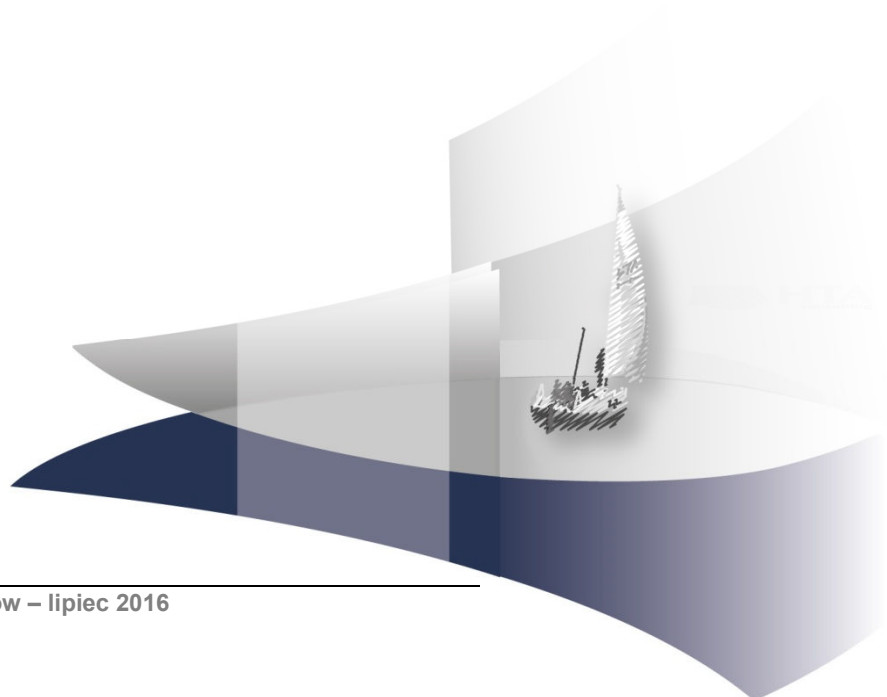


**ANALIZA EKONOMICZNA UKIERUNKOWANA
NA UZASADNIENIE CENY**

**DUODOPA® W LECZENIU ZAAWANSOWANEJ POSTACI
CHOROBY PARKINSONA U PACJENTÓW Z
PRZECIWWSKAZANIAMI DO GŁĘBOKIEJ STYMULACJI
MÓZGU**

Wersja 2.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: lipiec 2016

Projekt dostosowano do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie nr OT.4351.42.2016.AKa_AKJ.3. Dostosowanie zakończono dnia 13.02.2017 r.

Kierownik projektu:

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynacja prac, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

dostosowanie aplikacji obliczeniowej do warunków polskich

Kontrola obliczeń (w ramach dostosowania):

[REDACTED]

Korekta językowa:

[REDACTED]

Kontrola merytoryczna:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	9
1. CEL I ZAKRES ANALIZY.....	14
2. INTERWENCJA OCENIANA.....	16
2.1. Lewodopa z karbidopą w podaniu dojelitowym (Duodopa) [3, 4]	16
2.2. Status leku sierocego.....	19
3. IMPLIKACJE STATUSU LEKU SIEROCEGO I CHOROBY RZADKIEJ	21
3.1. Choroby rzadkie i ultraradkie	21
3.2. Leki sieroce	21
3.3. Implikacje statusu leku sierocego przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych i cenowych	22
3.4. Implikacje statusu leku sierocego dotyczące zakresu analiz.....	25
3.5. Uzasadnienie ceny preparatu Duodopa®	26
4. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY MEDYCZNE (UNMET NEEDS)	28
5. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA I SIŁA INTERWENCJI SYSTEMU DUODOPA® W PORÓWNANIU Z INNYMI OPCJAMI POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO	30
5.1. Wyniki analizy skuteczności dla porównania DD vs BSC.....	30
5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania DD vs BSC.....	34
5.3. Wyniki z przedłużonej fazy badania	35
5.4. Poszerzona analiza bezpieczeństwa	39
5.5. Podsumowanie.....	42
6. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ DLA SYSTEMU DUODOPA® W POLSCE.....	43
6.1. Rozpowszechnienie Duodopy w populacji docelowej.....	45
7. OCENA RYZYKA PROJEKTU I NIEPEWNOŚCI OSZACOWAŃ	47
7.1. Liczebność populacji leczonej DD	47
7.2. Przeciętne zużycie DD na pacjenta	48
7.3. Ocena efektywności DD.....	48
7.4. Podsumowanie.....	49
8. OCENA INNOWACYJNOŚCI TERAPEUTYCZNEJ, FARMAKOLOGICZNEJ I TECHNOLOGICZNEJ SYSTEMU DUODOPA®	50

A.13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami	213
ANEKS B.....	216
B.1. Strategie wyszukiwania.....	217
B.2. Parametry modelu.....	225
B.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	233

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsza opieka standardowa / zoptymalizowana doustna terapia standardowa (<i>Best Standard Care</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CGI-I	Ogólne wrażenie poprawy (<i>Clinical Global Impression</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
COMT	Katecholo-O-Metylotransferaza (<i>Catechol-O-Methyltransferase</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility Ratio</i>)
DBS	Głęboka stymulacja mózgu (<i>Deep Brain Stimulation</i>)
DD	system Duodopa
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicine Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GBL	Główna Biblioteka Lekarska
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych

(Health Technology Assessment)

H&Y	Skala Hoehn & Yahr
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności <i>(Incremental Cost-utility Ratio)</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MAO-B	Monoaminooksydaza B <i>(Monoamine oxidase B)</i>
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych <i>(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii <i>(The National Institute for Health and Care Excellence)</i>
NMDA	receptor N-metylo-D-asparaginowy
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich <i>(Number needed to treat)</i>
p	Poziom istotności statystycznej
PBAC	Australijska agencja HTA <i>(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)</i>
PD	Choroba Parkinsona <i>(Parkinson's Disease)</i>
PDQ	Jakość życia z chorobą Parkinsona <i>(Parkinson Disease Quality of Life)</i>
PEG	Przezskórna gastrostomia <i>(Percutaneous Endoscopic Gastrostomy)</i>
PICO	Populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe <i>(Population, intervention, comparator, outcomes)</i>
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>(Quality-adjusted Life Years)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne

(Randomized Controlled Trial)

RD	Różnica ryzyka <i>(Risk Difference)</i>
RLS	Zespół niespokojnych nóg <i>(Restless Leg Syndrome)</i>
RM	Rezonans magnetyczny
RR	Ryzyko względne <i>(Relative Risk)</i>
■	■
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane <i>(Serious Adverse Events)</i>
SD	Odchylenie standardowe <i>(Standard Deviation)</i>
SE	Błąd standardowy <i>(Standard Error)</i>
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne <i>(Scottish Medicines Consortium)</i>
SPECT	Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów
TK	Tomografia komputerowa
UPDRS	Skala oceny zaawansowania choroby Parkinsona <i>(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa organizacja zdrowia <i>(World Health Organization)</i>

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem opracowania jest przedstawienie i omówienie podstawowych czynników wpływających na cenę systemu Duodopa® przeznaczonego do stosowania u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do DBS.

■ Uzasadnienie ceny

W analizie przedstawiono uzasadnienie ceny dla systemu Duodopa® i rozważano jego finansowanie w ramach proponowanego programu lekowego, który jest dedykowany dla pacjentów z chorobą rzadką, jaką jest zaawansowana postać choroby Parkinsona, w której dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów i nie można zastosować DBS.

Obecnie w Polsce nie zostały jeszcze wprowadzone instrumenty polityki zdrowotnej w obszarze chorób rzadkich i leków sierocych. Ustawa refundacyjna nie przewiduje odrębnych regulacji czy ścieżek refundacyjnych dla leków stosowanych w chorobach rzadkich. Należy jednak podkreślić, że Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarny Zespół ds. Onkologii we wspólnym stanowisku w sprawie kryterium wysokości kosztu uzyskania QALY, zarekomendowały Ministrowi Zdrowia oraz podległym mu organom i zespołom doradczym (AOTMiT, Rada Przejrzystości i Komisja Ekonomiczna), aby do czasu nowelizacji ustawy refundacyjnej we wszystkich przypadkach toczących się i przyszłych procesów administracyjnych o objęciu leków refundacją, wydając decyzję administracyjną o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które na podstawie odrębnych przepisów oznaczone zostały, jako sierocy produkt leczniczy dla konkretnego wskazania medycznego lub przeznaczone są do terapii konkretnych wskazań onkologicznych w schyłkowej fazie życia, nie uwzględniał kryterium dotyczącego wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. **Rekomendowane odstępianie od stosowania w/w kryterium dotyczy dotychczas nierefundowanej w Polsce technologii medycznej, w sprawie której złożony został pierwszy wniosek o objęcie refundacją, w danym wskazaniu medycznym, którego zachorowalność nie przekracza więcej niż 1 przypadek na 50 tysięcy mieszkańców lub którym dotknięte jest nie więcej niż 700 osób w kraju. Zasadność podejmowania decyzji refundacyjnych na podstawie stosownego uzasadnienia ceny została wskazana również w aktualizacji wytycznych AOTMiT, która miała miejsce w 2016 roku.**

Decyzją Komisji Europejskiej połączenie lewodopy i karbidopy podawane dojelitowo w leczeniu zaawansowanej, idiopatycznej choroby Parkinsona, której towarzyszą ciężkie, zmienne zaburzenia (fluktuacje) ruchowe, nieodpowiadające na leczenie doustne, włączono w dniu 10 maja 2001 roku do rejestru leków sierocych (EU/3/01/035) Wspólnoty zgodnie z art. 5 ust. 9 rozporządzenia (WE) nr 141/2000. W 2000 roku system Duodopa® otrzymał desygnację do miana leku sierocego również w USA. 27 lutego 2008 roku system Duodopa® został zarejestrowany ze statusem „orphan” w Australii, a w 2009 roku w Japonii. W dniu 18 listopada 2015 roku desygnacja leku sierocego wygasła ze względu na wygaśnięcie wyłączności rynkowej. Jednocześnie lek w Polsce nie był refundowany. [1]

[REDAKTOWANE]

Zwrócić należy jednak uwagę, że wskazanie, w którym wnioskowana jest refundacja systemu Duodopa®, pozostaje **wskazaniem rzadkim**. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Uzyskanie przez system Duodopa statusu „*orphan drug*” pociąga za sobą bardzo istotne dla decyzji refundacyjnych i cenowych konsekwencje. Utrata statusu leku sierociego jest w przypadku systemu Duodopa® związana jedynie z wygaśnięciem wyłączności rynkowej, przy czym nie odnaleziono informacji o choćby próbach opracowania generycznego odpowiednika dla systemu Duodopa®. Fakt ten może w sposób pośredni świadczyć o stopniu innowacyjności tego systemu. Pomimo braku obowiązywania wyłączności rynkowej, system Duodopa® pozostaje jedynym dostępnym na rynku połączeniem lewodopy i karbidopy podawanym dojelitowo w postaci żelu, który pozwala na utrzymanie stałego poziomu tych leków we krwi.

Niewielka liczba pacjentów, którzy mogą potencjalnie stosować systemu Duodopa®, jest głównym argumentem uzasadniającym stosunkowo wysoką cenę, co w tym przypadku zapewnia zwrot z inwestycji podmiotu odpowiedzialnego i stanowi swoistą „nagrodę” za podjęcie starań, ryzyka i poniesienie nakładów finansowych na opracowanie skutecznej technologii sieroczej.

Na chwilę obecną w Polsce poza stosowanymi w niewystarczającej liczbie zabiegami DBS, nie ma innych zarejestrowanych technologii znajdujących zastosowanie w terapii pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona, u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do DBS. Leczenie choroby Parkinsona w takim stadium jest bardzo trudne, a niekiedy niemożliwe, więc wszelkie nowe sposoby terapii, dające chorym realną szansę na poprawę stanu zdrowia, mają w tym przypadku duże znaczenie. Pomimo finansowania ze środków publicznych zabiegów DBS, dostęp do tej metody leczenia jest ograniczony. Wynika to przede wszystkim z ograniczeń zaplecza szpitalnego oraz obowiązujących zasad finansowania. Chorzy, u których przeprowadzenie DBS jest z pewnych przyczyn niemożliwe, pozostają bez jakiegokolwiek skutecznej metody terapii. W praktyce klinicznej stosowana jest wówczas zoptymalizowana terapia doustna, która jednak nie przynosi zadowalających rezultatów. Dla wskazanych chorych Duodopa® stanowi jedyną metodę leczenia, dającą szansę na poprawę stanu zdrowia.

Wyniki głównej analizy klinicznej świadczą o tym, że preparat Duodopa® jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności u pacjentów z zaawansowaną postacią PD. W porównaniu ze zoptymalizowaną terapią standardową (BSC – leczenie skojarzone lekami o różnych mechanizmach działania) prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy jakości życia pacjentów oraz poprawy ich ogólnej kondycji fizycznej, wyrażonej **wydłużeniem stanu *on* bez dyskinez i bez uciążliwych dyskinez przy jednoczesnej redukcji czasu spędzonego w stanie *off***. Nie zaobserwowano, aby stosowanie systemu Duodopa przyczyniało się do znamiennej statystycznie wzrostu stopnia nasilenia dyskinez. Po podaniu pacjenci uzyskiwali istotną statystycznie poprawę w zakresie aktywności życia codziennego, jak również obserwowano u nich istotnie

statystycznie większą poprawę w skali CGI-I. W przedłużonej fazie badania, trwającej 52 tygodnie, wykazano, że efekty zdrowotne uzyskane w części randomizowanej badania utrzymywały się w dłuższym okresie obserwacji. Jednocześnie profil bezpieczeństwa jest akceptowalny, a zdarzenia niepożądane, w zdecydowanej większości, były związane z procedurą chirurgiczną lub samym zastosowaniem pompy. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: ból brzucha, ból związany z procedurą, zakażenie rany, niedociśnienie ortostatyczne, zaparcia, nudności oraz bezsenność. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z przedłużonej fazy badania są zgodne z wynikami uzyskanymi w fazie RCT.

