują się substancje czynne należące do agonistów receptorów dopaminowych, do których należy również pramipeksol – grupa terapeutyczna N04BC wg klasyfikacji <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> (ATC) [33]
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	Kryterium częściowo spełnione w przypadku grupy 170.0 – zakres wskazań objętych refundacją dla preparatów pirybedylu i ropinirolu częściowo pokrywa się z wnioskowanym zakresem wskazań dla produktu Hitoff®. Substancje czynne z grupy 170.0 objęte są refundacją w zakresie wskazań „Choroba i zespół Parkinsona” [37], jednak nie mogą być stosowane w innych wskazaniach niż zarejestrowane w w/w zakresie; zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Ropinirol jest stosowany w leczeniu choroby Parkinsona zgodnie z następującymi zasadami: i) leczenie początkowe w monoterapii, aby opóźnić wprowadzenie do leczenia lewodopą; ii) leczenie skojarzone z lewodopą w okresie choroby, kiedy działanie lewodopy wygasa lub staje się zmienne oraz pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (efekt „końca dawki” lub fluktuacje typu „włączenie-wyłączenie”) [58]; • Ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest stosowany w identycznych wskazaniach jak postać o natychmiastowym uwalnianiu [59]; • Pirybedyl w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest stosowany w leczeniu choroby Parkinsona: i) w monoterapii (szczególnie w postaci przebiegającej z drżeniem); ii) w leczeniu skojarzonym z lewodopą; od początku lub zastosowanym później, szczególnie w postaci przebiegającej z drżeniem [60].
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione. Wyniki Analizy klinicznej oparte przede wszystkim na przeprowadzonych adiurowanych porównaniach pośrednich lub badaniach bezpośrednich o niższej wiarygodności, wskazują na podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wszystkich analizowanych agonistów dopaminowych [42].
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	Kryterium niespełnione – brak istotnej różnicy w drodze podawania i postaci farmaceutycznej (tabletki/kapsułki podawane doustnie) – dodatkowo ropinirol występuje pod postacią o takim samym tempie uwalniania jak wnioskowana technologia [37], [58]-[61]
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione. Mechanizm działania wszystkich rozpatrywanych substancji czynnych jest bardzo zbliżony – agoniści receptorów dopaminowych.

Na podstawie przytoczonych aspektów uznano, że wpisanie wnioskowanej technologii do grupy 170.0 jest najbardziej prawdopodobnym sposobem refundacji wnioskowanej technologii i zostało ono uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



wskazanym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej dla produktu leczniczego Hitoff®.

[Redacted text block]

Na podstawie przytoczonych aspektów, wyszukanie źródeł informacji na temat wartości parametrów modelowania przeprowadzono z preferencyjnym wykorzystaniem danych dotyczących terapii skojarzonej z lewodopą.

W opracowaniu uwzględniono schemat dawkowania wnioskowanej technologii zgodny z Charakterystyką produktu leczniczego Hitoff® [61].

[Redacted text block]

Nie są dostępne informacje na temat średniej dawki agonistów receptorów dopaminowych w warunkach polskich. Przeprowadzono przeszukanie dostępnych informacji w celu identyfikacji dawek podtrzymujących porównywanych interwencji – przeszukanie przeprowadzono pod kątem identyfikacji źródła informacji pozwalającego ocenić dawki podtrzymujące z praktyki klinicznej wszystkich trzech interwencji.

Zidentyfikowane informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	I	[Redacted]

[Redacted text]

Nie zidentyfikowano źródła informacji, które dotyczyłoby dawkowania wszystkich porównywanych interwencji jednocześnie. Tylko rejestr zdefiniowanych dobowych dawek (ang. *defined daily dose*, DDD) [33] okazał się jedynym odnalezionym źródłem informacji na temat dawkowania zarówno pramipeksolu jak i obydwu opcjonalnych technologii – pirybedylu i ropinirolu.

W opracowaniu uwzględniono 5 scenariuszy wysokości dawki podtrzymującej pramipeksolu (tabela poniżej).

[Redacted text]

są tylko dane przekrojowe, na które wpływ może mieć przede wszystkim niska adherencja wśród pacjentów na ostatnich etapach zaawansowania choroby i ostatnich etapach stosowania porównywanych interwencji).

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [41].

W części 2A arkusza „Ustawienia” modelu dołączonego do niniejszego opracowania Użytkownik ma możliwość zmiany wszystkich założeń dotyczących dawkowania wnioskowanej technologii.

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej jako schematy opcjonalne uwzględniono opcjonalne technologie refundowane możliwe do stosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji i powszechnie wykorzystywane w analizowanym wskazaniu w Polsce – stosowanie refundowanych preparatów agonistów receptorów dopaminowych (pirybedylu i ropinirolu).

Wybór opcjonalnej technologii uzasadniono przede wszystkim:



- rekomendacjami klinicznymi w zakresie stosowania leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji [41].

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [41].

Okres stosowania oraz wskaźnik adherencji opcjonalnych technologii ustalono na takim samym poziomie jak w przypadku wnioskowanej technologii (por. rozdział 2.2.).

Analogicznie jak w przypadku wnioskowanej technologii w ramach analizy podstawowej dawkowania opcjonalnych technologii refundowanych określono na podstawie wysokości DDD.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



Niemniej jednak, należy zwrócić uwagę na następujące fakty:

- dostępne informacje (Tabela 3.) mogą świadczyć, iż dawka podtrzymująca ropinirolu stosowanego w analizowanym wskazaniu jest znacznie wyższa niż DDD (wszystkie źródła sugerują dawkę ropinirolu wyższą o co najmniej 33% w odniesieniu do DDD);
- nie są dostępne wiarygodne informacje na temat dawkowania pirybedylu w analizowanym wskazaniu (Tabela 3.), [REDACTED]

Przy braku jednoznacznego potwierdzenia w/w aspektów, w ramach analizy podstawowej dawkowania ustalono na poziomie DDD (scenariusze dawkowania B1 i C1 odpowiednio dla ropinirolu i pirybedylu). Opcjonalne scenariusze dawkowania (tabela poniżej) uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 5. Scenariusze dawkowania w fazie podtrzymującej leczenia z wykorzystaniem opcjonalnych technologii lekowych.

Scenariusz dawkowania	Wysokość dobowej dawki (mg/d)
Scenariusze dawkowania ropinirolu	
B1 Zdefiniowana dzienna dawka, DDD [33]	6,0
B2 Randomizowane badanie kliniczne [62] (ropinirol w monoterapii)	15,0
B3 Średnia dawka wśród pacjentów objętych badaniem [63] (ropinirol w praktyce klinicznej)	9,8
B4 Średnia dawka w randomizowanych badaniach klinicznych [63] (synteza dawek ropinirolu uwzględnionych w badaniach klinicznych)	13,0
E [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] dawka wśród pacjentów objętych badaniem [104] (ropinirol w praktyce klinicznej)	8,17
Scenariusze dawkowania pirybedylu	
C1 Zdefiniowana dzienna dawka, DDD [33]	200
[REDACTED]	[REDACTED]
C3 Docelowa dawka badań [65] i [66]	150

Analogicznie jak w przypadku wnioskowanej technologii, w przypadku opcjonalnych technologii uwzględniono miareczkowanie dawki, zgodnie z zalecanym schematem dawkowania z Charakterystyk produktów leczniczych [58]-[60].

W opracowaniu uwzględniono stosowanie pirybedylu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (jedyna refundowana postać pirybedylu [37]). Dawkę wejściową pirybedylu ustalono na poziomie 50 mg/d. Następnie w zależności od potrzeb dawka mogła być zwiększana o 50 mg/d co 3 dni do osiągnięcia dawki z etapu leczenia podtrzymującego [60].

W przypadku ropinirolu uwzględniono dwie postacie farmaceutyczne aktualnie refundowane ze środków publicznych [37]: tabletki o natychmiastowym uwalnianiu i tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Na podstawie analizy rynku sprzedaży preparatów ropinirolu w 2014 roku [43], ustalono, że postacie o natychmiastowym uwalnianiu stosowane są u 5,42% pacjentów.

Przy estymacji w/w udziału uwzględniono strukturę rynku sprzedaży DDD, która następnie została potwierdzona przez strukturę rynku tabletek przy uwzględnieniu podawania trzech tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na dobę i jednej tabletki o przedłużonym uwalnianiu na dobę – udział tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wyniósł 17,5% w całym rynku tabletek ropinirolu. Uwzględniając różnicę w liczbie przyjmowanych tabletek na dzień i przy założeniu, że każdy pacjent przyjmuje tylko jedną tabletkę o przedłużonym uwalnianiu lub 3 tabletki o natychmiastowym uwalnianiu na dobę, odsetek wykorzystania schematów o natychmiastowym uwalnianiu można określić na poziomie 6,6%, co jest zbliżone do oszacowań uwzględniających DDD.