Duodopa pod względem klinicznym charakteryzuje się znaczącą klinicznie siłą interwencji i pozytywnym bilans skuteczności nad ryzykiem zdarzeń niepożądanych. Ocena kliniczna obarczona jest stosunkowo niewielką niepewnością oszacowań, ze względu na metodykę badań, jak i uzyskane wyniki. Wyniki analizy klinicznej wykazały, że stosowanie Duodopy® zamiast BSC prowadzi do osiągnięcia znamiennej poprawy w zakresie klinicznie istotnych, tj. istotnych z perspektywy pacjenta, punktów końcowych. Wnioski o efektywności klinicznej systemu Duodopa pochodzą zarówno z badań RCT, jak i badań BAS (ang. *before-after-study*), a wielkość obserwowanych efektów jest znamieną klinicznie. Analizując dostępne dane kliniczne, na podstawie których sformułowane zostały wnioski co do skuteczności interwencji ocenianej, należy mieć na uwadze, że system Duodopa® można przyrównać do terapii „substytucyjnej”, w związku z czym efekty farmakologiczne jego działania obserwowane są niemal natychmiast, a ocena skuteczności może być dokonana w bardzo krótkim horyzoncie czasowym.

Istotną dla analizy jest minimalizacja ryzyka finansowego płatnika. Ryzyko to jest związane przede wszystkim z niepewnością oszacowania liczebności populacji leczonej oraz rzeczywistym dawkowaniem leku w systemie Duodopa®.

Jednym z elementów stanowiących uzasadnienie dla ceny systemu Duodopa® jest jego innowacyjność. Duodopa stanowi innowację terapeutyczną oraz technologiczną. Innowacyjność Duodopy przejawia się udowodnioną skutecznością technologii. Innowacyjność Duodopy związana jest z opracowaniem nowej drogi podawania leku, która ogranicza pulsacyjny charakter działania lewodopy (obserwowany przy podawaniu doustnym), poprzez ciągły wlew bezpośrednio do miejsca, w którym następuje jej wchłanianie. Pozwala to na uzyskanie skutecznej terapii i ograniczenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, występujących przy doustnym podawaniu leku, która u pacjentów z PD jest związana z licznymi ograniczeniami (trudnościami w połykaniu, nieprawidłowym pasażem w zakresie układu pokarmowego). Zamieszczone w opracowaniu informacje dowodzą, że rozwój nowej metody podawania lewodopy pacjentom z chorobą Parkinsona wymagał czasu oraz nakładu pracy naukowej, wdrożeniowej i produkcyjnej, co generowało wysokie koszty. Wiążą się one z koniecznością zatrudnienia naukowców i specjalistów, opracowujących nową metodę leczenia, z koniecznością prowadzenia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii oraz pozwalających na doskonalenie technologii, jak również

z raportowaniem do urzędów i ewentualnymi rejestrami pacjentów poddawanych leczeniu analizowanym preparatem.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Mimo że dopuszczenie do obrotu przez Europejską Agencję Leków zapewnia możliwość wejścia leku sierocego na rynek w 27 państwach członkowskich, w praktyce, leki te stają się dostępne dla chorych tylko i wyłącznie w przypadku objęcia ich refundacją ze środków publicznych przez poszczególne państwa.

■ Wnioski końcowe

Oszacowany koszt leczenia systemem Duodopa® wydaje się być adekwatny względem rozważanych łącznie:

- efektów zdrowotnych, jakie mogą odnieść pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona w wyniku leczenia,
- zapewnienia dostępu do nowej, w niektórych sytuacjach jedynej skutecznej, technologii medycznej dla pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona,
- poziomu innowacyjności ocenianej technologii medycznej,
- nakładów podmiotu odpowiedzialnego, poniesionych na inwestycje i produkcję zaawansowanego technicznie systemu.

Warto podkreślić, że w Polsce Duodopa® stanowi jedyną opcję leczenia dla pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do DBS.

Leczenie choroby Parkinsona w takim stadium jest bardzo trudne, a niekiedy niemożliwe przy zastosowaniu innych metod, tak więc realna szansa poprawy stanu zdrowia chorych na tym etapie, ma ogromne znaczenie dla ich życia i funkcjonowania, a także dla ich rodzin i otoczenia.

1. CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem opracowania jest wskazanie oraz omówienie podstawowych czynników wpływających na cenę systemu Duodopa® (DD) stosowanego u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

W przypadku leku ze statusem „*orphan*” należy oczekiwać, że wielkość sprzedaży nie będzie wysoka ze względu na niewielką liczebnie populację docelową. Brak w tym przypadku uzasadnienia dla pełnej, klasycznej analizy ekonomicznej – produkt sierocy zwykle nie jest efektywny kosztowo w sensie użytkowym. Zasadniczym wydaje się w tym przypadku przedłożenie uzasadnienia ceny preparatu. Instytucje dokonujące oceny wartościującej raportu przygotowanego dla systemu Duodopa® powinny brać pod uwagę racjonalne argumenty i dane przedstawiane w uzasadnieniu ceny bez względu na stosunek koszt/korzyść, który w przypadku leku sierociego ma ograniczone znaczenie.

W Polsce nie zostały jeszcze wprowadzone odrębne instrumenty polityki zdrowotnej w obszarze chorób rzadkich i leków sierocych. Ustawa refundacyjna nie przewiduje odrębnych regulacji czy ścieżek refundacyjnych dla leków stosowanych w chorobach rzadkich. **Należy jednak podkreślić, że Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarny Zespół ds. Onkologii we wspólnym stanowisku [2] w sprawie kryterium wysokości kosztu uzyskania QALY, zarekomendowały Ministrowi Zdrowia oraz podległym mu organom i zespołom doradczym (AOTMiT, Rada Przejrzystości i Komisja Ekonomiczna), aby do czasu nowelizacji ustawy refundacyjnej we wszystkich przypadkach toczących się i przyszłych procesów administracyjnych o objęcie leków refundacją, wydając decyzję administracyjną o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które na podstawie odrębnych przepisów oznaczone zostały, jako sierocy produkt leczniczy dla konkretnego wskazania medycznego lub przeznaczone są do terapii konkretnych wskazań onkologicznych w schyłkowej fazie życia, nie uwzględniał kryterium dotyczącego wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Rekomendowane odstępianie od stosowania w/w kryterium dotyczy dotychczas nierefundowanej w Polsce technologii medycznej, w sprawie której złożony został pierwszy wniosek o objęcie refundacją, w danym wskazaniu medycznym, którego zachorowalność nie przekracza więcej niż 1 przypadku na 50 tysięcy mieszkańców lub którym dotknięte jest nie więcej niż 700 osób w kraju.**

Zasadność podejmowania decyzji refundacyjnych na podstawie stosowanego uzasadnienia ceny została wskazana również w aktualizacji wytycznych AOTMiT, która miała miejsce w 2016 roku.

W ramach uzasadnienia ceny przedstawiono m.in.:

- szczegółową charakterystykę interwencji,

- ocenę efektywności klinicznej i siły interwencji względem opcjonalnych sposobów postępowania (tj. zoptymalizowanej terapii standardowej – BSC oraz stymulacji struktur głębokich mózgu – DBS),
- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla systemu Duodopa® w Polsce oraz w UE,
- ocenę ryzyka projektu, w tym niepewność oszacowań i prezentowanych wyników,
- ocenę innowacyjności terapeutycznej, farmakologicznej i technologicznej systemu Duodopa® stosowanego u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona,
- propozycję ceny leku oraz informacje o cenach w innych krajach,
- ocenę kosztu jednostkowej terapii.

Przyjęto, że terapia za pomocą systemu Duodopa® finansowana będzie przez NFZ w ramach proponowanego programu lekowego.

2. INTERWENCJA OCENIANA

2.1. Lewodopa z karbidopą w podaniu dojelitowym (Duodopa) [3, 4]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, lewodopa i inhibitor dekarboksylazy (kod ATC: N04BA02)

Mechanizm działania

Duodopa jest lekiem złożonym, będącym połączeniem lewodopy z karbidopą (w stosunku 4:1) w postaci żelu, przeznaczonego do ciągłego wlewu dojelitowego w zaawansowanej chorobie Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi oraz hiperkinezami i (lub) dyskinezami. Lewodopa, po zachodzącej w mózgu dekarboksylacji do dopaminy, łagodzi objawy choroby Parkinsona. Karbidopa, która nie przenika przez barierę krew-mózg, hamuje obwodową dekarboksylację lewodopy, dzięki czemu więcej lewodopy może się przedostać do mózgu i ulec przekształceniu do dopaminy. Bez jednoczesnego podania karbidopy konieczne byłoby podanie dużo większych dawek lewodopy w celu osiągnięcia pożądanego działania.

Dojelitowy wlew, z indywidualnie dostosowanymi dawkami produktu Duodopa, utrzymuje stężenie lewodopy w osoczu na stałym poziomie, w granicach indywidualnego okna terapeutycznego. Stabilizacja osoczowego stężenia lewodopy pozwala na uzyskanie znacznej i szybkiej poprawy w zakresie fluktuacji i dyskinez. Możliwość regulacji szybkości wlewu pozwala na minimalizację zmienności stanu pacjenta wynikającej z nierównomiernego przyswajania preparatów doustnych lewodopy oraz ograniczenie pulsacyjnego charakteru działania lewodopy obserwowanego przy podaniu doustnym. Ominięcie początkowej części przewodu pokarmowego pozwala na stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami połykania. Dojelitowe podawanie preparatu Duodopa zmniejsza fluktuacje ruchowe i wydłuża okres działania dawki (faza *on*) u pacjentów, którzy otrzymywali tabletki z lewodopą i inhibitorem dekarboksylazy przez wiele lat.

Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje motoryczne oraz hiperkineza i (lub) dyskineza, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników.

Przed założeniem cewnika na stałe konieczne jest uzyskanie odpowiedniej reakcji klinicznej na preparat Duodopa podczas próbnego podawania przez tymczasowy cewnik nosowo-dwunastniczy.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na lewodopę, karbidopę lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych;
- jaskra z wąskim kątem przesączania;
- ciężka niewydolność serca;
- ciężkie zaburzenia rytmu serca;
- ostry udar;
- przeciwwskazane jest stosowanie z produktem Duodopa nioselektywnych inhibitorów MAO i selektywnych inhibitorów MAO-A. Należy przerwać podawanie tych inhibitorów co najmniej na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Duodopa. Produkt Duodopa można podawać równocześnie z zalecaną przez wytwórcę dawką inhibitora MAO o wybiórczym działaniu na MAO typu B (np. chlorowodorek selegiliny);
- przeciwwskazania do stosowania leczenia adrenomimetycznego (guz chromochłonny, nadczynność tarczycy, zespół Cushinga);
- lewodopa może aktywować czerniaka złośliwego i dlatego nie należy stosować produktu Duodopa u pacjentów z podejrzanymi, nierozpoznanymi zmianami skórnymi lub z czerniakiem w wywiadzie.

Dawkowanie

Całkowita dawka dobową składa się z trzech indywidualnie dostosowanych dawek: porannej (bolus), ciągłej dawki podtrzymującej oraz dawek dodatkowych (bolus):

- dawka poranna – zazwyczaj 5–10 ml (100–200 mg LD), nie więcej niż 15 ml (300 mg LD),
- dawka podtrzymująca – 1–10 ml/godz. (20 –200 mg LD), zazwyczaj 2–6 ml/godz. (40 –120 mg LD),
- dodatkowe dawki – w razie konieczności, w przypadku występowania zespołów hipokinetycznych w ciągu dnia, zazwyczaj 0,5 –2 ml. W rzadkich przypadkach konieczne może być podanie większej dawki. Jeśli liczba dodatkowych dawek przekroczy 5 na dobę, należy zwiększyć dawkę podtrzymującą.

Dawka powinna być indywidualnie dostosowana, w celu osiągnięcia optymalnej reakcji klinicznej, która oznacza maksymalizację okresu działania dawki (*on*) podczas dnia poprzez minimalizację liczby epizodów końca dawki (*off*) oraz czasu trwania spowolnienia ruchowego końca dawki, oraz minimalizację okresu działania dawki ze znaczną dyskinezą.

Lek stosuje się w ciągłym podaniu dojelitowym (bezpośredni wlew do dwunastnicy) za pomocą przenośnej pompy (Duodopa CADD-legacy). W tym celu pacjentowi zakłada się na stałe cewnik dojelitowy poprzez przezskórną gastrostomię endoskopową (PEG). U pacjentów, u których nie można wykonać PEG, należy rozważyć wykonanie gastrojejunostomii pod kontrolą radiologiczną. Założenie gastrostomii lub gastrojejunostomii oraz dostosowanie dawki leku należy przeprowadzić przy współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem neurologicznym.

Zalecane jest założenie tymczasowego cewnika nosowo-dwunastniczego w celu ustalenia, czy pacjent pozytywnie reaguje na taką metodę leczenia oraz w celu dostosowania dawki przed rozpoczęciem leczenia przez cewnik założony na stałe.

Preparat DuoDopa powinien być początkowo podawany w monoterapii, a w razie konieczności można podawać równocześnie inne leki stosowane w PD.

Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku:

- występujące bardzo często: zmniejszenie masy ciała, niepokój, depresja, bezsenność, dyskinezy, nasilenie PD, niedociśnienie ortostatyczne, nudności i zaparcia, upadki;
- występujące często: niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia aminokwasów (zwiększenie stężenia kwasu metylomalonowego), zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi, zmniejszenie łaknienia, niedobór witaminy B6, niedobór witaminy B12, nienormalne sny, pobudzenie, stan splątania, omamy, impulsywne zachowanie, zaburzenie psychiatryczne, napady snu, zaburzenie snu, zawroty głowy, bóle głowy, hipostezja, zjawisko on-off, parestezje, polineuropatia, senność, omdlenie, drżenie, nieregularna częstość pracy serca, nadciśnienie tętnicze, duszność, ból części ustnej gardła, zachyłkowe zapalenie płuc, powiększenie obwodu brzucha, biegunka, suchość w jamie ustnej, zaburzenie smaku, niestrawność, utrudnione połykanie, wzdęcie z oddawaniem gazów, wymioty, kontaktowe zapalenie skóry, nadmierna potliwość, obrzęk obwodowy, świąd, wysypka, skurcze mięśni, ból szyi, nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, zmęczenie, ból, astenia.

Działania niepożądane związane z urządzeniem i zabiegiem:

- występujące bardzo często: zakażenie rany pooperacyjnej, bóle brzucha, nadmierne ziarninowanie, powikłania założenia cewnika, rumień w miejscu nacięcia, wydzielina po zabiegu, ból związany z zabiegiem, odczyn w miejscu zabiegu;
- występujące często: zapalenie tkanki łącznej w miejscu nacięcia, zakażenie po zabiegu, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, bóle w górnej części jamy brzusznej, zapalenie otrzewnej, odma otrzewnowa, przemieszczenie cewnika, zamknięcie światła urządzenia, powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową, ból w miejscu nacięcia, pooperacyjne czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit, powikłania po zabiegu, uczucie dyskomfortu po zabiegu, krwotok po zabiegu.

Status rejestracyjny

Preparat lewodopa/karbidopa przeznaczony do wlewu dojelitowego (Duodopa) został dopuszczony do obrotu na terenie Polski w dniu 17.11.2005 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dokonano dnia 8 czerwca 2010 r.

Decyzją Komisji Europejskiej lewodopa/karbidopa podawana dojelitowo w leczeniu zaawansowanej, idiopatycznej choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi nieodpowiadającymi na leczenie doustne 10 maja 2001 roku uzyskała desygnację leku sierociego (oznaczenie EU/3/01/035). [5] W dniu 18 listopada 2015, desygnacja leku sierociego wygasła ze względu na wygaśnięcie wyłączności rynkowej. [1]

Status refundacyjny w Polsce

Preparat Duodopa nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. [6]

2.2. Status leku sierociego

W Unii Europejskiej produkt leczniczy uzyskuje status sierociego produktu leczniczego, jeśli spełnione są dwa kryteria:

- jest przeznaczony do diagnostyki, profilaktyki lub leczenia zagrażającego życiu lub przewlekle upośledzającego schorzenia, dotyczącego, w chwili składania wniosku o przyznanie statusu, nie więcej niż pięciu na 10 000 osób w UE (kryterium częstości występowania) lub jest przeznaczony do diagnostyki, profilaktyki lub leczenia zagrażającego życiu, znacznie upośledzającego lub poważnego i przewlekłego schorzenia, a bez dodatkowej zachęty finansowej jest mało prawdopodobne, aby oczekiwana sprzedaż produktu leczniczego pokryła koszty związane z jego opracowaniem (kryterium opłacalności inwestycji),
- nie została dotąd zarejestrowana satysfakcjonująca metoda diagnostyki, profilaktyki lub leczenia tego schorzenia, albo – jeżeli taka metoda istnieje – produkt leczniczy przyniesie istotną korzyść pacjentom dotkniętym tym schorzeniem.

Rejestrację ze statusem „orphan” poprzedza uzyskanie przez podmiot odpowiedzialny tzw. desygnacji sierociego produktu leczniczego w określonym wskazaniu. Przyznanie desygnacji odbywa się na wniosek producenta z uwzględnieniem kryteriów dotyczących: stopnia ciężkości choroby, częstości występowania choroby w populacji ogólnej oraz istnienia alternatywnych metod terapii. Produkty lecznicze, które otrzymały desygnację „orphan” są lekami będącymi w trakcie badań klinicznych. Decyzja o przyznaniu desygnacji jest podejmowana na podstawie potencjalnej skuteczności, a jej otrzymanie nie jest tożsame z „marketing authorization”. Po wykazaniu skuteczności i bezpieczeństwa, produkt leczniczy może być zarejestrowany ze statusem leku sierociego.

Decyzją Komisji Europejskiej lewodopa/karbidopa podawana dojelitowo w leczeniu zaawansowanej, idiopatycznej choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi nieodpowiadającymi na leczenie doustne 10 maja 2001 roku została oznaczona jako lek sierocy (oznaczenie EU/3/01/035) oraz wpisana do rejestru sierocych produktów leczniczych Wspólnoty zgodnie z art. 5 ust. 9 rozporządzenia (WE) nr 141/2000. [5, 7] W dniu 18 listopada 2015, desygnacja leku sierociego wygasła ze względu na wygaśnięcie wyłączności rynkowej. [1]

Zwrócić należy jednak uwagę, iż wskazanie, w którym wnioskowana jest refundacja systemu Duodopa®, pozostaje wskazaniem rzadkim. Fakt ten znajduje swoje odzwierciedlenie między innymi w przytoczonych poniżej wynikach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Utrata statusu leku sierociego jest w przypadku systemu Duodopa® związana jedynie z wygaśnięciem wyłączności rynkowej, przy czym nie odnaleziono informacji o choćby próbach opracowania generycznego odpowiednika dla systemu Duodopa®. Fakt ten może w sposób pośredni świadczyć o stopniu innowacyjności systemu Duodopa®. Pomimo braku obowiązywania wyłączności rynkowej, system Duodopa® pozostaje jedynym dostępnym na rynku połączeniem lewodopy i karbidopy podawanym dojelitowo.

W 2000 roku system Duodopa® otrzymał desygnację leku sierociego w USA. [8] Informacje te są zgodne z tymi podanymi przez FDA. [9] W USA Orphan Drug Act zapewnia producentom leków ubiegających się o status leków sierocych pewne przywileje, m.in. możliwość odliczenia od podatku 50% kosztów poniesionych na badania kliniczne, zwolnienie z opłat rejestracyjnych, pomoc przy opracowywaniu protokołów badań klinicznych oraz możliwość ubiegania się o wsparcie badań naukowych. Należy też wspomnieć, że proces rejestracji takiego leku przez FDA odbywa się w ramach tzw. szybkiej ścieżki. [10]

Aby lek został zarejestrowany w USA ze statusem „orphan” musi najpierw uzyskać desygnację (orphan-drug designation). Przyznawana jest ona na podstawie wniosku przedłożonego przez podmiot odpowiedzialny z uwzględnieniem m.in. kryterium częstości występowania choroby. W przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku, produkt leczniczy otrzymuje desygnację jako lek sierocy w konkretnym wskazaniu. Kolejnym etapem jest rejestracja ze statusem „orphan” (orphan-drug exclusive approval / exclusive approval). Rejestracja taka gwarantuje wyłączność rynkową dla leku – FDA nie rozpatruje wniosków o wprowadzenie innych leków zawierających tę samą cząsteczkę aktywną na rynek w USA w danym wskazaniu przez okres siedmiu lat. [11] 27 lutego 2008 roku system DD został zarejestrowany ze statusem „orphan” w Australii, a w 2009 roku w Japonii. [12, 13]

3. IMPLIKACJE STATUSU LEKU SIEROCEGO I CHOROBY RZADKIEJ

3.1. Choroby rzadkie i ultraradkie

Obok chorób występujących powszechnie, istnieją choroby rzadkie i ultraradkie. Nie określono wspólnego dla wszystkich krajów i jednolitego kryterium określającego choroby rzadkie. W Stanach Zjednoczonych w *The Orphan Drug Act* (1983) zdefiniowano, że choroba rzadka to taka, która dotyczy mniej niż 200 000 mieszkańców USA (czyli nie więcej niż 7 przypadków na 10 000 pacjentów), w Japonii natomiast granicę tę ustalono na 2,5 osoby na 10 000. Kryterium stosowane w UE przyjmuje, że choroba rzadka występuje nie częściej niż u 5 osób na 10 000, co odpowiada ok. 246 000 mieszkańców UE. [10]

Również w odniesieniu do chorób ultraradkich nie ma powszechnie przyjętych międzynarodowych czy unijnych definicji. Na przykład w Wielkiej Brytanii termin ten oznacza schorzenie, którego występowanie nie przekracza 1 przypadku na 50 000 osób. [14]

Zgodnie z uzasadnieniem do oznaczenia systemu Duodopa®, jako leku sierocego przez Komitet ds. Leków Sierocych (*Committee for Orphan Medicinal Products; COMP*), zaawansowana idiopatyczna choroba Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi, z brakiem odpowiedzi na leczenie doustne, występuje w Unii Europejskiej u ok. 2,4 na 10 000 osób. Liczba ta jest zatem mniejsza od górnej granicy przewidywanej dla leków, którym przyznaje się status leku sierocego w UE, tj. 5 chorych na 10 000 osób w populacji ogólnej. [10] Zgodnie z oszacowaniami i według przyjętych w UE definicji, wskazanie, w jakim stosowany może być preparat Duodopa®, spełnia więc kryterium częstości występowania choroby rzadkiej.

3.2. Leki sieroce

Leki sieroce (ang. *orphan drugs*) to zwyczajowa nazwa produktów leczniczych stosowanych w leczeniu rzadkich, przewlekłych i zagrażających życiu chorób. Leki te zostały nazwane „sierocymi”, gdyż bardzo mała liczba pacjentów, którzy mogliby je stosować, nie stanowi dla firm farmaceutycznych atrakcyjnego inwestycyjnie obszaru. Producentów zniechęca do prowadzenia badań w tym obszarze przede wszystkim niska stopa zwrotu z inwestycji, która charakteryzuje przedsięwzięcia prowadzone dla niewielkiej potencjalnej grupy odbiorców. Wiele chorób rzadkich i ultraradkich było z tego powodu zaniedbywanych w działalności badawczo-rozwojowej przemysłu, w związku z tym medycyna nie miała chorym na te schorzenia wiele do zaoferowania. Sytuacja taka jest odmienna od sytuacji osób z chorobami powszechnie występującymi. W związku z powyższym nadawanie szczególnego statusu lekom sierocym ma zachęcić producentów do szukania rozwiązań terapeutycznych, które mogłyby pomóc pacjentom ze schorzeniami rzadkimi i ultraradkimi. Status

technologii sieroczej wiąże się bowiem z przywilejami, do których należy przede wszystkim większa skłonność decydenta do akceptacji wysokich cen leków stosowanych w niektórych chorobach rzadkich i ultraradkich.[14]

Wspomniana stopa zwrotu z inwestycji jest funkcją liczby chorych i ceny leku. Cena rynkowa powinna w każdym przypadku korespondować z liczbą leczonych pacjentów (przy czym istotne jest, żeby zyski producenta były uzasadnione innowacyjnością terapeutyczną produktu). W tym kontekście nie chodzi tylko o pacjentów z jednym konkretnym schorzeniem, ale o łączną liczbę chorych ze wszystkimi wskazaniami, w których lek może być i jest stosowany. Jeśli więc okazuje się z czasem, że lek jest skuteczny nie tylko w jednej, ale w wielu chorobach, a łączna liczba osób leczonych w danym kraju i na świecie sukcesywnie i znacząco wzrasta (np. do 100 000 osób) to regulator nie powinien akceptować bardzo wysokich cen leku. Odmiennym przypadkiem jest natomiast sytuacja, gdy dany preparat jest przeznaczony jedynie dla np. 1 000 osób – wtedy decydent powinien zastosować szczególne podejście przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej.

10 maja 2001 roku preparat Duodopa® został oznaczony przez europejskie Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych, jako „*orphan drug*” we wskazaniu „zaawansowana idiopatyczna choroba Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi nieodpowiadającymi na zoptymalizowane leczenie doustne”. [5] W dniu 18 listopada 2015, desygnacja leku sierociego wygasła ze względu na wygaśnięcie wyłączności rynkowej. [1]

Zwrócić należy jednak uwagę, iż wskazanie, w którym wnioskowana jest refundacja systemu Duodopa®, pozostaje wskazaniem rzadkim. Fakt ten znajduje swoje odzwierciedlenie między innymi w przytoczonych poniżej wynikach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Rozpatrując populację docelową do stosowania Duodopy® należy stwierdzić, że na chwilę obecną w Polsce, nie ma innych zarejestrowanych technologii znajdujących zastosowanie w terapii pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do DBS. Dla tych chorych Duodopa® stanowi opcję terapeutyczną, dającą szansę na poprawę stanu zdrowia. [5] Pomimo braku obowiązywania wyłączności rynkowej, system Duodopa® pozostaje jedynym dostępnym na rynku połączeniem lewodopy i karbidopy podawanym dojelitowo.

Oznaczenie systemu DD jako „*orphan drug*” pociąga za sobą dalsze, istotne konsekwencje dla podejmowania decyzji refundacyjnych i cenowych w krajach członkowskich UE oraz dla kierunków analitycznych w ramach HTA.

3.3. Implikacje statusu leku sierociego przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych i cenowych

Przy ustalaniu cen urzędowych na leki sieroce oraz przy ewentualnym zawieraniu stosownych porozumień cenowych powinny być brane pod uwagę następujące czynniki:

- medyczne, do których zalicza się: wartość kliniczną leku, wskazanie rejestracyjne, koszt wytworzenia leku (koszt R&D, ang. *research and development*), ochrona patentowa;
- ekonomiczne, tj. rynkowe (struktura rynku, elastyczność ceny itp.) oraz związane z konkurencją (wielkość, rodzaj i charakterystyka podmiotu odpowiedzialnego, rentowność firmy itp.);
- polityczne i środowiskowe (np. system rejestracji i dopuszczenia do obrotu, system refundacji w danym kraju). [14]

W polityce refundacyjnej proces decyzyjny może być kształtowany przez podejście utylitarne, bądź też egalitarne. W **podejściu utylitarnym** (tj. w przypadku produktów leczniczych stosowanych w chorobach powszechnych) decyzje refundacyjne dotyczące technologii medycznych nowowprowadzanych na rynek, powinny być podejmowane z uwzględnieniem poziomu efektywności kosztowej terapii względem dostępnych opcji postępowania. W takiej sytuacji ocena wartościująca dokonywana jest względem granicy opłacalności wyznaczonej trzykrotnością PKB na osobę za 1 QALY. Decyzje refundacyjne w tym przypadku powinny również uwzględniać wpływ na budżet płatnika jako kryterium dodatkowe oraz ryzyko związane z podejmowaniem decyzji.

Proces podejmowania decyzji refundacyjnych często powinien również uwzględniać inne dodatkowe aspekty i czynniki, takie jak np. wpływ na zdrowie publiczne, znaczenie dla stanu zdrowia pojedynczej osoby czy właśnie status prawny interwencji sieroczej. [14]

W przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich, decyzja refundacyjna powinna być podejmowana w oparciu o tzw. **podejście egalitarne**. Decyzje cenowe i refundacyjne w odniesieniu do technologii ze statusem „*orphan*” również opierają się na wynikach oceny technologii medycznych. Istotnym jest jednak, że od producentów sierocych produktów leczniczych powinno wymagać się przedłożenia uzasadnienia ceny leku (lub analizy ekonomicznej ukierunkowanej na uzasadnienie ceny) zamiast pełnej porównawczej analizy ekonomicznej. Dzieje się tak z uwagi na oczywistą niemożność osiągnięcia stosunku koszt/efekt poniżej progu opłacalności przez zwykle wysoce kosztowne technologie stosowane w chorobach rzadkich i ultraradkich. Wydaje się, że nie należy wymagać analiz ekonomicznych dla tych produktów, skoro wytwórca nie może ich sprzedawać poniżej opłacalności produkcji. Trudno także mówić w tym przypadku o zasadności sekwencyjnego rozpatrywania wniosku refundacyjnego i cenowego, jak ma to zwykle miejsce w przypadku podejścia utylitarne. Negocjacje cenowe muszą toczyć się równolegle do rozpatrywania wniosku refundacyjnego. Instytucje dokonujące oceny wartościującej muszą brać pod uwagę racjonalne argumenty i dane przedstawiane w uzasadnieniu ceny przez producenta, a od rezultatów negocjacji cenowych zależeć powinno przyznanie lub nie refundacji. Decyzje refundacyjne i cenowe, dotyczące świadczeń zdrowotnych stosowanych w chorobach ultraradkich (tj. w podejściu egalitarnym) są ze sobą szczególnie mocno powiązane.