Szczegóły na temat przedstawionych powyżej obliczeń zamieszczono w części 1. arkusza „Źródła danych” modelu dołączonego do opracowania.



W części 2B (ropinirol) i 2C (pirybedyl) arkusza „Ustawienia” modelu dołączonego do niniejszego opracowania Użytkownik ma możliwość zmiany wszystkich założeń dotyczących dawkowania opcjonalnych technologii.

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który pokrywa się z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Hitoff® (szczegóły w [41]).

Zarejestrowane wskazanie do stosowania wnioskowanej technologii obejmuje leczenie objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”) [61].

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [105].

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

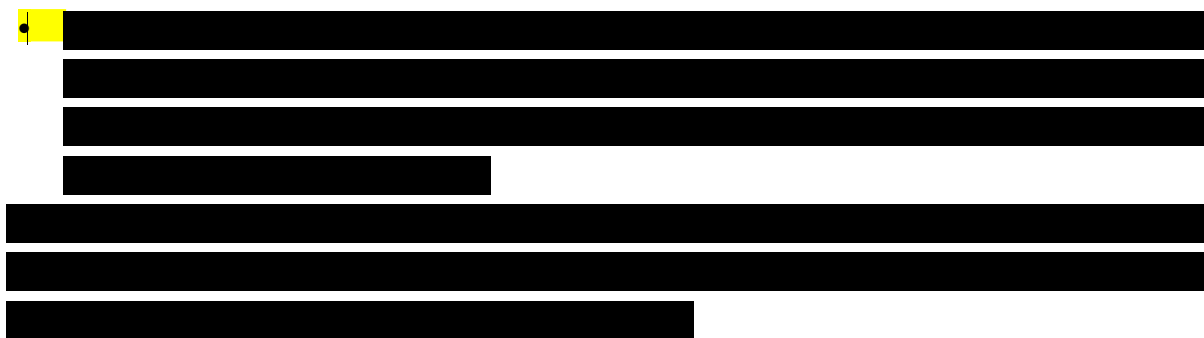
Porównywane technologie zawierają agonistów receptorów dopaminowych nowej generacji. Uważa się, że nie występują różnice pomiędzy porównywanymi technologiami w zakresie mechanizmu działania.

W ramach Analizy klinicznej ustalono, że nie są dostępne dowody jednoznacznie wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii (pramipeksol) nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi (pirybedyl, ropinirol) [42]. Niemniej jednak zwrócono uwagę na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących oceniane interwencje w dużej grupie pacjentów.

Przedstawione wnioski dotyczą przede wszystkim wyników adiustowanych porównań pośrednich lub badań bezpośrednich bez randomizacji, które wiążą się z niższą wiarygodnością wewnętrzną od wyników randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących agonistów receptorów dopaminowych.

Pomimo, iż w ramach Analizy klinicznej [42] wykazano porównywalny efekt kliniczny pramipeksolu i opcjonalnych technologii refundowanych,

[REDACTED]



Na podstawie przedstawionych informacji można sądzić, że zwiększenie grona dostępnych dla pacjenta agonistów receptorów dopaminowych stwarza możliwość korzystniejszego dla chorego dopasowania schematu terapeutycznego, które może przełożyć się na dodatkowy efekt terapeutyczny. Można więc przypuszczać, że u części pacjentów z analizowanej populacji może manifestować się dodatkowy efekt kliniczny wynikający z zastosowania pramipeksolu w miejsce aktualnie refundowanych agonistów receptorów dopaminowych.

Brakuje jednakże wiarygodnych informacji pozwalających ocenić u jakiego odsetka pacjentów z analizowanej populacji będą manifestować się w/w efekty kliniczne i danych pozwalających skorelować potencjalny dodatkowy efekt stosowania wnioskowanej technologii z punktami końcowymi mającymi istotny wpływ na wysokość kosztów opieki nad pacjentem z analizowanej populacji, długość życia tych pacjentów czy ich jakość życia.

Na podstawie przytoczonych aspektów w ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie uwzględniono efektów stosowania porównywanych interwencji – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów porównywanych technologii w okresie ich stosowania (por. rozdział 3.4.).

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [42].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [42].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

W opracowaniu wykorzystano model stworzony na potrzeby niniejszej oceny ekonomicznej.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

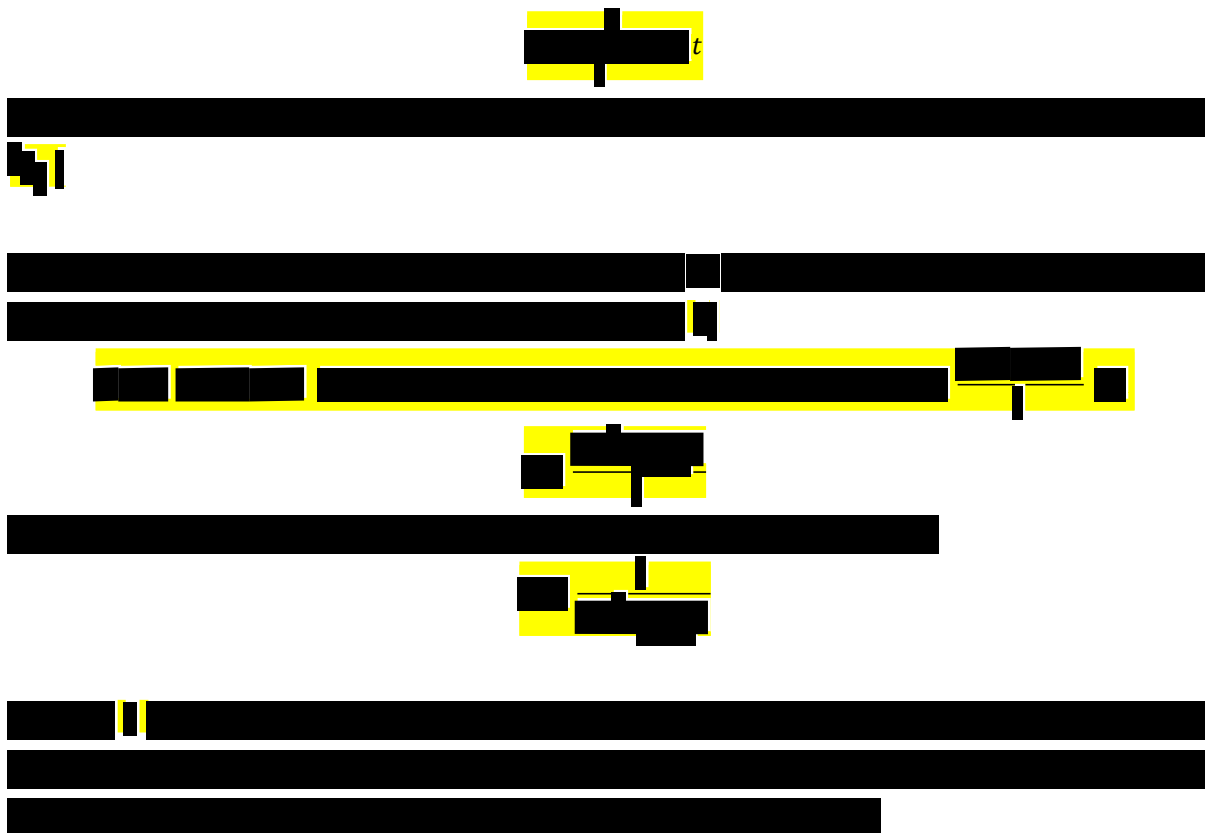
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż kategorie kosztów pośrednich leczenia symptomów choroby Parkinsona w warunkach polskich nie są możliwe do określenia. Należy jednakże zaznaczyć, że przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji wszystkie potencjalne kategorie kosztów pośrednich (absentyzm, prezenteizm, długotrwała nieobecność na rynku pracy, opieka nieformalna) nie będą kwalifikować się do kategorii kosztu różniącego porównywane schematy terapeutyczne. Tym samym należy uznać, że pominięcie perspektywy społecznej nie wiąże się z ryzykiem pominięcia jakichkolwiek aspektów, które mają znaczenie przy podejmowaniu decyzji w zakresie rozważanego problemu decyzyjnego. Co więcej, można

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



Ekstrapolację danych dotyczących przeżycia na terapii przeprowadzono z wykorzystaniem wyników poszczególnych badań dotyczących praktyki klinicznej [63], [64] oraz meta-analizy wyników grup pramipeksolu badań eksperymentalnych [67]-[79].

Wszystkie obliczenia zostały przedstawione w części 4. arkusza „Źródła danych” modelu dołączonego do opracowania.