Tabela 1.
Analizy wymagane na rzecz decyzji refundacyjnych w przypadku podejścia utylitarne i egalitarne

Podejście utylitarne (choroby powszechne)	Podejście egalitarne (choroby ultrazadkie/rzadkie)
Analiza efektywności klinicznej w oparciu o przegląd systematyczny	Analiza efektywności klinicznej w oparciu o przegląd systematyczny
Analiza ekonomiczna (CEA, CUA, CMA)	Uzasadnienie ceny
BIA	BIA

Największym problemem dotyczącym refundacji produktów sierocych jest ich wysoka cena. Decyzje dotyczące finansowania leków sierocych są szczególnie trudne – płatnik publiczny staje przed dylematem, czy należy finansować bardzo kosztowną terapię w chorobie ultrazadkiej, czy lepiej spożytkować ograniczone środki na niedofinansowane skuteczne i opłacalne leczenie chorób powszechnych. Regulacje UE wspierają rozwój i podaż leków sierocych, niemniej jednak żadne wytyczne nie dają podstaw prawnych do ingerowania w decyzje refundacyjne, czy cenowe, wydawane przez poszczególne kraje członkowskie. Pomimo ogólnego trendu wspierania rozwoju metod profilaktycznych, diagnostycznych i terapeutycznych w chorobach rzadkich, każde państwo samodzielnie decyduje, czy technologia będzie refundowana, na jakich warunkach i dla jakich subpopulacji pacjentów. Regulacje unijne podkreślają, że pacjenci cierpiący na rzadkie schorzenia mają prawo do otrzymania takiej samej jakości opieki, jak wszystkie osoby cierpiące na choroby powszechne. Nie oznacza to jednak automatycznej refundacji leczenia, stąd zarówno na terenie UE, jak również na obszarze pojedynczych państw (np. na terenie Wielkiej Brytanii) dostęp do leków sierocych nie jest identyczny, co wynika z autonomicznych decyzji poszczególnych płatników. [14]

Rygorystyczność i dokładność oceny leków sierocych przed podjęciem decyzji refundacyjnej czy cenowej powinna zależeć od kosztów terapii. Należy pokreślić, że w większości przypadków interwencji sierocych koszt leczenia w zasadniczym stopniu zależy od ceny preparatu sierociego.

Wysoce kosztowne technologie medyczne mogą być w Polsce finansowane ze środków publicznych, np. w ramach programów lekowych ze ściśle określonymi kryteriami włączenia uprawnionych pacjentów oraz z restrykcyjnymi systemami sprawozdawczymi, osobnymi dla każdego programu terapeutycznego (lekowego) dotyczącego leku sierociego. Niektóre kosztowne oraz wysoce kosztowne leki sieroce mogą być refundowane na zasadach *fee-for-service*, z odrębnego budżetu, np. wraz z innymi kosztownymi procedurami wysokospecjalistycznymi. [14]

Dostępność do drogich leków sierocych, tak jak do innych kosztownych leków, może zostać poszerzona dzięki skutecznemu zastosowaniu metod podziału ryzyka w ramach porozumień cenowych pomiędzy producentem a regulatorem, wypracowanych równolegle i potwierdzonych przed podjęciem decyzji refundacyjnej. Z jednej strony dostępne dowody naukowe są w przypadku tych leków zazwyczaj ograniczone ilościowo i jakościowo, a wyniki oceny klinicznej charakteryzują zazwyczaj się dużą niepewnością oraz znacznym rozrzutem, z drugiej strony wymagania dotyczące oceny powinny być w przypadku bardzo drogich leków szczególnie wysokie. Jak wspomniano, w

przypadku wysoce kosztownych leków, oddzielenie decyzji refundacyjnych od decyzji cenowych praktycznie nie występuje. Organ podejmujący decyzje refundacyjne często uzależnia przyznanie finansowania bardzo drogiego leku od wynegocjowania akceptowalnej ceny, w tym stosownych porozumień cenowych z producentem. Podczas negocjacji cenowych, w takim przypadku strony podnoszą zwykle wszelkie słabości związane ze zgromadzonym materiałem naukowym.[14]

3.4. Implikacje statusu leku sierocego dotyczące zakresu analiz

W przypadku drogich leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich i ultrazadkich, w procesie podejmowania decyzji refundacyjnej powinny być wymagane i uwzględnione:

- analiza efektywności klinicznej w oparciu o przegląd systematyczny,
- uzasadnienie ceny, którego składową powinna stanowić analiza kosztów terapii,
- analiza wpływu na budżet płatnika.

Wszystkie analizy powinny być prowadzone w porównaniu do leczenia opcjonalnego, o ile jest to możliwe i uzasadnione praktyką kliniczną. Jest zrozumiałe, że w przypadku leków sierocych czasem dostępne dane mogą być ograniczone ilościowo, a ich jakość niższa od oczekiwanej. Tym niemniej przegląd systematyczny powinien przedstawić, jakie dane są dostępne oraz określić jakość i precyzję oszacowania wyników, co z kolei pozwala na zarządzanie „ryzykiem projektu” (tj. określenie ryzyka podjęcia błędnej decyzji z uwagi na to, że efektywność rzeczywista będzie niższa niż prezentowana w analizach, a koszty wyższe niż oczekiwane). [14]

Analizy ekonomiczne, w tym prezentacja współczynników koszt-efektywność czy koszt-użyteczność *sensu stricto* nie powinny być wymagane dla leków sierocych. W wielu przypadkach takie analizy nie mogą nic wnieść do procesu decyzyjnego, gdyż oczywistym jest, że wysoce kosztowne leki sieroce nie będą opłacalne względem prognozy, będącego trzykrotnością PKB za 1 QALY, przyjętego dla leków stosowanych w chorobach powszechnych. Zamiast analiz ekonomicznych należy wymagać rzeczowego uzasadnienia ceny leku, przy uwzględnieniu m.in.: wskazań, w jakich lek może być stosowany, kosztów R&D oraz produkcji, w niektórych przypadkach również planowanych kosztów marketingu po uzyskaniu refundacji, aktywności biznesowej producenta w danym kraju, proponowanych porozumień cenowych itp. [14]

Cena leku sierocego powinna zależeć przede wszystkim od: siły interwencji i poziomu niepewności oszacowania skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, ale także od liczby potencjalnych pacjentów, u których lek może być stosowany. Uzasadnienie ceny wysoce kosztownego leku sierocego w oparciu o dostępne dane dotyczące tych czynników, powinno wchodzić w skład *dossier* dotyczącego wniosku o refundację i ustalenie ceny. [14]

Analiza wpływu na budżet płatnika powinna ukazywać, jakie konsekwencje dla systemu opieki zdrowotnej w Polsce przyniesie decyzja o finansowaniu lub niefinansowaniu rozważanej technologii medycznej, a także wskazać możliwe implikacje etyczne i społeczne. Wszelkie kluczowe dane

wykorzystane w BIA, w szczególności liczebność populacji docelowej, powinny być poddane ocenie wielokierunkowej.

3.5. Uzasadnienie ceny preparatu Duodopa®

W związku z opisanymi powyżej implikacjami wynikającymi ze statusu leku sierocego, producent preparatu Duodopa® we wniosku refundacyjnym nie powinien przedstawiać pełnej analizy ekonomicznej, gdyż jej wyniki najpewniej wskazywać będą na brak kosztowej opłacalności produktu nie dając jednocześnie rzeczywistego obrazu odnośnie wartości technologii. W przypadku analizowanego preparatu w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych zalecane jest podejście egalitarne, w którym miejsce analizy ekonomicznej zajmuje uzasadnienie ceny (lub analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny).

Uzasadnienie ceny powinno obejmować specyficzne dla danego problemu decyzyjnego elementy, w tym m.in.:

- Ocenę skuteczności klinicznej i siły interwencji względem opcjonalnych sposobów postępowania;
- Ocenę wielkości populacji;
- Ocenę „ryzyka projektu” (ocena ryzyka podjęcia błędnej decyzji refundacyjnej i cenowej) – w tym niepewność oszacowań prezentowanych wyników;
- Ocenę innowacyjności: terapeutycznej, farmakologicznej i technologicznej;
- Propozycję ceny leku oraz informację o cenach i porozumieniach cenowych w innych krajach;
- Ocenę kosztu jednostkowej terapii;
- Przedstawienie aktywności biznesowej i R&D producenta w danym regionie;
- Przedstawienie kosztów R&D oraz kosztów produkcji – możliwych do wykazania;
- Planowane koszty marketingu;
- Propozycje porozumień cenowych;
- Inne.

Oczywistym jest, że w przypadku każdego z leków sierocych istnieją indywidualne czynniki, które w mniejszym lub większym stopniu wpływają na wysoką cenę preparatu. Należy dokładnie je przeanalizować i uzasadnić, w jaki sposób zwiększają one kosztocłonność danego leku sierocego. W przypadku preparatu Duodopa® najbardziej zasadne wydaje się, aby uzasadnienie ceny zawierało rzetelne przedstawienie informacji dotyczących:

- Oceny innowacyjności: terapeutycznej, farmakologicznej i technologicznej;
- Oceny skuteczności klinicznej i siły interwencji względem opcjonalnych technologii;
- Oceny wielkości populacji docelowej, ze szczególnym uwzględnieniem wskazania refundacyjnego w Polsce;
- Oceny kosztu jednostkowej terapii;
- Statusu refundacyjnego oraz informacji o porozumieniach cenowych w innych krajach;

- Przedstawienia kosztów R&D i innych – możliwych do wykazania;
- Propozycji porozumień cenowych;
- Oceny „ryzyka projektu” – w tym niepewności oszacowań dotyczących prezentowanych wyników.

4. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY MEDYCZNE (UNMET NEEDS)

Głównym celem terapeutycznym w zaawansowanej postaci PD jest poprawa sprawności ruchowej poprzez optymalne wydłużenie okresu *on* bez nasilenia dyskinez oraz objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychiatrycznych). [15]

Leczenie przyczynowe PD nie jest znane, ale możliwe jest leczenie objawowe, łagodzące objawy choroby i minimalizujące działania niepożądane stosowanej farmakoterapii, które obejmuje:

- postępowanie nefarmakologiczne (m.in. edukacja chorego, kinezyterapia),
- postępowanie farmakologiczne (lewodopa, agoniści receptorów dopaminowych, inhibitory COMT, leki cholinolityczne, amantadyna, inhibitory MAO-B),
- leczenie operacyjne.

Dobór leczenia przeciwparkinsonowskiego uzależniony jest od stadium zaawansowania i obrazu klinicznego choroby oraz sytuacji społecznej, ekonomicznej i indywidualnych preferencji pacjenta. W terapii objawów motorycznych PD stosowane są przede wszystkim: lewodopa, antagoniści receptorów dopaminowych, inhibitory COMT, leki cholinolityczne, amantadyna oraz inhibitory monoaminooksydazy typu B. Leczenie operacyjne stosowane jest, gdy wyczerpane zostaną inne sposoby leczenia. Polega na uszkodzeniu wybranych struktur mózgu (wzgórze, gałka biała, jądro niskowzgórzowe) podczas zabiegu stereotaktycznego lub wszczepieniu do tych struktur elektrod do stymulacji elektrycznej. Obecnie do standardu leczenia zaawansowanej formy PD należą zabiegi głębokiej stymulacji mózgu (DBS) polegające na wszczepieniu stymulatorów zazwyczaj do jądra niskowzgórzowego (STN, *subthalamic nucleus*) lub wewnętrznej części gałki bladej (GPi, *globus pallidus interna*).

Początek terapii lewodopą powoduje z reguły dużą poprawę sprawności chorych, która utrzymuje się przez kilka lat (tzw. miesiąc miodowy leczenia). Zazwyczaj już po 3-5 latach leczenia aż u 50% chorych pojawiają się specyficzne zaburzenia ruchowe, czyli fluktuacje i dyskinezy. Po 10 latach leczenia problem ten dotyczy już 80% pacjentów.

Fluktuacje motoryczne przejawiają się w formie nieregularnych zmian sprawności ruchowej pacjentów w ciągu doby, wśród których wyróżnia się okresy prawidłowej odpowiedzi na leczenie i dobrej sprawności ruchowej (stany *on*) oraz okresy znacznego pogorszenia sprawności motorycznej (stany *off*). **W przebiegu choroby obserwuje się skracania stanów *on* i wydłużanie stanów *off*. Zjawisko stopniowego wygasania efektu terapeutycznego – tj. skracania stanu *on* w stosunku do planowanego czasu podania kolejnej dawki leku, określane jest mianem „efektu końca dawki” lub „efektu wyczerpywania dawki” (*wearing off*).** Tego typu zmiany sprawności są wyraźnie związane z rytmem przyjmowania leku i dają się przewidzieć.

Obecnie w Polsce u chorych, u których leczenie farmakologiczne nie przynosi zadowalających efektów, finansowane ze środków publicznych jest leczenie za pomocą zabiegu DBS. Jednocześnie, pomimo objęcia refundacją, dostęp do tej metody leczenia jest znacząco ograniczony, co wynika m.in. z ograniczeń zaplecza szpitalnego. Ponadto istnieje szereg przeciwwskazań (np. wiek pacjenta powyżej 70. r.ż.), które wykluczają zastosowanie tej metody leczenia.

Na chwilę obecną w Polsce poza stosowanymi sporadycznie zabiegami DBS, nie ma innych zarejestrowanych technologii znajdujących zastosowanie w terapii pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do DBS. Leczenie choroby Parkinsona w takim stadium jest bardzo trudne, a niekiedy niemożliwe, więc wszelkie nowe sposoby terapii, dające chorym realną szansę na poprawę stanu zdrowia, mają w tym przypadku duże znaczenie.. Chorzy, u których przeprowadzenie DBS jest z pewnych przyczyn niemożliwe, pozostają bez jakiegokolwiek skutecznej metody terapii. W praktyce klinicznej stosowana jest zoptymalizowana terapia doustna, która jednak nie przynosi zadowalających rezultatów.