Dane wejściowe meta-analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Dane wejściowe meta-analizy współczynnika dyskontynuacji leczenia pramipeksolem w warunkach eksperymentalnych.

Badanie	Okres leczenia (lata)	n	N	Uwagi
[67]	0,1916	14	109	liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania
[68]	0,2108	6	36	liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania
[69]	0,2108	4	34	liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania
[70]	0,2300	13	102	liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania

Badanie	Okres leczenia (lata)	n	N	Uwagi
[71]	0,2108	0	44	-
[72]	0,2300	0	10	-
[73]	0,2875	2	73	liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania
[74]	0,2300	20	144	liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania
[75]	0,6899	16	79	tylko z powodu działań niepożądanych
[76]	0,6133	30	181	liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania
[77]	0,6133	47	180	liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania
[78]	0,4408	30	201	liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania
[79]	0,6324	10	135	liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania w okresie 33 tygodni; grupa leków o natychmiastowym uwalnianiu

Wyniki wszystkich dostępnych źródeł danych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Ocena długości horyzontu czasowego analizy – podsumowanie.

Źródło	Okres leczenia (lata)	Komentarz	Warunki
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyniki badania obserwacyjnego [63] - grupa pramipeksolu	3,27*	59 pacjentów; 60% dyskontynuacja po 3. latach - dopasowano model wykładniczy i skalkulowano średni czas do dyskontynuacji	praktyka kliniczna
Wyniki badania obserwacyjnego [63] - grupa ropinirolu	4,21	45 pacjentów; 51% dyskontynuacja po 3. latach - dopasowano model wykładniczy i skalkulowano średni czas do dyskontynuacji	praktyka kliniczna
Wyniki badania [64]	4,84*	657 pacjentów; 23 pacjentów zrezygnowało z leczenia pramipeksolem - dopasowano model wykładniczy i skalkulowano średni czas do dyskontynuacji	praktyka kliniczna
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



Na uwagę zasługuje zbieżność otrzymanych informacji dotyczących średniego okresu stosowania agonistów receptorów dopaminowych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Mając na uwadze istotne różnice w metodach estymacji (modelowanie vs. opinia eksperta) różnica między okresem 3 do 5 lat a okresem 10 lat wydaje się mieścić w granicach błędu poszczególnych metod oszacowania.

Tym samym należy stwierdzić, że przy braku wiarygodnych informacji na temat średniej długości stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej w Polsce uwzględniono przybliżoną wartość, która z dużym prawdopodobieństwem powinna odpowiadać rzeczywistemu okresowi stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej (oceniając na podstawie zadowalającej zbieżności wyników przeprowadzonych obliczeń z wykorzystaniem różnorodnych informacji).

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji. Nie są dostępne źródła informacji bezpośrednio wskazujące, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie wiązało się z wyższymi efektami zdrowotnymi niż stosowanie opcjonalnych technologii (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Przeprowadzono analizę podstawową i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy podstawowej (rozdział 4.1.) przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów i konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt. 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w koszcie całkowitym pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt jest równy 0 (zgodnie z § 5 ust. 4 rozporządzenia [3]).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu, w rozdziale 4.2, przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie w/w punkty końcowe dostępne są w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszu „DSA”).

W ramach niniejszego opracowania nie przeprowadzono osobnego zestawienia punktów końcowych badań klinicznych dla porównywanych interwencji, gdyż byłoby to zduplikowanie wyników przedstawionych na poprzednim etapie Oceny Technologii Medycznej – Analizie klinicznej [42].

Na etapie Analizy klinicznej [42] nie zidentyfikowano randomizowanych badań wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad opcjonalną technologią refundowaną (ropinirol lub pirybedyl) i na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków [30].

Niemniej jednak mając na uwadze przyjętą technikę analityczną nie przeprowadzono szczegółowych oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Zakwalifikowano dwie opcjonalne technologie refundowane (por. rozdział 2.3. i informacje przedstawione w Analizie problemu decyzyjnego [41]) skutkiem czego należy stwierdzić, że technologia o niższym koszcie całkowitym, przy takich samych efektach klinicznych, będzie wiązać się z najniższym ilorazem kosztu stosowania i uzyskiwanych efektów klinicznych (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER) i nie jest konieczne przedstawienie oszacowań o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 1 i 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w celu identyfikacji opcjonalnej technologii refundowanej o najniższym CER.

Dodatkowo estymacja lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*) wymagana do kalkulacji CER wprowadzałaby dodatkowy parametr niepewny do niniejszej analizy ekonomicznej – wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie objawów choroby Parkinsona w bardzo zróżnicowanej populacji chorych. Określenie wagi użyteczności dla zróżnicowanej populacji chorych wymaga określenia struktury analizowanej populacji pacjentów, która nie jest dostatecznie scharakteryzowana w warunkach polskich.

Skutkiem powyższego kalkulacja QALY w ramach niniejszego opracowania wiązałaby się z wysoką niepewnością.

Mając na celu spełnienie wymagań stawianych analizom ekonomicznym przez Ministra Zdrowia [3], w analizie podstawowej przedstawiono zdyskontowane lata życia na terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji oraz przedstawiono kalkulację współczynników kosztów-efektywności (CER) jako iloraz kosztu całkowitego i liczby lat życia w trakcie stosowania porównywanych interwencji.

W analizowanym przypadku (takie same efekty kliniczne – we wszystkich porównywanych grupach pacjentów taka sama liczba lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość) cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak najniższa z cen zbytu netto, o których mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w rozważanym przypadku można zapisać jako:

$$CER_{wnioskowana\ technologia} = \min(CER_{opcjonalna\ technologia})$$

Czyli:

$$\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{wnioskowana\ technologia} = \min\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{opcjonalna\ technologia}$$

Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same (na co wskazują informacje przedstawione w rozdziale 2.5.), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$\text{Koszt całkowity}_{wnioskowana\ technologia} = \min(\text{Koszt całkowity}_{opcjonalna\ technologia})$$

Jest to warunek progowy dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Należy więc stwierdzić, że ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu Hitoff®, o których mowa w § 5 ust. 4 liczone wobec komparatora o najniższym koszcie całkowitym z danej perspektywy ekonomicznej są takie same jak ceny zbytu netto, o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Lub inaczej: najniższe z cen zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu Hitoff®, o których mowa w § 5 ust. 4 są takie same jak ceny zbytu netto, o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii lekowych.

Na uwagę zasługuje, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.8.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby mg analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, określono w oparciu o opublikowane dane oraz informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. badania kwestionariuszowego (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów klinicznych).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszej analizy oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 2.3., 3.7., 3.8.-3.10. i 12.1.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skrócie MS Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications, VBA*).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [42].

Z wysokim prawdopodobieństwem wyniki zdrowotne wnioskowanej technologii będą co najmniej takie same jak w przypadku opcjonalnych technologii refundowanych (por. rozdział 2.5.).

Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej opcjonalnych technologii refundowanych przedstawiono w przeglądzie [42].

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w ramach niniejszego opracowania nie przeprowadzono przeglądu opublikowanych źródeł informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.4.).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia objawowego idiopatycznej choroby Parkinsona z wykorzystaniem agonistów receptorów dopaminowych w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”), w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Hitoff® w leczeniu analizowanych pacjentów w odniesieniu do stosowania opcjonalnych technologii – terapii dostępnymi dla pacjentów z Polski agonistami receptorów dopaminowych, tj. ropinirolem i pirybedylem (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano kategorie kosztów, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie dostępnej literatury i opinii eksperta klinicznego uczestniczącego w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1.).

Dane kosztowe zebrano w okresie kwiecień – wrzesień 2015 roku (z datą odciążenia 14 września 2015 roku).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [46]-[49] (wrzesień 2015).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy 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.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 września 2015 roku [37].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów (na podstawie uwzględnionego dawkowania porównywanych leków lub informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych w ramach badania kwestionariuszowego) → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

Przy ocenie kosztu dodatkowej opieki nad pacjentami z analizowanej populacji (wszystkich świadczeń medycznych za wyjątkiem porównywanych schematów leczenia) uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego (por. informacje przedstawione w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Koszt dodatkowy” modelu decyzyjnego).

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z chorobą Parkinsona w warunkach polskich.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

W ramach oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania porównywanych technologii lekowych oraz

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



- koszt opieki wspomagającej/ dodatkowej opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji, uwzględniający także koszt rutynowych wizyt pacjenta w poradni związanych z preskrypcją analizowanych leków lub oceną ich skuteczności, koszt rehabilitacji, koszt dodatkowej farmakoterapii i zabiegów medycznych.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Wyceny jednostki rozliczeniowej świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej z zakresu neurologii oraz jednostki rozliczeniowej świadczeń z zakresu 05.2300.022.02 (rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/ oddziale dziennym) dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2015 roku [45]. W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej kwocie kontraktu na dany zakres świadczeń obejmujący analizowane świadczenia.