W przypadku rozpoczęcia finansowania nowej technologii, jaką jest Duodopa, możliwe będzie zaspokojenie potrzeb terapeutycznych dla grupy chorych, dla których brak jest obecnie w Polsce możliwości skutecznego leczenia. Dla wskazanych chorych Duodopa® stanowi jedyną metodę leczenia, dającą szansę na poprawę stanu zdrowia.

5. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA I SIŁA INTERWENCJI SYSTEMU DUODOPA® W PORÓWNANIU Z INNYMI OPCJAMI POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO

5.1. Wyniki analizy skuteczności dla porównania DD vs BSC

5.1.1. Komplikacje późnego okresu choroby

Do komplikacji późnego okresu choroby zaliczane są fluktuacje motoryczne typu *on-off* oraz dyskinezy. W badaniu Olanow 2014 czas trwania stanów *on* i *off* (z/bez dyskinez) analizowano na podstawie dzienników wypełnianych przez pacjentów w warunkach domowych w ciągu 24 godz., w odstępach 30-minutowych. Ponadto oceniano powikłania leczenia ogółem oraz dyskinezy (pyt. 32, 33 i 34 w skali UPDRS IV).

5.1.1.1. Czas spędzony w stanie *off*

W grupie DD w porównaniu z BSC obserwowano istotną statystycznie redukcję czasu spędzanego w stanie *off* (-4,04 vs -2,14, $p = 0,0015$) w ramieniu DD w porównaniu z grupą BSC (Tabela 2).

Tabela 2.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *off* dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC	p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]		
Czas spędzony w stanie <i>off</i> [h/dzień]	12	35	-4,04	0,65	31	-2,14	0,66	-1,91 [-3,05; -0,76]	0,0015	W

a) Średnia (LSM).

5.1.1.2. Czas spędzony w stanie *on*

W grupie DD w porównaniu z ramieniem BSC obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez (3,37 vs 1,09, $p = 0,0142$), jak również bez uciążliwych dyskinez (4,11 vs 2,24, $p = 0,0059$). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *on* dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC	p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]		
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez [h/dzień]	12	35	3,37	1,04	31	1,09	1,05	2,28 [0,47; 4,09]	0,0142	W
Czas spędzony w stanie <i>on</i> , bez uciążliwych dyskinez [h/dzień]	12	35	4,11	0,75	31	2,24	0,76	1,86 [0,56; 3,17]	0,0059	W
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z nieuciążliwymi dyskinezami [h/dzień]	12	35	0,81	0,86	31	1,54	0,86	-0,73 [-2,22; 0,76]	0,3294	Ś
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/dzień]	12	35	-0,11	0,52	31	-0,03	0,52	-0,08 [-0,98; 0,82]	0,8574	Ś

a) Średnia (LSM).

5.1.1.3. UPDRS IV

Stosowanie DD w porównaniu z BSC przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy wyniku w skali UPDRS IV, dotyczącej komplikacji późnego okresu choroby w postaci dyskinez i fluktuacji motorycznych, w stosunku do wartości początkowych. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Zmiana wyniku UPDRS IV dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC	p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]		
UPDRS IV (ogółem)	12	36	-1,1	0,7	33	0,1	0,7	-1,20 [-2,4; -0,1]	0,0361	W
UPDRS IV (pyt. 32, 33, 34)	12	36	0,4	0,5	33	0,8	0,5	-0,40 [-1,1; 0,4]	0,3578	Ś

Wyższy wynik w skali UPDRS IV wskazuje na większą niesprawność.

a) Średnia (LSM).

5.1.2. Ocena funkcji motorycznych

Ocenę funkcji motorycznych przeprowadzono przy użyciu skali UPDRS III. W badaniu nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do zmiany wyniku UPDRS III w stosunku do wartości wyjściowych (Tabela 5).

Tabela 5.
Zmiana wyniku UPDRS III dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC	p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]		
UPDRS III (w stanie <i>on</i>)	12	35	-1,5	2,4	31	-2,90	2,4	1,40 [-2,8; 5,6]	0,5020	Ś

Wyższy wynik w skali UPDRS III wskazuje na większą niesprawność.
a) Średnia (LSM).

5.1.3. Aktywność życia codziennego

W badaniu oceniano aktywność pacjentów w aspekcie wykonywania codziennych czynności za pomocą skali UPDRS II. Wykazano istotną statystycznie przewagę DD nad BSC w odniesieniu do zmiany wyniku UPDRS II w stosunku do wartości początkowych (-1,8 vs 1,3, $p = 0,0086$), co odzwierciedla większą niezależność pacjentów związanych z wykonywaniem czynności życia codziennego. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Zmiana wyniku UPDRS II dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC	p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]		
UPDRS II (w stanie on)	12	35	-1,8	1,3	31	1,3	1,3	-3,00 [-5,3; -0,8]	0,0086	W

Wyższy wynik w skali UPDRS II wskazuje na większą niesprawność.
a) Średnia (LSM).

5.1.4. Ocena funkcji neuropsychicznych i nastroju

Ocenę funkcji neuropsychicznych i nastroju przeprowadzono przy użyciu skali UPDRS I. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do zmiany wyniku UPDRS I w stosunku do wartości wyjściowych

Tabela 7.
Zmiana wyniku UPDRS I dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC	p
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]	
UPDRS I	12	36	-0,2	0,4	33	-0,5	0,4	0,30 [-0,4; 0,9]	0,3741

Wyższy wynik w skali UPDRS I wskazuje na większe zaburzenia.
a) Średnia (LSM).

5.1.5. Ogólne wrażenie poprawy klinicznej

W badaniu Olanow 2014 oceniano wrażenie ogólnej poprawy klinicznej w opinii badacza (CGI-I). Wykazano, że stosowanie DD związane było z istotnie statystycznie większą poprawą kliniczną niż stosowanie BSC (2,3 vs 3,0, $p = 0,0258$). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Wynik CGI-I dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC	p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]		
CGI-I (wartość końcowa)	12	35	2,3	0,4	31	3,0	0,4	-0,70 [-1,4; -0,1]	0,0258	W

a) Średnia (LSM).

5.1.6. Jakość życia

W badaniu Olanow 2014 raportowano wpływ terapii na zmianę jakości życia ocenianej przy użyciu skali swoistej dla choroby Parkinsona (PDQ-39) oraz za pomocą skali uniwersalnej (EQ-5D). Ponadto obciążenie opiekuna analizowano na podstawie skali Zarita.

Porównanie jakości życia pacjentów za pomocą skali PDQ-39 wykazało istotną statystycznie przewagę DD nad BSC w odniesieniu do poprawy: ogólnej jakości życia ($p = 0,0155$), sprawności ruchowej ($p = 0,0148$), aktywności życia codziennego ($p = 0,0129$) oraz komunikacji ($p = 0,0002$). W odniesieniu do pozostałych domen nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami (Tabela 9). Stosowanie DD w porównaniu z BSC wiązało się również z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów ocenianej w skali EQ-5D VAS ($p = 0,0033$) (Tabela 9).

Tabela 9.
Zmiana jakości życia dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC	p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]		
PDQ-39 ogólna jakość życia	12	35	-10,9	3,3	31	-3,9	3,2	-7,00 [-12,6; -1,4]	0,0155	W
PDQ-39 sprawność ruchowa	12	36	-17,3	5	33	-6,8	4,9	-10,40 [-19,1; -1,8]	0,0184	W
PDQ-39 aktywności dnia codziennego	12	36	-12,9	5,3	33	-1,3	5,2	-11,60 [-20,6; -2,5]	0,0129	W
PDQ-39 stan emocjonalny	12	35	-7,1	4	32	-4,9	4	-2,20 [-9,0; 4,6]	0,5246	Ś
PDQ-39 poczucie napiętnowania	12	36	-8,9	4,4	33	-4,5	4,4	-4,50 [-12,0; 3,1]	0,2423	Ś
PDQ-39 wsparcie ze strony otoczenia	12	36	-3,9	3,5	32	-0,1	3,6	-3,80 [-9,9; 2,4]	0,2243	Ś
PDQ-39 funkcjonowanie poznawcze	12	36	-7,3	4	33	-3,2	3,9	-4,00 [-10,8; 2,8]	0,2407	Ś
PDQ-39 komunikowanie się	12	36	-9,5	4,1	33	4,4	4,1	-13,80 [-20,8; -6,8]	0,0002	W
PDQ-39 dyskomfort somatyczny	12	36	-13,5	6,1	33	-10,2	6	-3,30 [-13,6; 6,9]	0,5213	Ś
EQ-5D	12	36	0,05	0,04	32	-0,02	0,04	0,07 [-0,01; 0,15]	0,067	Ś
EQ-5D-VAS	12	36	5,2	4,3	32	-6,3	4,3	11,4 [4,0; 18,9]	0,0033	W
Skala Obciążenia Opiekuna wg Zarita	12	35	-2,8	3,7	31	1,7	3,3	-4,50 [-10,7; 1,7]	0,1501	Ś

W skali PDQ-39 wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia. W skali EQ-5D VAS wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. W skali EQ-5D dodatni wynik oznacza poprawę. W skali obciążenia opiekuna wg Zarita wyższy wynik oznacza większe obciążenie.
a) Średnia (LSM).

5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania DD vs BSC

W badaniu Olanow 2014 ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii było porównywalne w grupie DD i BSC. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się nasileniem łagodnym do umiarkowanego i była związana z procedurą chirurgiczną lub urządzeniem. Większość raportowanych zdarzeń odnotowano w pierwszym tygodniu terapii. W żadnej z grup nie raportowano zgonu (Tabela 10).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: ból brzucha, ból związany z procedurą, zakażenie rany, niedociśnienie ortostaticzne, zaparcia oraz nudności. W odniesieniu do żadnego z raportowanych szczegółowych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami (Tabela 10).

Tabela 10.
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OB [tyg.]	DD n/N (%)	BSC n/N (%)	DD vs BSC RR [95% CI]	DD vs BSC NNT/RD [95% CI]	P
AE	12	35/37 (95%)	34/34 (100%)	0,95 [0,86; 1,04]	RD = -0,05 [-0,14; 0,04]	bd
Przerwanie terapii z powodu AE	12	1/37 (3%)	2/34 (6%)	0,46 [0,04; 4,84]	RD = -0,03 [-0,13; 0,06]	bd
SAE	12	5/37 (14%)	7/34 (21%)	0,66 [0,23; 1,87]	RD = -0,07 [-0,25; 0,10]	bd
Zgony	12	0/37 (0%)	0/34 (0%)	nd	nd	bd
AE szczegółowe (u ≥10% pacjentów)						
Ból brzucha	12	19/37 (51%)	11/34 (32%)	1,59 [0,89; 2,83]	RD = 0,19 [-0,04; 0,42]	bd
Zaparcia	12	8/37 (22%)	7/34 (21%)	1,05 [0,43; 2,59]	RD = 0,01 [-0,18; 0,20]	bd
Wzdęcia	12	6/37 (16%)	4/34 (12%)	1,38 [0,43; 4,47]	RD = 0,04 [-0,12; 0,21]	bd
Nudności	12	11/37 (30%)	7/34 (21%)	1,44 [0,63; 3,30]	RD = 0,09 [-0,11; 0,29]	bd
Wymioty	12	2/37 (5%)	4/34 (12%)	0,46 [0,09; 2,35]	RD = -0,06 [-0,19; 0,07]	bd
Zakażenie rany	12	4/37 (11%)	8/34 (24%)	0,46 [0,15; 1,39]	RD = -0,13 [-0,30; 0,05]	bd
Upadek	12	4/37 (11%)	4/34 (12%)	0,92 [0,25; 3,39]	RD = -0,01 [-0,16; 0,14]	bd
Rumień w miejscu nacięcia	12	7/37 (19%)	4/34 (12%)	1,61 [0,52; 5,01]	RD = 0,07 [-0,09; 0,24]	bd
Wylądowanie po zabiegu	12	4/37 (11%)	3/34 (9%)	1,23 [0,30; 5,08]	RD = 0,02 [-0,12; 0,16]	bd
Ból związany z procedurą	12	11/37 (30%)	12/34 (35%)	0,84 [0,43; 1,65]	RD = -0,06 [-0,27; 0,16]	bd
Zmniejszenie łaknienia	12	0/37 (0%)	4/34 (12%)	0,10 [0,01; 1,83]	NNT = 9 [5; 1015]	bd
Dyskinezy	12	5/37 (14%)	4/34 (12%)	1,15 [0,34; 3,93]	RD = 0,02 [-0,14; 0,17]	bd
Ból głowy	12	3/37 (8%)	4/34 (12%)	0,69 [0,17; 2,86]	RD = -0,04 [-0,18; 0,10]	bd
Niedociśnienie	12	5/37 (14%)	8/34 (24%)	0,57 [0,21; 1,59]	RD = -0,10 [-0,28; 0,08]	bd

Punkt końcowy	OB [tyg.]	DD n/N (%)	BSC n/N (%)	DD vs BSC RR [95% CI]	DD vs BSC NNT/RD [95% CI]	P
ortostatyczne						
Depresja	12	4/37 (11%)	1/34 (3%)	3,68 [0,43; 31,28]	RD = 0,08 [-0,04; 0,19]	bd
Bezsensowność	12	4/37 (11%)	4/34 (12%)	0,92 [0,25; 3,39]	RD = -0,01 [-0,16; 0,14]	bd
Odma otrzewnowa	12	4/37 (11%)	1/34 (3%)	3,68 [0,43; 31,28]	RD = 0,08 [-0,04; 0,19]	bd
Komplikacje związane z urządzeniem						
Komplikacje związane z wstawieniem urządzenia	12	20/37 (54%)	14/34 (42%)	1,31 [0,80; 2,16]	RD = 0,13 [-0,10; 0,36]	bd
Komplikacje urządzenia	12	34/37 (92%)	29/34 (85%)	1,08 [0,91; 1,28]	RD = 0,07 [-0,08; 0,21]	bd
Komplikacje związane z drenem dojelitowym	12	14/37 (38%)	12/34 (35%)	1,07 [0,58; 1,98]	RD = 0,03 [-0,20; 0,25]	bd
Komplikacje związane z PEG	12	11/37 (30%)	12/34 (35%)	0,84 [0,43; 1,65]	RD = -0,06 [-0,27; 0,16]	bd
Komplikacje związane z pompą	12	5/37 (14%)	8/34 (24%)	0,57 [0,21; 1,59]	RD = -0,10 [-0,28; 0,08]	bd
Komplikacje związane ze stomią	12	15/37 (41%)	15/34 (44%)	0,92 [0,53; 1,58]	RD = -0,04 [-0,27; 0,19]	bd

Grade: Ś.