Dysponując w/w danymi określono średnią cenę jednostki rozliczeniowej ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa głównych świadczeniodawców, określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych świadczeń medycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Koszt jednostek rozliczeniowych świadczeń medycznych [45].

Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostki rozliczeniowej (NFZ)
Punkt w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS) – świadczenia w zakresie neurologii	8,99 PLN
Punkt w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN
Punkt za świadczenia z zakresu 05.2300.022.02 (rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/ oddziale dziennym)	1,04 PLN

Szczegóły dotyczące kalkulacji średniego kosztu jednostek rozliczeniowych świadczeń medycznych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w części 5. arkusza „Koszt dodatkowy” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Wycenę punktową uwzględnionych świadczeń medycznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa	Wartość punktowa	Koszt NFZ	Źródło
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5 pkt.	31,47 PLN	[46]
W02	5.30.00.0000002	W02 Świadczenie receptowe	1,0 pkt.	8,99 PLN	[46]
A03	5.51.01.0001003	Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/ stymulatora nerwu błędnego *	940,0 pkt.	48 880,00 PLN	[49]
A04	5.51.01.0001004	Wszczepienie/ wymiana stymulatora rdzenia kręgowego lub wymiana generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu *	625,0 pkt.	32 500,00 PLN	[49]
A35C	5.51.01.0001039	Choroby zwyrodnieniowe OUN	22,0 pkt.	1 144,00 PLN	[49]
A35D	5.51.01.0001040	Choroby zwyrodnieniowe OUN > 3 dni	62,0 pkt.	3 224,00 PLN	[49]
-	5.11.02.9000020	Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym - osobodzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym	70,0 pkt.	72,51 PLN	[48]

Średnie koszty jednostkowe leków innych niż porównywane (szczegółowo omówione w rozdziale 3.7.2.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [44].

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostkowy	
		Świadczeniobiorca	NFZ
Preparaty lewodopy	1 opakowanie 100 tabl.	3,55 PLN	53,60 PLN
Preparaty amantadyny – Viregyt-K, kaps., 100 mg	1 opakowanie	6,08 PLN	14,20 PLN
Preparaty amantadyny – Amantix 200 mg/500 ml	1 opakowanie	925,71 PLN	0,00 PLN
Preparaty witaminy D	1 tabl./kaps.	0,4014 PLN	0,0000 PLN
Preparaty selegiliny	1 opakowanie	6,28 PLN	14,72 PLN
Preparaty klozapiny	1 opakowanie	1,05 PLN	26,27 PLN
Preparaty kwetiapiny zawierające tabletki z 25 mg substancji czynnej	1 tabletki 25 mg	0,2474 PLN	0,0865 PLN
Preparaty riwastygminy - system transdermalny, plaster, 4,6 mg/24h	1 opakowanie	181,90 PLN	10,52 PLN
Preparaty riwastygminy - tabletki, kapsułki	1 mg	0,2106 PLN	0,0805 PLN

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli powyżej), przedstawiono w części 4. arkusza „Koszt dodatkowy” modelu decyzyjnego.

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków refundowanych uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-grudzień 2014 roku [43]. Uwzględnione informacje przedstawione po 3 korektach Departamentu Gospodarki Lekami NFZ [43]. Pominięto tym samym wykorzystanie danych dotyczących refundacji leków w 2015 roku [103], gdyż tylko informacje roczne podlegają weryfikacji przez NFZ i dostępne dane dotyczące okresu styczeń – maj 2015 roku mogą zawierać błędy.

Na uwagę zasługuje fakt, iż rynek wszystkich leków uwzględnionych w opracowaniu jest stosunkowo stabilny, co sprawia, że w/w aspekt nie ma istotnego wpływu na wyniki niniejszej analizy.

3.7.2. KOSZT PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.7.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ

W opracowaniu uwzględniono sugerowane przez Zamawiającego ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Hitoff® (tabela poniżej).

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

W opracowaniu uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Hitoff® ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”, w istniejącej grupie limitowej 170.0. [REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Użytkownik ma możliwość zmiany cen zbytu netto oraz kształtu rynku sprzedaży preparatów pramipeksolu (poprzez zmianę oczekiwanej liczby opakowań poszczególnych leków Hitoff®, które będą sprzedane w przypadku refundacji) z poziomu arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (część 3A arkusza).

3.7.2.2. KOSZT OPCJONALNYCH TECHNOLOGII

W opracowaniu uwzględniono średni ważony koszt jednostkowy opcjonalnych technologii refundowanych określony z wykorzystaniem preparatów aktualnie refundowanych [37] i ich wykorzystania w 2014 roku [43].

Tabela 13. Koszt jednostkowy (DDD) opcjonalnych technologii refundowanych.

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Ropinirol - natychmiastowe uwalnianie	2,7267 PLN	2,0181 PLN
Ropinirol - przedłużone uwalnianie	2,7146 PLN	1,6324 PLN
Pirybedyl	2,7173 PLN	1,1640 PLN

Użytkownik ma możliwość zmiany w/w kosztów z poziomu arkusza „Ustawienia” (część 3B) modelu dołączonego do opracowania.

3.7.3. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI NAD PACJENTEM Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Nie są dostępne opublikowane informacje na temat kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji.

Mając powyższe na uwadze, przeprowadzono estymację dodatkowego kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji na podstawie informacji uzyskanych od eksperta klinicznego w ramach badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.).

Eksperta poproszono o wskazanie świadczeń medycznych rozliczanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Szczegółowe informacje na temat zidentyfikowanych zasobów i poczynionych założeń przy kalkulacji średniego kosztu dodatkowej opieki zamieszczono w tabeli poniżej.

Szczegóły znajdują się w [56] i arkuszu „Koszt dodatkowy” modelu decyzyjnego.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



Przedstawiony powyżej koszt, z uwagi na zakładany brak różnic w efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami, został przypisany pacjentom poddawanych terapii z wykorzystaniem każdej z porównywanych technologii lekowych.

Uwzględniona kategoria kosztu nie będzie miała wpływu na wnioskowanie, co zostało sprawdzone w ramach analizy wrażliwości (scenariusz AW8 zakładający pominięcie kosztu dodatkowej opieki medycznej).

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych (lat życia „na terapii”) przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio 5,0% i 3,5% [1], [3].

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

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

co odzwierciedla wytyczne AOTMiT [1].

Każdego roku horyzontu czasowego analizy punkty końcowe modelu ekonomicznego korygowano w oparciu o czynnik:

$$\frac{1}{(1 + s)^{t-1}}$$

gdzie s to roczna stopa dyskontowa, a t to czas (w latach), jaki upłynął od punktu początkowego analizy.

Wskazana formuła określa przyjęcie dyskontowania przyszłych kosztów do 1. roku okresu obserwacji w modelu (brak dyskontowania w pierwszym roku analizy minimalizacji kosztów).

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości mającą na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu i sprawdzenie, czy wyniki modelu są wrażliwe na różnice w wartości poszczególnych parametrów.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie zakresu minimum - maksimum lub 95% przedziału ufności (CI).

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	Wartość parametru	Opis
AW1	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów odpowiednio:	0% i 0%	Por. rozdział 3.8.
AW2		5% i 5%	
AW3		5% i 0%	
AW4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW8	Pominięcie kosztu dodatkowej opieki medycznej		Por. rozdział 3.7.3.
AW9	Scenariusze wysokości średniej dawki podtrzymującej porównywanych technologii lekowych	A1 - B1 - C1	Por. rozdziały 2.2. i 2.3.
AW10		A1 - B2 - C2	
AW11		A1 - B3 - C3	
AW12		A1 - B4 - C1	
AW13		A1 - B5 - C1	
AW14		A1 - B6 - C1	
AW15		A2 - B1 - C1	
AW16		A2 - B2 - C2	
AW17		A2 - B3 - C3	
AW18		A2 - B4 - C1	
AW19		A2 - B5 - C1	
AW20		A2 - B6 - C1	
AW21		A3 - B1 - C1	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



Nr	Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	Wartość parametru	Opis
AW22		A3 - B2 - C2	
AW23		A3 - B3 - C3	
AW24		A3 - B4 - C1	
AW25		A3 - B5 - C1	
AW26		A3 - B6 - C1	
AW27		A4 - B1 - C1	
AW28		A4 - B2 - C2	
AW29		A4 - B3 - C3	
AW30		A4 - B4 - C1	
AW31		A4 - B5 - C1	
AW32		A4 - B6 - C1	
AW33		A5 - B1 - C1	
AW34		A5 - B2 - C2	
AW35		A5 - B3 - C3	
AW36		A5 - B4 - C1	
AW37		A5 - B5 - C1	
AW38		A5 - B6 - C1	
AW39		A6 - B1 - C1	
AW40		A6 - B2 - C2	
AW41		A6 - B3 - C3	
AW42		A6 - B4 - C1	
AW43		A6 - B5 - C1	
AW44		A6 - B6 - C1	

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „DSA” (dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie).