5.3. Wyniki z przedłużonej fazy badania

Randomizowana fazę badania ukończyło 66 pacjentów, spośród których 62 wzięło udział w przedłużonej fazie badania trwającej 52 tyg., w której wszyscy pacjenci otrzymywali DD.

5.3.1. Skuteczność

Wyniki dotyczące skuteczności terapii raportowano jako zmianę względem wartości uzyskanych w momencie rozpoczęcia przedłużonej fazy badania, które odpowiadały wynikom raportowanym na koniec fazy randomizowanej.

U pacjentów, którzy rozpoczęli terapię DD w przedłużonej fazie badania (DD-naive) w porównaniu z wartościami początkowymi obserwowano istotną statystycznie redukcję: czasu spędzonego w stanie *off*, wydłużenie czasu spędzonego w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez, zmniejszenie częstości występowania komplikacji późnego okresu choroby (UPDRS IV), a także poprawę wskaźnika CGI-I, określającego ogólne wrażenie poprawy (Tabela 11).

W grupie pacjentów kontynuujących terapię DD efekty zdrowotne uzyskane w fazie randomizowanej badania utrzymywały się, a w zakresie niektórych punktów końcowych obserwowano nawet dalszą poprawę. Zmniejszenie dolegliwości względem wartości początkowych (uzyskanych na zakończenie badania RCT) odnotowano w odniesieniu do czasu spędzonego w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez, komplikacji późnego okresu choroby (UPDRS IV), dyskinez (UPDRS IV 32–34) oraz ogólnego wrażenia poprawy (Tabela 11).

Zarówno w grupie pacjentów kontynuujących terapię DD, jak również w grupie pacjentów, którzy rozpoczęli terapię DD w przedłużonej fazie badania, u większości pacjentów obserwowano bardzo dużą lub dużą poprawę stanu klinicznego w opinii badacza (CGI-I) w porównaniu do stanu wyjściowego chorych (Tabela 12).

Tabela 11.
Wyniki z przedłużonej fazy badania Olanow 2014 w odniesieniu do skuteczności terapii (zmiana względem wartości początkowych tj. po zakończeniu fazy RCT, a przed rozpoczęciem fazy przedłużonej)

Punkt końcowy	Grupa	Kontynuacja DD			p
		N	Zmiana ^a	SD	
Czas spędzony w stanie <i>off</i> [h/dzień]	DD	32	-0,42	2,67	0,377
	DD-naive	27	-2,34	2,78	<0,001
Czas spędzony w stanie <i>on</i> , bez uciążliwych dyskinez ^b [h/dzień]	DD	32	1,00	2,58	0,036
	DD-naive	27	2,19	3,70	0,005
UPDRS I	DD	33	0,3	1,9	0,361
	DD-naive	26	0,7	1,7	0,06
UPDRS II (w stanie <i>on</i>)	DD	33	0,5	3,4	0,447
	DD-naive	26	-1,0	7,0	0,453
UPDRS III (w stanie <i>on</i>)	DD	33	1,5	7,0	0,226
	DD-naive	25	-0,5	10,4	0,82
UPDRS IV	DD	33	-1,6	2,5	<0,001
	DD-naive	26	-1,4	3,0	0,022
UPDRS IV (pyt. 32, 33, 34)	DD	33	-0,8	1,7	0,006
	DD-naive	26	-0,1	1,7	0,824
CGI-I	DD	33	2,1	1,2	<0,001
	DD-naive	29	2,3	1,6	<0,001
PDQ-39 ogólna jakość życia	DD	32	1,5	12,7	0,505
	DD-naive	26	-3,5	13,4	0,191
PDQ-39 sprawność ruchowa	DD	33	2,3	19,5	bd
	DD-naive	26	-8,5	18,6	bd
PDQ-39 aktywności dnia codziennego	DD	33	0,4	14,0	bd
	DD-naive	26	-6,7	19,9	bd
PDQ-39 stan emocjonalny	DD	32	4,0	16,4	bd
	DD-naive	26	1,9	18,1	bd
PDQ-39 poczucie napiętnowania	DD	32	0,2	15,2	bd
	DD-naive	26	-6,3	20,7	bd
PDQ-39 wsparcie ze strony otoczenia	DD	33	1,8	17,2	bd
	DD-naive	26	-2,7	15,5	bd
PDQ-39 funkcjonowanie poznawcze	DD	33	1,3	16,3	bd

Punkt końcowy	Grupa	Kontynuacja DD			p
		N	Zmiana ^a	SD	
PDQ-39 komunikowanie się	DD-naive	26	3,8	16,7	bd
	DD	33	8,3	18,4	bd
PDQ-39 dyskomfort somatyczny	DD-naive	26	-1,9	15,3	bd
	DD	33	-2,8	18,8	bd
EQ-5D	DD-naive	26	1,0	19,5	bd
	DD	33	-0,009	0,173	0,755
EQ-5D-VAS	DD-naive	26	-0,006	0,220	0,898
	DD	33	-0,9	15,1	0,74
Skala Obciążenia Opiekuna wg Zarita	DD-naive	26	4,5	15,5	0,152
	DD	24	1,1	9,7	0,576
	DD-naive	20	-1,8	9,0	0,397

OB – 52 tyg.; Grade: Ś.

a) Średnia.

b) Czas spędzony w stanie on bez dyskinez + czas spędzony w stanie on z nieuciążliwymi dyskinezami.

Tabela 12.
Ocena w skali CGI-I w przedłużonej fazie badania Olanow 2014 w 52 tyg.

Ocena w skali CGI-I	DD	DD-naive
Bardzo duża poprawa	39,4%	41,4%
Duża poprawa	30,3%	27,6%
Minimalna poprawa	15,2%	13,8%
Brak zmian	12,1%	0%
Minimalne pogorszenie	3,0%	10,3%
Znaczne pogorszenie	0%	6,9%

OI – 52 tyg. Grade: Ś.

5.3.2. Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z przedłużonej fazy badania są zgodne z wynikami uzyskanymi w fazie RCT. Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego. Jedynie u trzech pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. W trakcie 52-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (>20%) w trakcie przedłużonej fazy badania należały: rumień w miejscu nacięcia, upadek, zmniejszenie poziomu witaminy B6, pooperacyjne zakażenie rany oraz bezsenność (Tabela 13).

Tabela 13.
Wyniki przedłużonej fazy badania Olanow 2014 w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	DD [n/N (%)]	DD-naive [n/N (%)]
AE	31/33 (94%)	28/29 (97%)
SAE	5/33 (15%)	9/29 (31%)
Przerwanie leczenia z powodu AE	1/33 (3%)	2/29 (7%)
Zgon	0/33 (0%)	0/29 (0%)
AE szczegółowe (u ≥10% pacjentów)		
Rumień w miejscu nacięcia	7/33 (21%)	11/29 (38%)
Upadek	7/33 (21%)	6/29 (21%)
Zmniejszenie poziomu witaminy B6	8/33 (24%)	5/29 (17%)
Pooperacyjne zakażenie rany	5/33 (15%)	6/29 (21%)
Zaparcia	4/33 (12%)	5/29 (17%)
Bezsenność	2/33 (6%)	7/29 (24%)
Nudności	4/33 (12%)	5/29 (17%)
Zakażenie dróg moczowych	5/33 (15%)	4/29 (14%)
Choroba Parkinsona ^a	4/33 (12%)	4/29 (14%)
Wyładowanie po zabiegu	3/33 (9%)	5/29 (17%)
Ból związany z procedurą	4/33 (12%)	4/29 (14%)
Brodawki łojotokowe	5/33 (15%)	3/29 (10%)
Ból stawów	5/33 (15%)	2/29 (7%)
Wzrost homocysteiny we krwi	5/33 (15%)	2/29 (7%)
Dyskinezy	4/33 (12%)	3/29 (10%)
Zamrożenie chodu (<i>freezing phenomenon</i>)	4/33 (12%)	3/29 (10%)
Komplikacje związane z urządzeniem		
Ogółem	26/33 (79%)	24/29 (83%)
SAE ogółem (u ≥2 pacjentów z obu grup)	1/33 (3%)	2/29 (7%)
Komplikacje związane z pompą	18/33 (55%)	16/29 (55%)
Komplikacje związane z drenem dojelitowym	15/33 (45%)	16/29 (55%)
Komplikacje związane z PEG	11/33 (33%)	11/29 (38%)
Komplikacje związane ze stomią	12/33 (36%)	15/29 (52%)
Inne	6/33 (18%)	4/29 (14%)

OI – 52 tyg. Grade: Ś.

Raportowane AE to zdarzenia pojawiające się w trakcie leczenia (tzw. TEAE).

a) Ponowne pojawienie się objawów choroby, najczęściej ze względu na problemy z podawaniem leku.

5.4. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

5.4.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Duodopy, opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Duodopy na stronach internetowych URPL, EMA oraz MHRA.

Na stronach internetowych FDA zidentyfikowano trzy dokumenty opublikowane w rejestrze MAUDE (*Manufacturer and User Facility Device Experience Database*) prowadzonym przez FDA, w którym znajdują się raporty dotyczące działań niepożądanych związanych z wyrobami medycznymi.

Raport z dnia 17 października 2011 r. dotyczy czasowego zatrzymania infuzji DD u pacjenta biorącego udział w badaniu klinicznym. U pacjenta zaobserwowano pogorszenie objawów dyskinez, po ustąpieniu których infuzja została wznowiona. Po tym zdarzeniu nie odnotowano u pacjenta żadnych trwałych powikłań. [16]

W dokumencie z dnia 9 marca 2011 r. został przedstawiony przypadek pacjenta z zaawansowaną PD, u którego wystąpiły powtarzające się infekcje podczas stosowania infuzji DD za pomocą cewnika dojelitowego przy użyciu PEG. Pacjent stosował DD od 2009 roku. W roku 2011 zdiagnozowano u niego infekcję spowodowaną umiejscowieniem się wewnętrznej części drenu w błonie śluzowej ściany żołądka. Cewnik dojelitowy został usunięty, a pacjentowi na czas zagojenia się żołądka podawano DD przy użyciu zgłębnika nosowo-dwunastniczego. Hospitalizacja nie była konieczna. Dalsze losy pacjenta nie są znane. [17]

Raport z dnia 12 września 2009 r. opisuje przypadek niedrożności cewnika dojelitowego u pacjenta z zaawansowaną PD stosującego DD przez PEG. W 2009 roku pacjent przeszedł zabieg założenia PEG. Po miesiącu zaobserwowano wystąpienie niedrożności cewnika (brak możliwości jego przepłukania). W badaniu rentgenologicznym stwierdzono skręcenie drenu. W okresie, w którym infuzja DD była niemożliwa pacjent otrzymywał terapię doustnym preparatem zawierającym lewodopę. Tego samego dnia 80-centrymetrowy cewnik został skrócony o 15 cm, co umożliwiło wznowienie infuzji. Stan pacjenta pozostał stabilny. Opisany wyrób medyczny (odcięty fragment drenu) został wysłany do producenta w celu dokładniejszego przeanalizowania. Analiza nie wykazała niedrożności otrzymanego fragmentu cewnika, jednocześnie przegląd rejestru danych dotyczących użytkowania

niniejszego wyrobu nie wskazywał na wcześniejsze występowanie podobnych problemów. Producent nie stwierdził wystąpienia wad produktu, a jako przyczynę wystąpienia niedrożności w opisywanym przypadku wskazał możliwość skręcenia cewnika podczas jego umieszczania lub użytkowania. [18]

5.4.2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności na podstawie ChPL

Szereg ostrzeżeń i środków ostrożności odnosi się do lewodopy, a zatem również do preparatu Duodopa:

- Preparat Duodopa nie jest zalecany w leczeniu polekowych reakcji pozapiramidowych.
- Preparat Duodopa powinien być ostrożnie podawany pacjentom z ciężką chorobą sercowo-naczyniową lub płuc, astmą oskrzelową, chorobą nerek, wątroby lub endokrynną, lub z chorobą wrzodową bądź drgawkami w wywiadzie.
- U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, u których utrzymują się zaburzenia rytmu serca, pochodzące z węzła przedsionkowo-komorowego lub komorowe, podczas początkowego dostosowania dawki należy szczególnie dokładnie monitorować czynność serca.
- Wszystkich pacjentów należy dokładnie monitorować pod kątem rozwoju zaburzeń psychicznych, depresji z tendencjami samobójczymi i innych poważnych zaburzeń psychicznych; pacjenci z psychozą w wywiadzie lub aktualnie występującą powinni być leczeni ostrożnie.
- Należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu leków przeciwpsychotycznych o właściwościach blokowania receptorów dopaminowych, szczególnie antagonistów receptora D2, a pacjenci powinni być dokładnie obserwowani pod kątem utraty skuteczności działania przeciw PD lub nasilenia objawów PD.
- Pacjentów z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączania można leczyć preparatem Duodopa z zachowaniem ostrożności, pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane, a pacjent jest dokładnie monitorowany w kierunku zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego.
- Należy zachować ostrożność w przypadku podawania preparatu pacjentom przyjmującym inne leki mogące powodować niedociśnienie ortostatyczne.
- Lewodopa może wywoływać senność i epizody nagłej senności, dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych.
- Pacjentów należy dokładnie obserwować po nagłym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania lewodopy z karbidopą, gdyż po nagłym odstawieniu leków przeciw parkinsonizmowi obserwowano objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny, jak również rabdomiolizę wtórną do złośliwego zespołu neuroleptycznego lub ciężkich dyskinez (rzadko). Nie zgłaszano występowania złośliwego zespołu neuroleptycznego ani rabdomiolizy w związku z podawaniem preparatu Duodopa.

- Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem Duodopa, mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido i hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, a także kompulsywne lub napadowe objadanie się. W razie wystąpienia takich objawów zaleca się przeanalizowanie stosowanego leczenia.
- U pacjentów z PD, w porównaniu do populacji ogólnej, występuje zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka, aczkolwiek nie wyjaśniono, czy zwiększone ryzyko było spowodowane PD czy innymi czynnikami, takimi jak leki stosowane w PD. Dlatego podczas stosowania produktu Duodopa zaleca się pacjentom i personelowi medycznemu regularną kontrolę w celu wykluczenia czerniaka. Najbardziej właściwe jest prowadzenie przez specjalistów (np. dermatologów) okresowych badań skóry.
- Jeśli konieczne jest zastosowanie ogólnego znieczulenia, leczenie preparatem Duodopa można kontynuować tak długo, jak długo pacjent może przyjmować płyny i leki doustne. Terapię można wznowić, jak tylko dozwolone będzie doustne przyjmowanie płynów.
- Dawka preparatu Duodopa może wymagać zmniejszenia w celu uniknięcia dyskinez wywołanych przez lewodopę.
- Podczas długookresowej terapii zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu sercowo-naczyniowego oraz nerek.
- Duodopa zawiera hydrazynę, która może być genotoksyczna i potencjalnie kancerogenna.
- Przeprowadzone w przeszłości zabiegi chirurgiczne w górnej części jamy brzusznej mogą powodować trudności w wytworzeniu gastrostomii lub jejunostomii.
- Do powikłań raportowanych podczas badań klinicznych i zgłaszanych po wprowadzeniu na rynek zalicza się: bezoar, czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit, nadżerkę lub wrzód w miejscu założenia cewnika, krwotok jelitowy, niedokrwienie jelita, niedrożność mechaniczną jelit, perforację jelita, wgłobienie jelita, zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, odmę otrzewnową oraz zakażenie rany pooperacyjnej. Bóle brzucha mogą być objawem wymienionych powikłań. Niektóre zdarzenia mogą mieć poważne konsekwencje, takie jak zabieg chirurgiczny i (lub) zgon. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi prowadzącemu wystąpienie któregośkolwiek objawu związanego z powyższymi zdarzeniami.
- Obniżona zdolność do obsługiwanego urządzenia może prowadzić do powikłań, dlatego w przypadku takich pacjentów opiekun (np. pielęgniarka, pomocnik pielęgniarki lub bliski krewny) powinien pomagać choremu.
- Nagłe lub stopniowe nasilanie się spowolnienia ruchowego może wskazywać na niedrożność urządzenia i powinno być zbadane w celu ustalenia przyczyny. [3]

5.5. Podsumowanie

Preparat Duodopa (DD) jest skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z zaawansowaną postacią PD. W porównaniu ze zoptymalizowaną terapią standardową (BSC) prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy jakości życia pacjentów oraz poprawy ich ogólnej kondycji fizycznej, wyrażonej **wydłużeniem stanu on bez dyskinez i bez uciążliwych dyskinez przy jednoczesnej redukcji czasu spędzonego w stanie off**. Nie zaobserwowano, ażeby stosowanie DD przyczyniało się do znamienego statystycznie wzrostu stopnia nasilenia dyskinez. Po podaniu pacjenci uzyskiwali istotną statystycznie poprawę w zakresie aktywności życia codziennego, jak również obserwowano u nich istotnie statystycznie większą poprawę w skali CGI-I. W przedłużonej fazie badania, trwającej 52 tyg., wykazano, iż efekty zdrowotne uzyskane w części randomizowanej badania utrzymywały się w dłuższym okresie obserwacji.

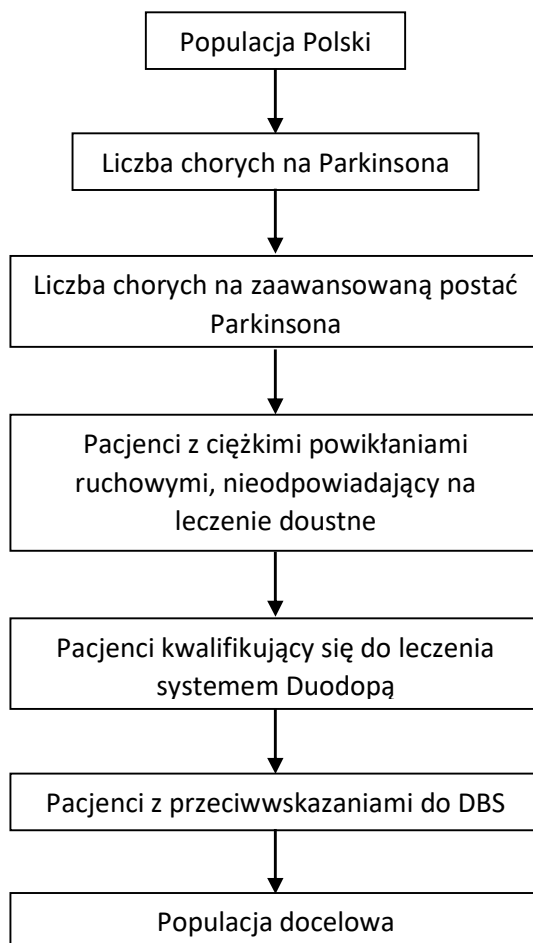
Jednocześnie profil bezpieczeństwa jest akceptowalny, a zdarzenia niepożądane, w zdecydowanej większości, były związane z procedurą chirurgiczną lub urządzeniem i występowały z podobną częstością w obu grupach, co należy tłumaczyć podwójnym zaślepieniem, którego konsekwencją było zastosowanie placebo w ramieniu BSC podawanego analogicznie jak DD. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: ból brzucha, ból związany z procedurą, zakażenie rany, niedociśnienie ortostatyczne, zaparcia, nudności oraz bezsenność. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z przedłużonej fazy badania są zgodne z wynikami uzyskanymi w fazie RCT.

6. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ DLA SYSTEMU DUODOPA® W POLSCE

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do głębokiej stymulacji mózgu (DBS).

Liczebność populacji docelowej analizy wyznaczono w ramach analizy BIA [19] kompilując polskie dane demograficzne (prognozowana liczba osób w wieku powyżej 50 lat oraz wskaźnik chorobowości dla choroby Parkinsona) z danymi epidemiologicznymi odnalezionymi w ramach systematycznego przeszukania zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej [20] oraz niesystematycznego przeszukanie sieci Internet. Oszacowanie przeprowadzono według poniższego schematu (Rysunek 1)

Rysunek 1
Schemat oszacowania populacji docelowej



Szczegóły przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w analizie BIA [19].

6.1. Rozpowszechnienie Duodopy w populacji docelowej

W ramach analizy BIA dokonano oszacowania prognozowanego rozpowszechnienia systemu Duodopa w Polsce na podstawie publikacji opisujących doświadczenia innych państw dotyczących wprowadzenia Duodopy. Na podstawie odnalezionych badań raportujących rzeczywiste zużycie Duodopy w 4 europejskich państwach, oszacowano prognozowaną liczbę pacjentów, którzy będą stosować Duodopę w Polsce w przypadku podjęcia decyzji o refundacji tego leku ze środków publicznych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

7. OCENA RYZYKA PROJEKTU I NIEPEWNOŚCI OSZACOWAŃ

Skłonność do podjęcia przez regulatora pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii z zastosowaniem systemu Duodopa® w leczeniu pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona koreluje z rodzajami i zakresem ryzyka wynikającego z niepewności oszacowań dla kluczowych parametrów z raportu HTA (liczebność populacji docelowej, prognozowana liczba pacjentów którzy będą objęci leczeniem, w mniejszym stopniu dawkowanie leku) oraz innych czynników ryzyka.

7.1. Liczebność populacji leczonej DD

Główne ryzyko w tym przypadku związane jest z nieutrzymaniem dyscypliny finansowej przez płatnika publicznego, wynikającym z niepewności oszacowań liczebności populacji leczonej z zastosowaniem systemu Duodopa® w kolejnych latach. Ryzyko to jest ograniczone w przypadku wprowadzenia programu lekowego z precyzyjnie określonymi kryteriami włączenia i wykluczenia pacjentów z programu. Nawet jednak precyzyjnie określone kryteria włączenia do programu lekowego pozostawiają pewien rozrzut i związaną z tym istotną niepewność oszacowań. Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet, prognozowana przy uwzględnieniu stopniowego włączania pacjentów do leczenia oraz przerywania terapii średnia liczba pacjentów leczonych systemem Duodopa® w ramach programu lekowego w kolejnych latach 2017-2019 wyniesie [REDACTED]

[19] W przypadku systemu Duodopa należy podkreślić, że liczba pacjentów leczonych będzie ściśle zależęć od liczby certyfikowanych ośrodków prowadzących terapię z zastosowaniem ocenianej technologii. Z uwagi na to, że proces wdrażania systemu Duodopa, w tym przeprowadzenie szkoleń personelu medycznego oraz edukacja pacjentów i ich opiekunów, wymaga odpowiedniego czasu, liczba pacjentów leczonych systemem Duodopa w pierwszych latach refundacji będzie niewielka. Nieprzewidziany wzrost liczby leczonych pacjentów powyżej szacowanych wartości skutkowałby wzrostem wydatków ze środków publicznych.

Z drugiej strony należy podkreślić, że w przypadku rozważanej technologii medycznej, ryzyko przekroczenia zakładanej liczby pacjentów wynikające ze stosowania leku „soft label”, „off label” oraz poza wskazaniem refundacyjnym jest niewielkie. Wynika to ze specyfiki terapii za pomocą systemu Duodopa® oraz ścisłej kontroli włączania pacjentów do leczenia w ramach programu lekowego.

Istotnym czynnikiem który będzie mieć wpływ na liczbę pacjentów, którzy będą mogli rozpocząć leczenie w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będą m.in. potrzeba przeszkolenia personelu szpitalnego, pacjentów i ich opiekunów. Istniejące ograniczenia systemowe wydają się również w znacznym stopniu determinować liczbę chorych, którzy będą mogli otrzymać leczenie. Jest to kolejny

czynnik zmniejszający ryzyko przekroczenia przewidywanej liczby pacjentów w pierwszych latach refundacji.

7.2. Przeciętne zużycie DD na pacjenta

Ryzyko po stronie regulatora związane jest również z rzeczywistym dziennym zużyciem systemu Duodopa®, które może być wyższe od przyjętego w analizie w opracowanym raporcie.

Zgodnie z ChPL dla produktu Duodopa, kasety leku mają charakter jednorazowy i powinny być wykorzystane w ciągu jednej doby [3]. Oznacza to, że każdy z pacjentów zużywa co najmniej jedną kasety zawierającą 2000 mg lewodopy (oraz 500 mg karbidopy) bez względu na to, czy zostanie wykorzystana całość preparatu. Dodatkowo u części pacjentów może być konieczność zastosowania większej dawki leku niż zawiera jedna kasetka – tacy pacjenci będą zużywać dwie kasety preparatu Duodopa na dobę. Zgodnie z wynikami badań obserwacyjnych 7,27% pacjentów leczonych preparatem Duodopa zużywa 2 kasety dziennie, pozostali jedną. [22, 23] W analizie wrażliwości przyjęto, że wszyscy pacjenci zużywają dokładnie jedną kasety dziennie. Przy powyższych założeniach uwzględniając codzienne stosowanie preparatu Duodopa wyznaczono średnią roczną liczbę kaset wykorzystaną przez jednego pacjenta.

Tabela 19.
Zużycie dobowe preparatu Duodopa

Parametr	Zużycie preparatu Duodopa / doba		Średnia roczna liczba zużytych kaset przez jednego pacjenta
	1 kasetka	2 kasety	
Zużycie preparatu Duodopa	92,73%	7,27%	392

Dawka DD każdorazowo ustalana i dostosowywana jest indywidualnie, stąd rzeczywiste dawki, stosowane w praktyce klinicznej mogą różnić się od przyjętego na potrzeby analiz założenia o stałym dziennym zużyciu kasetek.

7.3. Ocena efektywności DD

Duodopa® żel dojelitowy jest technologią sierocą, znajdującą zastosowanie u niewielkiej populacji chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Fakt ten prowadzi do powstania trudności związanych z projektowaniem oraz przeprowadzaniem badań klinicznych (w tym rekrutacją odpowiednio dużej próby). Analizując dostępne dane kliniczne, na podstawie których sformułowane zostały wnioski co do skuteczności DD, należy mieć na uwadze, że system Duodopa® można przyrównać do terapii „substytucyjnej”, w związku z czym efekty farmakologiczne jej działania obserwowane są niemal natychmiast, a skuteczność może być oceniana w związku z tym w relatywnie krótkim horyzoncie czasowym. Stosunkowo niewielka liczebnie populacja włączona do badań RCT dla Duodopy® oraz krótki okres obserwacji mogą w związku z powyższym zwiększać niepewność oszacowań tylko w

nieznacznym stopniu. Ze względu na charakter interwencji (terapia zbliżona działaniem do „substytucyjnej”), krótki okres interwencji w badaniach RCT wydaje się nie mieć znaczenia w aspekcie oceny skuteczności. Efekt kliniczny DD potwierdzony został w badaniach typu przed/po na odpowiednio większej próbie chorych.

Co ważne, krótkoterminową efektywność kliniczną systemu Duodopa w porównaniu z BSC wykazano w ramach 12-tygodniowego badania randomizowanego, następnie w przedłużonej fazie najnowszego badania randomizowanego (ocena dla kolejnych 52 tygodni) wykazano utrzymywanie się efektu terapeutycznego uzyskanego podczas pierwszych tygodni terapii. Jest to o tyle istotne, że takie dowody naukowe nie są często dostępne dla innych leków stosowanych w chorobach rzadkich.

7.4. Podsumowanie

Badania kliniczne, na podstawie których wnioskowano o efektywności systemu Duodopa® stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe. Zaprezentowana jakość i precyzja oszacowania wyników obarczona jest stosunkowo niewielką niepewnością. Brak jest zatem ryzyka związanego z niższą niż wykazana w badaniach skutecznością DD w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Istotna jest natomiast minimalizacja ryzyka finansowego po stronie regulatora związanego ze wzrostem liczebności populacji leczonej oraz rzeczywistym dawkowaniem systemu Duodopa®. Zidentyfikowane ryzyka mogą zostać zminimalizowane przez zastosowanie zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny porozumienia podziału ryzyka opartego na podziale ryzyka w zależności od liczby zużytych opakowań leków w ciągu roku (*price volumen agreement*). Objęcie finansowaniem ze środków publicznych systemu Duodopa® w zaproponowanej populacji umożliwi natomiast kontrolę objawów choroby u pacjentów, u których inne metody leczenia nie mogą być zastosowane, a system DD stanowi jedyną skuteczną opcję leczenia.

8. OCENA INNOWACYJNOŚCI TERAPEUTYCZNEJ, FARMAKOLOGICZNEJ I TECHNOLOGICZNEJ SYSTEMU DUODOPA®

Jednym z elementów stanowiących uzasadnienie ceny dla technologii medycznych stosowanych we wskazaniach rzadkich/ultrazadkich jest innowacyjność. Pod pojęciem innowacji przyjmuje się praktyczne zastosowanie nowej wiedzy lub technologii, lub też wykorzystanie dotychczasowej wiedzy w nowy, korzystny sposób.