3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO

Przyjęto pewne założenia umożliwiające przeprowadzenie analizy w sytuacji braku innych danych lub w przypadku, gdy ograniczenia dostępnych danych istotnie wpływały na zakres i elastyczność modelowanego przebiegu choroby.

Do najważniejszych założeń analizy zaliczono (szczegóły na temat każdego założenia zostały przedstawione w rozdziałach: 2.2.-2.5., 3.5.-3.7.):

- brak różnic w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji;
- średnią dawkę dobową ustalono na poziomie DDD we wszystkich grupach;
- horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie średniej oczekiwanej długości stosowania porównywanych interwencji w ramach praktyki klinicznej;
- wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania został ustalony na takim samym poziomie dla wszystkich technologii lekowych;

-
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła danych oraz opinie eksperta w przypadku braku opublikowanych źródeł informacji w danym zakresie.

Wykaz parametrów analizy podstawowej został przedstawiony w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



Model decyzyjny został dołączony do niniejszego opracowania. Model umożliwia modyfikację podstawowych założeń i danych wejściowych analizy ekonomicznej w arkuszu „Ustawienia”. Użytkownik może wprowadzać własne wartości do zdefiniowanych w modelu komórek niezależnie od tego czy znajduje się w nich formuła czy stała wartość.

Model w czasie rzeczywistym (po zmianie założeń/danych wejściowych ulega automatycznemu aktualizowaniu, tj. wyświetla wyniki w arkuszu „Wyniki AE” z uwzględnieniem zmian).

Po zmianie jakichkolwiek ustawień modelu w celu aktualizacji wyników analizy wrażliwości (arkusz „DSA”) należy uruchomić odpowiednie makro przyciskiem „PRZEPROWADŹ ANALIZĘ WRAŻLIWOŚCI” (model nie zawiera modułu automatycznie aktualizującego wyniki analizy wrażliwości).

Przyciski w górnym prawym rogu każdego arkusza umożliwiają nawigację po modelu (przycisk „Przejdź do”) lub powrót do ustawień początkowych modelu (przycisk „Resetuj ustawienia”).

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

The table is almost entirely redacted with black boxes. Only a few cells are visible, showing numerical values. The table structure appears to have multiple columns and rows, with some cells containing numbers like 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia „na terapii”, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 (takich samych jak cen zgodnych z ust. 6 pkt. 3) rozporządzenia [3] przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

Podstawowe wnioski z przeprowadzonych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości zamieszczono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)



5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Analizę przeprowadzono przy braku informacji umożliwiającej ilościową estymację różnic w efektach zdrowotnych stosowania porównywanych technologii lekowych – por. rozdziały: 2.5. i 3.6. niniejszego opracowania.

Do najważniejszych ograniczeń analizy należy zaliczyć dostępność informacji na temat kosztów opieki, dobowej dawki agonistów receptorów dopaminowych i średniej długości ich stosowania w warunkach polskich. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń (por. rozdziały: 2.2.- 2.5., 3.5.- 3.7.). Dostępne dane poddano walidacji w ramach badania kwestionariuszowego. W przypadku braku opublikowanych informacji uwzględniono opinie ekspertów klinicznych.

Wszystkie pozostałe założenia przedstawione w rozdziale 3.10. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonej analizy.

Niemniej jednak przeprowadzona analiza świadczy o zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki obliczeń; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

6.2. OCENA KONWERGENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; uwzględniono bazy danych NHS EED i HTA, przy czym baza NHS EED nie jest już aktualizowana od 1 stycznia 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), *ISPOR Scientific Presentations Database* oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia,
- *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) stosowania pramipeksolu w leczeniu objawowym choroby Parkinsona,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).



- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji,
- badanie ekonomiczne dostępne tylko pod postacią streszczenia konferencyjnego (brak możliwości wiarygodnej oceny metod analizy ekonomicznej);
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej, w tym badania obserwacyjne mające na celu porównanie kosztów stosowania uwzględnionych w opracowaniu interwencji przy braku adiustacji wyników kosztowych badania w odniesieniu do czynników zakłócających (np. istotne różnice w charakterystykach pacjentów stosujących porównywane interwencje czy potencjalne różnice w efektach zdrowotnych zastosowania analizowanych interwencji nieoceniane w badaniu).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [53]. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie pełnego, pierwotnego filtru NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [52] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP; baza aktualizowana do końca 2014 roku) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności technologii medycznych.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej.

Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 19. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmaco-economic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1-11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”) .



Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 20. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 13.09.2015).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 1.1.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja – substancje czynne CRD, PubMed, EMBASE: <i>pramipexole OR pramipexol</i>	33	1 182	5 728
#2	Wskazanie CRD, PubMed: <i>parkinson OR parkinson's OR parkinsons OR parkinsonism OR "paralysis agitans" OR "parkinson dementia complex"</i>	431	99 370	154 278

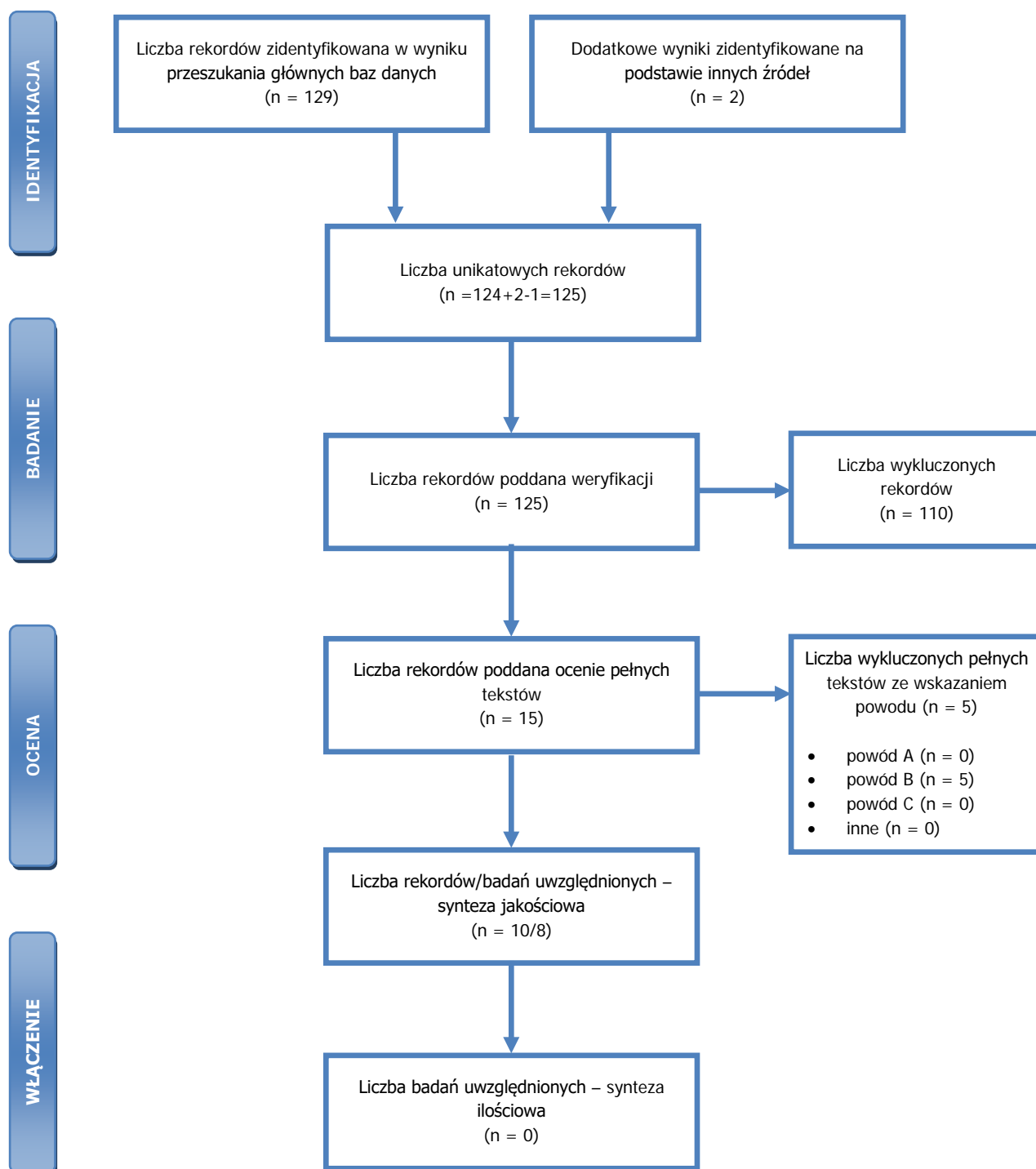
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 1.1.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	EMBASE: <i>parkinson OR parkinsons OR parkinsonism OR "paralysis agltans" OR "parkinson dementia complex"</i>			
#3	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: (((((((((((((((budget*[t1ab] OR value for money[t1ab] OR ((expenditure*[t1ab] NOT energy[t1ab]))) OR (((economic*[t1ab] OR cost[t1ab] OR costs[t1ab] OR costly[t1ab] OR costing[t1ab] OR price[t1ab] OR prices[t1ab] OR pricing[t1ab] OR pharmaco-economic*[t1ab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[t1ab] OR oxygen cost[t1ab]))) OR metabolic cost[t1ab] OR ((energy expenditure[t1ab] OR oxygen expenditure[t1ab])))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: <i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmaco-economics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i></p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje uproszczony filtr NHS EED)	591 224	793 843
#4	<p>Podsumowanie CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2 AND #3</p> <p>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE):</p>	6	21	102

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”) .



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 1.1.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	#1 AND #2 AND #3 AND [embase]/!m NOT [medline]/!m			
Suma rekordów		6 + 21 + 102 = 129		
Liczba unikatowych rekordów:		6 + (21 - 4) + (102 - 1) = 124		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		6 + 17 + 102 = 124		
Dodatkowe źródła informacji*:		2 (1 duplikat z bazą CRD)		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		6 + 6 + 2 + 1 = 15		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	Sumarycznie (rekord mógł być wykluczony z kilku powodów):	0 + 4 + 1 + 0 = 5		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	0 + 0 + 0 + 0 = 0		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	0 + 4 + 1 + 0 = 5		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	0 + 0 + 0 + 0 = 0		
	• inne (streszczenie konferencyjne/plakat/streszczenie HTA/ocena HTA):	0 + 0 + 0 + 0 = 0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		6 + 2 + 1 + 1 = 10 rekordów (8 odrębnych badań) [92]-[102] – pozycje [93], [94] i [98] opisują jedno badanie przy zmienionych danych wejściowych		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażenia dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD) – pojedyncze słowa kluczowe z wyrażenia #1.



Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”) .



W ramach przeglądu zidentyfikowano 125 unikatowych rekordów. Po weryfikacji na podstawie streszczeń do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 15 rekordów. W ramach oceny pełnych tekstów odrzucono 5 pozycji, ze względu na nieprawidłowy typ badania (100% rekordów wykluczono z tego powodu).

Do przeglądu włączono 10 pozycji bibliograficznych [92]-[101]: 5 opisujących pełno tekstowe badania pierwotne [92]-[96], [98] (pozycje [93], [94] i [98] opisują jedno badanie przy zmienionych danych wejściowych), 2 pozycje dotyczące oceny technologii medycznej [100]-[101] oraz jedno opracowanie wtórne przedstawiające ograniczenia analiz ekonomicznych dotyczących interwencji stosowanych w leczeniu objawowym choroby Parkinsona [97].

Informacje na temat metod, wyników i wniosków opublikowanych analiz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Opublikowane badania ekonomiczne.

Badanie	Metody	Wyniki i wnioski
Hoerger TJ i wsp., 1998 [92]	<p><u>Konflikt interesów</u>: kilku autorów z firm farmaceutycznych, badanie finansowane przez firmy farmaceutyczne (Pharmacia & Upjohn Inc., Boehringer Ingelheim GmbH)</p> <p><u>Typ badania</u>: modelowanie na podstawie opublikowanych i nieopublikowanych danych</p> <p><u>Wskaźanie</u>: wczesna i zaawansowana postać choroby Parkinsona</p> <p><u>Technika analityczna</u>: analiza kosztów-użyteczności</p> <p><u>Horyzont czasowy</u>: do zgonu (?)</p> <p><u>Stopa dyskontowa – koszty</u>: 3% (?)</p> <p><u>Stopa dyskontowa – efekty zdrowotne</u>: 3%</p> <p><u>Interwencje</u>: pramipeksol, inne interwencje (bez pramipeksolu; głównie lewodopa)</p> <p><u>Warunki</u>: Stany Zjednoczone</p> <p><u>Perspektywa</u>: społeczna</p>	<p><u>Wyniki</u>: QALYG: 0,295 (wczesna) i 0,333 (zaawansowana ch. Parkinsona) ICUR: 34 423 (wczesna) i 31 528 (zaawansowana ch. Parkinsona) USD/QALY</p> <p><u>Wnioski</u>: Stosowanie pramipeksolu jest opłacalne, z ICUR na co najmniej takim samym poziomie jak w przypadku innych akceptowalnych terapii.</p>
Noyes K i wsp., 2004 – 2007 [93], [94], [98]	<p><u>Konflikt interesów</u>: RCT finansowane przez Pharmacia, Corp. i Boehringer Ingelheim Pharma; analiza ekonomiczna finansowana z grantu akademickiego</p> <p><u>Typ badania</u>: analiza ekonomiczna przeprowadzona równolegle do randomizowanego badania klinicznego uwzględniającego 301 pacjentów</p> <p><u>Wskaźanie/populacja</u>: pacjenci z chorobą Parkinsona trwającą co najmniej 7 lat (stopnie Hoehn-Yahr I, II, lub III), w wieku co najmniej 30 lat, którzy wymagają leczenia agonistami dopaminy (wczesna postać choroby Parkinsona)</p> <p><u>Technika analityczna</u>: analiza kosztów-użyteczności</p> <p><u>Horyzont czasowy</u>: 2 lub 4 lata</p> <p><u>Stopa dyskontowa – koszty</u>: 3% tylko dla horyzontu 4 lat</p> <p><u>Stopa dyskontowa – efekty zdrowotne</u>: 3%</p> <p><u>Interwencje</u>: pramipeksol, lewodopa</p> <p><u>Warunki</u>: Stany Zjednoczone</p> <p><u>Perspektywa</u>: społeczna</p>	<p><u>Wyniki</u>: QALYG (pramipeksol vs. lewodopa): - po 2 latach: 0,020 (SE=0,0347); - po 4 latach: 0,155 (SE=0,121) dla wag użyteczności z GB i 0,062 (SE= 0,086) dla wag użyteczności z US Wszystkie wyniki nieistotnie statystycznie (przedziały dla różnicy w QALY zawierają 0) ICUR (pramipeksol vs. lewodopa): - po 2 latach: 106 900 USD/QALYG; - po 4 latach: 42 989 USD/QALY dla wag użyteczności z GB i 108 498 USD/QALYG dla wag użyteczności z US</p> <p><u>Wnioski</u>: Stosowanie pramipeksolu nie jest opłacalne; istotny wpływ wag użyteczności (norm EQ-5D wykorzystanych do kalkulacji wag użyteczności) na wnioski</p>
Haycox A i wsp., 2009 [95]	<p><u>Konflikt interesów</u>: badanie finansowane przez H. Lundbeck A/S</p> <p><u>Typ badania</u>: modelowanie na podstawie opublikowanych i nieopublikowanych danych</p> <p><u>Wskaźanie/populacja</u>: wczesna postać choroby Parkinsona (monoterapia bez lewodopy)</p> <p><u>Technika analityczna</u>: analiza kosztów-efektywności, w tym analiza kosztów-użyteczności</p> <p><u>Horyzont czasowy</u>: 5 lat</p> <p><u>Stopa dyskontowa – koszty</u>: 6%</p> <p><u>Stopa dyskontowa – efekty zdrowotne</u>: 1,5%</p> <p><u>Interwencje</u>: pramipeksol, rasagilina</p> <p><u>Warunki</u>: Wielka Brytania</p> <p><u>Perspektywa</u>: płatnik za świadczenia medyczne</p>	<p><u>Wyniki</u>: QALYG (rasagilina vs. pramipeksole): 0,19 (95% CI 0,13 – 0,25) ICUR: rasagilina dominuje (tańsza o 18% i przedłużająca QALY o 5%)</p> <p><u>Wnioski</u>: rasagilina zdominowała pramipeksol</p>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”) .



Badanie	Metody	Wyniki i wnioski
Farkouh RA i wsp., 2012 [96]	<p><u>Konflikt interesów</u>: brak danych <u>Typ badania</u>: modelowanie <u>Wskazanie</u>: wczesna postać choroby Parkinsona (monoterapia l rzutu, bez lewodopa) <u>Technika analityczna</u>: analiza kosztów-efektywności, w tym analiza kosztów-żyteczności <u>Horyzont czasowy</u>: 5 lat <u>Stopa dyskontowa – koszty</u>: 3% <u>Stopa dyskontowa – efekty zdrowotne</u>: 3% <u>Interwencje</u>: rasagilina, pramipeksol, ropinirol o natychmiastowym uwalnianiu (ropinirol), ropinirol o przedłużonym uwalnianiu (ropinirol XL), lewodopa (przeprowadzono tylko porównania z rasagiliną) <u>Warunki</u>: Stany Zjednoczone <u>Perspektywa</u>: płatnik za świadczenia medyczne (?)</p>	<p><u>Wyniki</u>: QALYG* (rasagilina vs. pramipeksol): 0,11 ICUR - dominacja <u>Wnioski</u>: rasagilina stanowi optymalny wybór , dominuje nad pramipeksolem</p>
Eggert KM i wsp., 2008 [97]	<p>Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących interwencji stosowanych we wczesnej chorobie Parkinsona; data przeszukania: lipiec 2007 roku</p>	<p>Odnaleziono 3 badania dotyczące pramipeksolu (wszystkie włączone do niniejszego przeglądu i dotyczące wczesnej choroby Parkinsona); podjęto próbę identyfikacji optymalnych interwencji w chorobie Parkinsona jednak nie jest ona możliwa ze względu na bardzo zróżnicowaną metodykę badań ekonomicznych dla poszczególnych interwencji.</p>
Pizarro Castellanos M i wsp., 2013 [99]	<p><u>Konflikt interesów</u>: badanie zainicjowane i finansowane przez TEVA Pharmaceuticals <u>Typ badania</u>: modelowanie <u>Wskazanie</u>: wczesna choroba Parkinsona <u>Technika analityczna</u>: analiza kosztów-efektywności, w tym analiza kosztów-żyteczności <u>Horyzont czasowy</u>: 5 lat <u>Stopa dyskontowa – koszty</u>: 5% <u>Stopa dyskontowa – efekty zdrowotne</u>: 5% <u>Interwencje</u>: pramipeksol, rasagilina <u>Warunki</u>: Meksyk <u>Perspektywa</u>: płatnik za świadczenia medyczne</p>	<p><u>Wyniki</u>: QALYG (rasagilina vs. pramipeksol): 0,20 ICUR: 33 400 USD/QALY <u>Wnioski</u>: rasagilina optymalna pod względem opłacalności (ICUR niższy od PKB na osobę w Meksyku)</p>
AWMSG, 2010 [100]	<p><u>Konflikt interesów</u>: ocena modelu producenta leku <u>Typ badania</u>: streszczenie i ocena Analizy ekonomicznej <u>Wskazanie</u>: idiopatyczna choroba Parkinsona, z lub bez lewodopy <u>Technika analityczna</u>: zestawienie kosztów z sugestią dotyczącą wyższej adherencji do stosowania postaci o przedłużonym uwalnianiu i wynikającej z niej wyższej skuteczności <u>Horyzont czasowy</u>: nie dotyczy <u>Stopa dyskontowa – koszty</u>: nie dotyczy</p>	<p><u>Wyniki</u>: taki sam koszt jednostkowy porównywanych interwencji <u>Wnioski</u>: brak możliwości wykazania różnic w skuteczności pomiędzy pramipeksolem podawanym pod różną postacią; taki sam koszt jednostkowy obydwu preparatów</p>

Badanie	Metody	Wyniki i wnioski
	<u>Stopa dyskontowa – efekty zdrowotne:</u> nie dotyczy <u>Interwencje:</u> pramipeksol o przedłużonym uwalnianiu, pramipeksol o natychmiastowym uwalnianiu <u>Warunki:</u> Walia <u>Perspektywa:</u> płatnika za świadczenia medyczne	
PBAC, 2009 [101]	<u>Konflikt interesów:</u> ocena modelu producenta leku <u>Typ badania:</u> streszczenie i ocena Analizy ekonomicznej <u>Wskazanie:</u> monoterapia idiopatycznej choroby Parkinsona wśród pacjentów z upośledzeniem motorycznym, bez zaburzeń poznawczych <u>Technika analityczna:</u> analiza minimalizacji kosztów przy uwzględnieniu dawek komparatorów zapewniających takie same efekty kliniczne <u>Horyzont czasowy:</u> nie dotyczy <u>Stopa dyskontowa – koszty:</u> nie dotyczy <u>Stopa dyskontowa – efekty zdrowotne:</u> nie dotyczy <u>Interwencje:</u> pramipeksol, kabergolina <u>Warunki:</u> Australia <u>Perspektywa:</u> płatnika za świadczenia medyczne	<u>Wyniki:</u> Dawki zapewniające takie same efekty kliniczne: 2,77 mg/d pramipeksol, 2,90 mg/d kabergolina <u>Wnioski:</u> pramipeksol tańszy (?)

Akronimy: QALY lata życia skorygowane o jakość; QALYG różnica w QALY; ICUR inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; symbolem (?) oznaczono zagadnienia nie wskazane bezpośrednio w tekście badania; * część danych zaadaptowano z oceny CRD: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=22012025548&UserID=0#.VVxicvkrLs0> (maj 2015)

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).



Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych odpowiadających rozważanemu problemowi decyzyjnemu i z tego powodu nie przeprowadzono szczegółowej walidacji konwergencji wyników niniejszej analizy ekonomicznej.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Część informacji wykorzystanych w niniejszym opracowaniu (np. długość horyzontu czasowego, średnia dawka dobową) została określona na podstawie wyników opublikowanych badań przekrojowych lub obserwacyjnych z innych krajów (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 2.2. i 3.3.).

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”) [41].

Oceniono adekwatność ceny i proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje uzyskane od eksperta klinicznego.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3., 5. i 12.1.



[Redacted text block]

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Hitoff® została przedstawiona w tabeli poniżej.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”) .



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (dostęp: 14 września 2015).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: *Prognozowanie ekonomiczne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making*, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off“).



- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2015 poz. 345.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; *Dz.U.* 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. *Dz. U.* z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154, 879, 983, 1290, 1623, 1646, 1650, z 2014 r. poz. 24, 295, 496, 567, 619, 773, 1004, 1136, 1138, 1146, 1175, 1188, 1491, 1831 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. *Dz. U.* Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 14 września 2015).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. M.P. 2014 nr 0 poz. 1043. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html>.

- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: 14 września 2015).
- [39] Baza produktów leczniczych firmy PHARMINDEX. Dostęp z portalu www.bartoszmowi.pl, „Indeksu preparatów” (ostatnia aktualizacja: 14 września 2015).
- [40] Katalog produktów leczniczych OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szczegoly/8090303> (ostatnia aktualizacja: 14 września 2015).
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, wrzesień 2015 roku.
- [42] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2015 roku.
- [43] Komunikat DGL z 26.03.2015 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r. wraz z korektami wprowadzonymi komunikatami DGL z dnia: 17.04.2015, 23.04.2015 i 21.07.2015; www.nfz.gov.pl.
- [44] Komunikat DGL z 07.07.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.; www.nfz.gov.pl.
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2015 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (wrzesień 2015).
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [47] Katalog Jednorodnych Grup Pacjentów w stacjonarnej rehabilitacji leczniczej. Załącznik nr 1r do zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [48] Katalog zakresów świadczeń. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 90/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1n do zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 16 grudnia 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [49] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ. www.nfz.gov.pl
- [50] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. Dz.U. 2014 nr 0 poz. 1220.
- [51] GUS. Trwanie życia w 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2014-r-2,9.html>.
- [52] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [53] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [54] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [55] GUS. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2014 r. <http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/12/1/ludnosc.pdf>
- [56] Ankieta uzupełniona przez eksperta klinicznego uczestniczącego w badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. Kwiecień 2015 roku. *Data on file*.
- [57] NFZ. Statystyka JGP w 2014. Grupa A35C i A35D. <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/> (dostęp: 14 września 2015 r.).
- [58] Charakterystyka produktu leczniczego Aripilo, tabletki o natychmiastowym uwalnianiu http://leki.urpl.gov.pl/files/Aripilo_tablpowl_025mg.pdf (dostęp 14 września 2015).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off“).



- [59] Charakterystyka produktu leczniczego Aripilo SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu http://leki.urpl.gov.pl/files/10_AropiloSR_tabl_przedl_uwal.pdf (dostęp 14 września 2015).
- [60] Charakterystyka produktu leczniczego Pronoran http://leki.urpl.gov.pl/files/Pronoran_tablpowl_50mg.pdf (dostęp 14 września 2015).
- [61] Charakterystyka produktu leczniczego Hitoff. Materiał przekazany przez Zamawiającego.
- [62] Thomas A, Bonanni L, Di Iorio A, i wsp. End-of-dose deterioration in non ergolinic dopamine agonist monotherapy of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006 Dec;253(12):1633-9
- [63] Arbouw ME, Movig KL, Guchelaar HJ, i wsp. Discontinuation of ropinirole and pramipexole in patients with Parkinson's disease: clinical practice versus clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Oct;64(10):1021-6
- [64] Reichmann H, Brecht MH, Köster J, i wsp. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2003;17(13):965-73.
- [65] Ziegler M, Castro-Caldas A, Del Signore S, Rascol O. Efficacy of piribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2003 Apr;18(4):418-25.
- [66] Castro-Caldas A, Delwaide P, Jost W, i wsp. The Parkinson-Control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing piribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006 Apr;21(4):500-9.
- [67] Parkinson Study Group. Pramipexole in levodopa-treated Parkinson disease patients of African, Asian, and Hispanic heritage. *Clin Neuropharmacol.* 2007 Mar-Apr;30(2):72-85.
- [68] Wermuth L. A double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center study of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 1998 May;5(3):235-242.
- [69] Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomized, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 436–41.
- [70] Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1149–56.
- [71] Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomized, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 713–20.
- [72] Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, i wsp. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. *Mov Disord.* 2003 Nov;18(11):1324-31.
- [73] Wong KS, Lu CS, Shan DE, i wsp. Efficacy, safety and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2003; 216: 81–7.
- [74] Barone P, Poewe W, Albrecht S, i wsp. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010 Jun;9(6):573-80.
- [75] Guttman M, and the International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 1060–5.
- [76] Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1997; 49: 162–8.
- [77] Möller JC, Oertel WH, Köster J, i wsp. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord* 2005;20 (5):602–610.
- [78] Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:513–520.

- [79] Schapira AH, Barone P, Hauser RA, i wsp. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2011 Aug 23;77(8):767-74.
- [80] Komunikat DGL NFZ z 15.3.2012 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [81] Komunikat DGL NFZ z 18.07.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [82] Załącznik IV.13.1_3. Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r.
- [83] Załącznik IV.13.1. Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r.
- [84] Załącznik IV.13.1_3. Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r.
- [85] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Choroba Parkinsona – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Warszawa 2014. <http://instytuty.lazarski.pl/izwoz/wydawnictwa/raport-nt-choroby-parkinsona/>
- [86] Hechtner MC, Vogt T, Zöllner Y, Schröder S, Sauer JB, Binder H, Singer S, Mikolajczyk R. Quality of life in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesias in five European countries. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Sep;20(9):969-74. doi: 10.1016/j.parkreidis.2014.06.001.
- [87] Sławek J. Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; 4 (3): 119–124. <http://www.neuroedu.pl/index.php/content/download/1796/26894/file/P%C3%B3%C5%BAne%20powik%C5%82ania%20ruchowe%20w%20chorobie%20Parkinsona.pdf>
- [88] Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001 May;16(3):448-58.
- [89] dr hab. med. Anna Krygowska-Wajs. CHOROBA PARKINSONA - INFORMACJE OGÓLNE. http://www.parkinson.krakow.pl/wysiwyg/files/Anna_Krygowska_Wajs_Choroba_Parkinsona_informacje_og_lne.pdf
- [90] Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-14/2012. Data ukończenia: 9 sierpnia 2012 r. www.aotm.gov.pl
- [91] Zach M, Friedman A, Sławek J, Derejko M. Quality of life in Polish patients with long-lasting Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004 Jun;19(6):667-72.
- [92] Hoerger T J, Bala M V, Rowland C, Greer M, Chrischilles E A, Holloway R G. Cost effectiveness of pramipexole in Parkinson's disease in the US. *PharmacoEconomics* 1998; 14(5): 541-557.
- [93] Noyes K, Dick A W, Holloway R G, The Parkinson Study Group. Pramipexole and levodopa in early Parkinson's disease: dynamic changes in cost-effectiveness. *PharmacoEconomics* 2005; 23(12): 1257-1270
- [94] Noyes K, Dick A W, Holloway R G, Parkinson Study Group. Pramipexole v. levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized clinical-economic trial *Medical Decision Making* 2004; 24: 472-485
- [95] Haycox A, Armand C, Murteira S, Cochran J, Francois C. Cost effectiveness of rasagiline and pramipexole as treatment strategies in early Parkinson's disease in the UK setting: an economic Markov model evaluation. *Drugs and Aging* 2009; 26(9): 791-801
- [96] Farkouh RA, Wilson MR, Tarrants ML, Castelli-Haley J, Armand C. Cost-effectiveness of rasagiline compared with first-line early Parkinson disease therapies. *American Journal of Pharmacy Benefits* 2012; 4(3): 99-107.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”) .



- http://www.ajmc.com/journals/ajpb/2012/AJPB_MayJun2012/Cost-Effectiveness-of-Rasagiline-Compared-With-First-Line-Early-Parkinson-Disease-Therapies
- [97] Eggert KM, Reese JP, Oertel WH, Dodel R. Cost effectiveness of pharmacotherapies in early Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2008;22(10):841-60.
- [98] Noyes K, Dick AW, Holloway RG. The implications of using US-specific EQ-5D preference weights for cost-effectiveness evaluation. *Med Decis Making*. 2007 May-Jun;27(3):327-34.
- [99] Pizarro Castellanos M., Rizzoli Cordoba A., Salmerón Gómez G., Cervantes Castillo M.A., Soto Molina H. Economic evaluation of the use of rasagiline in early Parkinson's disease from the perspective of the Mexican Institute of Social Security. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2013 14:6 (321-327). <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2013/rmn136d.pdf>
- [100] <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=File%2F437>
- [101] http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/Pramipexole_SIFROL_Boehringer_Ingelheim_PBAC_PSD_7-3_2009-07_FINAL.pdf
- [102] http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pramipexole_Mirapexin_Abbreviated_FINAL_Oct_2009_for_website.pdf
- [103] Komunikat DGL z 24-08-2015. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do maja 2015 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html>.
- [104] Pérez-Pérez J, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, i wsp. Head-to-Head Comparison of the Neuropsychiatric Effect of Dopamine Agonists in Parkinson's Disease: A Prospective, Cross-Sectional Study in Non-demented Patients. *Drugs Aging*. 2015 May;32(5):401-7.
- [105] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2015 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do istniejącej (170.0) lub nowej, osobnej grupy limitowej... 12	12
Tabela 2. Informacje na temat wnioskowanej technologii – prezentacje produktu Hitoff® i zakres ich wykorzystania. 13	13
Tabela 3. Podstawowe informacje na temat dawkowania porównywanych interwencji. 14	14
Tabela 4. Scenariusze dawkowania pramipeksolu. 15	15
Tabela 5. Scenariusze dawkowania w fazie podtrzymującej leczenia z wykorzystaniem opcjonalnych technologii lekowych. 18	18
Tabela 6. Dane wejściowe meta-analizy współczynnika dyskontynuacji leczenia pramipeksolem w warunkach eksperymentalnych..... 24	24
Tabela 7. Ocena długości horyzontu czasowego analizy – podsumowanie. 25	25
Tabela 8. Koszt jednostek rozliczeniowych świadczeń medycznych [45]. 32	32
Tabela 9. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu. 33	33
Tabela 10. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [44]. 33	33
Tabela 11. Sugerowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii. 34	34
Tabela 12. Kalkulacja cen i limitów produktu leczniczego Hitoff® - wariant analizy podstawowej (wpisanie technologii do grupy 170.0). Wartości zaokrąglone. 35	35
Tabela 13. Koszt jednostkowy (DDD) opcjonalnych technologii refundowanych. 36	36
Tabela 14. Wyniki badania kwestionariuszowego – składowe koszty opieki nad pacjentem z analizowanej populacji..... 38	38
Tabela 15. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości. 41	41
Tabela 16. Wykaz parametrów analizy podstawowej. 44	44
Tabela 17. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa..... 46	46
Tabela 18. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Pogrubioną, czerwoną czcionką oznaczono wyniki niekorzystne dla wnioskowanej technologii..... 49	49
Tabela 19. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE..... 55	55
Tabela 20. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 18.05.2015). 56	56
Tabela 21. Opublikowane badania ekonomiczne. 61	61
Tabela 22. Analiza SWOT..... 65	65
Tabela 23. Informacje na temat respondenta badania kwestionariuszowego. 75	75
Tabela 24. Kwestionariusz wykorzystany badaniu. 76	76

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).



11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. 59

12. ANEKS

12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji) oraz własnych kontaktów z ekspertami.

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondenta badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Poniżej przedstawiono ankiety wykorzystane w badaniu kwestionariuszowym.

Odpowiedzi eksperta oraz ich podsumowanie zamieszczono w części zasadniczej niniejszego raportu. Wszystkie informacje uzyskane od eksperta zostały dołączone do niniejszego opracowania – pozycja bibliograficzna [56].

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad kilkaset projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.