Innowacyjność z perspektywy procesu to innowacyjność produkcji, czyli wdrożenie nowego sposobu wytwarzania substancji lub poprawa jakościowa istniejącego produktu. Innowacją technologiczną będzie więc cząsteczka chemiczna lub lek biologiczny, o takim samym działaniu terapeutycznym, jak już dostępne opcje postępowania, a wytwarzany przy wykorzystaniu innych metod lub wyższych standardów produkcyjnych. [10]

Drugim typem innowacyjności jest innowacyjność farmakologiczna. Innowacją farmakologiczną będzie interwencja medyczna o zbliżonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa do opcjonalnych metod postępowania w danym wskazaniu (w określonej grupie osób) – ewentualne różnice nie są istotne klinicznie – ale która posiada lepszą farmakokinetykę lub nowy mechanizm działania. [10]

W kontekście wartości technologii medycznej dla pacjenta należy przede wszystkim mówić o innowacyjności terapeutycznej i postaci farmaceutycznej. Ocena innowacyjności związana z wartością kliniczną, jaką dana technologia przynosi choremu jest najistotniejsza z punktu widzenia ustalania i uzasadniania cen. Ocena technologii medycznych w oparciu o badania kliniczne z uwzględnieniem wniosku o sile interwencji (z miarami rozrzutu) oraz dane dotyczące niepewności oszacowań mają w tym zakresie kluczowe znaczenie. Nową technologię medyczną określa się mianem innowacji terapeutycznej, gdy w danym wskazaniu nie było dotąd technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej (jest to pierwsza metoda leczenia o udowodnionej efektywności) lub nowa technologia (np. lek) jest istotnie bardziej skuteczna od stosowanego dotąd standardu. Idealnie, gdy innowacja posiada naukowo udowodnioną efektywność (efektywność kliniczna – *efficacy*) wykazaną w wysokiej jakości randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym typu *superiority* (lub w przeglądzie systematycznym takich badań) w stosunku do obowiązującego do tej pory standardu postępowania. [10]

Duodopa® stanowić może w Polsce nową i jedyną refundowaną opcję leczenia dla pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi, w przypadku gdy zastosowanie dostępnych połączeń konwencjonalnych leków doustnych nie przynosi rezultatów oraz gdy istnieją przeciwwskazania do DBS. Obecnie utrzymanie właściwej kontroli objawów w stadium

zaawansowanym choroby Parkinsona jest bardzo trudne, a niejednokrotnie niemożliwe, więc wszelkie nowe sposoby terapii, dające chorym realną szansę na poprawę stanu zdrowia, mają w tym przypadku duże znaczenie.

Leki przeciwparkinsonowskie, stosowane w terapii objawów motorycznych PD, w początkowym etapie leczenia, powodują z reguły dużą poprawę sprawności chorych, która utrzymuje się przez kilka lat. Zazwyczaj już po 3-5 latach leczenia aż u 50% chorych pojawiają się specyficzne zaburzenia ruchowe, czyli fluktuacje i dyskinezy. Po 10 latach leczenia problem ten dotyczy już 80% pacjentów. Fluktuacje motoryczne przejawiają się w formie nieregularnych zmian sprawności ruchowej pacjentów w ciągu doby, wśród których wyróżnia się okresy prawidłowej odpowiedzi na leczenie i dobrej sprawności ruchowej (stany on) oraz okresy znacznego pogorszenia sprawności motorycznej (stany off). W przebiegu choroby obserwuje się skracania stanów on i wydłużanie stanów off. Zjawisko stopniowego wygasania efektu terapeutycznego – tj. skracania stanu on w stosunku do planowanego czasu podania kolejnej dawki leku, określane jest mianem „efektu końca dawki” lub „efektu wyczerpywania dawki” (wearing off).

Skuteczność terapii systemem Duodopa® tłumaczona jest faktem zapewnienia ciągłej stymulacji dopaminergicznej poprzez zastosowanie innowacyjnej formy podania leku, jakim jest podanie dojelitowe w postaci żelu. Dojelitowe wlewy lewodopy podawane przez zgłębnik założony przez powłoki skórne jamy brzusznej pozwalają na osiągnięcie stabilnego stężenia lewodopy w surowicy i tym samym zmniejszenie fluktuacji oraz dyskinez. [24] Zapewnienie stabilnego stężenia lewodopy jest najbardziej efektywną metodą zapobiegania długim oraz okresom wyłączenia („off”), których pojawianie się jest nieprzewidywalne oraz pozwala na szybkie podanie dodatkowych dawek leku („bolus”), w przypadku pojawienia się u pacjenta zaburzeń motorycznych. Umożliwia odzyskanie kontroli nad objawami motorycznymi oraz poprawę jakości życia chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Osiągnięcie takiego efektu nie jest możliwe podczas podania doustnego leków przeciwparkinsonowskich. Dojelitowe podawanie lewodopy pozwala dodatkowo na rezygnację z innych leków podczas terapii, co może pomóc w uzyskaniu poprawy w zakresie objawów pozaruchowych. [25] Podawanie dojelitowe pozwala też uniknąć negatywnego wpływu zaburzeń opróżniania żołądka na wchłanianie leków przeciwparkinsonowskich, co jest kolejnym zabezpieczeniem pozwalającym na utrzymanie stałego ich poziomu we krwi. Innowacyjność terapeutyczna Duodopy® wyraża się więc przede wszystkim w tym, że jej zastosowanie u pacjentów z chorobą Parkinsona, pozwala na ograniczenie pulsacyjnego charakteru działania lewodopy (które obserwuje się przy podawaniu doustnym), poprzez ciągły wlew bezpośrednio do miejsca, w którym następuje jej wchłanianie (początkowy odcinek jelita cienkiego). [24] Dzięki temu można osiągnąć wyższy stopień bezpieczeństwa terapii i ograniczyć częstość występowania działań niepożądanych, obserwowanych przy doustnym podawaniu leku.

Unowocześnienie sposobu podawania lewodopy wymagało czasu i nakładów finansowych. Warto podkreślić, że już w latach 70. XX wieku próbowano ominąć konieczność podawania lewodopy doustnie i wykorzystano dożylną drogę podania. Takie rozwiązanie przynosiło efekty terapeutyczne

u pacjentów z chorobą Parkinsona z towarzyszącymi fluktuacjami.[25] Jednakże, prowadzenie ciągłego wlewu dobowego wymagało użycia kilku litrów płynu, co w terapii codziennej nie jest praktyczne, a w dłuższym horyzoncie – szkodliwe dla pacjenta. Co więcej, wodny roztwór lewodopy wymagał utrzymania pH na poziomie 2-3, a w temperaturze pokojowej cechował się niewystarczającą stabilnością, co z kolei nie pozwalało zapewnić stałości dystrybucji składników aktywnych. W latach 90. XX wieku podjęto próbę podawania roztworu lewodopy bezpośrednio do jelita cienkiego.[26] Napotkano jednak na trudności techniczne podczas prób zmniejszenia objętości płynu koniecznego do rozpuszczenia tak dużej dawki leku oraz problem związany ze zbyt dużymi rozmiarami pompy. Zawieszenie lewodopy w żelu etylocelulozowym (20 mg/ml lewodopy i 5 mg/ml karbidopy), który wykorzystano w terapii systemem Duodopa®, pozwala na uzyskanie dużych stężeń leku przy zachowaniu dobrej stabilności fizykochemicznej i stosunkowo niewielkiej objętości leku. [24] Produkcja przebiega przy wykorzystaniu mikrocząsteczek związków aktywnych (lewodopy i karbidopy) z zachowaniem szczególnych wymagań co do lepkości zawiesiny, przez co zapewniona zostaje stabilność fizykochemiczna żelu.

Duodopa® żel dojelitowy ma specjalne wymagania odnośnie przechowywania oraz transportu. Konieczne jest zapewnienie tzw. zimnego łańcucha dostaw, a maksymalny okres przechowywania kasetek z żelem wynosi ok. 15 tygodni. Z uwagi na niewielką liczbę pacjentów posiadających wskazania do leczenia za pomocą systemu Duodopa® oraz krótki okres przechowywania, DD może być produkowana wyłącznie w małych partiach w trakcie jednego cyklu produkcyjnego. Kasetki z żelem dojelitowym Duodopa® są dystrybuowane do aptek w krótkich i regularnych odstępach.

Powyższe fakty należy również uwzględnić, oceniając innowacyjność technologiczną analizowanego preparatu, która dotyczy w tym przypadku głównie opracowania nowej drogi podawania leku. Wykorzystanie pompy składającej się na system Duodopa® pozwala na umieszczenie jej na pasku i swobodne przemieszczanie się chorego (może być ukryta pod ubraniem). [27] Pompa umożliwia również zaprogramowanie wielkości podawanych dawek substancji czynnych, przez co terapia może być zindywidualizowana i dostosowana do zapotrzebowania na lek pojedynczego pacjenta. Także 100 ml kasetka zawierająca żel dojelitowy, może być swobodnie noszona przez chorego nie wywierając większego wpływu na swobodę ruchów, jakość życia czy sposób wykonywania codziennych czynności. Nowy sposób podawania lewodopy wiąże się zatem nie tylko z możliwością leczenia pacjentów, dla których obecnie w Polsce nie ma alternatywy, ale także świadczy o innowacyjności technologicznej i farmakologicznej osiągniętej przez producenta.

9. PROPOZYCJA CENY LEKU

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. OCENA KOSZTU TERAPII JEDNOSTKOWEJ

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]

Leki doustne

Koszty leków doustnych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona w Polsce obliczono na podstawie obowiązującego na dzień zakończenia analizy wykazu leków refundowanych [6] oraz danych dotyczących wielkości sprzedaży w okresie od kwietnia 2015 do marca 2016 (najnowsze dane z ostatnich 12 miesięcy). [28, 29] Dawkowanie poszczególnych leków przyjęto na poziomie zdefiniowanej dawki dobowej (DDD, ang. *Defined Daily Dose*).

Obliczenia przeprowadzono w podziale na perspektywę płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjenta. Ze względu na znaczną ilość danych szczegółowe wartości przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy ekonomicznej. W tabeli poniżej przedstawiono skumulowane dane dla poszczególnych leków. Obliczono koszt 6-miesięcznej terapii, co odpowiada długości cyklu w dostosowywanym modelu. Na potrzeby dalszych obliczeń wyznaczono średni koszt dla leków z grupy antagonistów dopaminy oraz średni koszt leków ogółem.

Tabela 23.
Koszt refundowanych w Polsce leków doustnych stosowanych w chorobie Parkinsona.

Lek refundowany	DDD [mg]	Zużycie [mg / 6- miesiący]	Koszt za mg [zł]		Koszt / cykl [zł]	
			NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Pojedyncze leki						
Amantadyna	200	36 500	0,0028	0,0041	103,66 zł	148,04

Lek refundowany	DDD [mg]	Zużycie [mg / 6-miesiący]	Koszt za mg [zł]		Koszt / cykl [zł]	
			NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Bromokryptyna	40	7 300	0,2110	0,2536	1 539,97	1 851,44
Ropinirol	6	1 095	0,4705	0,6798	515,21	744,41
Selegilina (MAO-B)	5	912,5	0,0508	0,0725	46,36	66,11
Lewodopa + karbidopa / benserazyd	600 ^a	109 500	0,0048	0,0052	529,24	564,39
Biperiden (amina trzeciorzędowa)	10	1 825	0,1058	0,1605	193,09	292,86
Piribedil	200	36 500	0,0130	0,0186	474,99	678,41
Średnie koszty^b						
Antagoniści dopaminy ^c	-	-	-	-	557,11	788,16
Średni	-	-	-	-	447,53	531,82

a) DDD w odniesieniu do lewodopy; b) ważony liczbą sprzedanych DDD każdego leku c) bromokryptyna, ropinirol oraz piribedil

Powyższe obliczenia skumulowano z danymi o zużyciu leków przedstawionymi w rozdziale A.3.8. Na tej podstawie obliczono średni koszt stosowania terapii doustnej dodanej do Duodopy w 6-miesięcznym cyklu w modelu. Alternatywnym jest oszacowanie kosztów terapii lekami doustnymi bez uwzględnienia kosztów na inhibitory COMT, które nie są refundowane w Polsce.

Tabela 24.
6-miesięczny koszt BSC – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej

Parametr	NFZ	NFZ + pacjent
Z uwzględnieniem kosztów inhibitorów COMT		
BSC dodane do Duodopy	439,92 zł	502,50 zł
BSC	1 007,23 zł	1 215,75 zł
Bez uwzględnienia kosztów inhibitorów COMT		
BSC dodane do Duodopy	418,41 zł	476,94 zł
BSC	838,22 zł	1 104,92 zł

11.2. Koszty kwalifikacji do terapii

W przypadku kwalifikacji pacjenta do programu lekowego konieczne będzie uwzględnienie kosztu wizyt specjalistycznych oraz badań diagnostycznych. Do oceny kosztów związanych z kwalifikacją do programu lekowego dla pacjentów leczonych Duodopą wykorzystano zapisy z projektu programu lekowego. [30] Zgodnie z jego treścią badania przy kwalifikacji do leczenia obejmują:

- ocena stanu ruchowego,
- ocena neuropsychologiczna zaburzeń nastroju,
- ocena zaburzeń poznawczych,

- morfologia krwi z rozmazem,
- próby wątrobowe (AspAT, AIAT),
- badanie układu krzepnięcia,
- wynik RM głowy z ostatnich 12 miesięcy,
- kwalifikacja przez chirurga / gastroenterologa do PEG.

W obliczeniach analizy przyjęto, że ocena stanu pacjenta oraz kwalifikacja do PEG wykonywane będą w ramach AOS odpowiednio przez neurologa oraz chirurga i rozliczone jako świadczenie specjalistyczne 1-go typu (kod produktu 5.30.00.0000011). Założono także, że wykonanie badań diagnostycznych wymagać będzie wizyty w ramach AOS, która rozliczona będzie jako świadczenie specjalistyczne 2-go typu (kod produktu 5.30.00.0000012). Dodatkowo uwzględniono koszt wykonania RM głowy.

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie przyjętych założeń wraz z oszacowanym kosztem całkowitym kwalifikacji do programu lekowego. Średnią cenę punktu dla poszczególnych świadczeń obliczono jako średnią ważoną wielkością poszczególnych kontraktów zawartych pomiędzy NFZ a świadczeniodawcami w 2016 roku.

Tabela 25.
Koszt kwalifikacji do programu lekowego (Duodopa) uwzględniony w analizie ekonomicznej

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt	Wykonywane badania / procedury
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,94 zł	31,30 zł	• ocena stanu ruchowego, neuropsychologiczna zaburzeń nastroju oraz zaburzeń poznawczych (neurolog)
		8,89 zł	31,12 zł	• kwalifikacja do PEG (chirurg)
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	8,94 ^b zł	62,60 zł	• morfologia krwi z rozmazem, próby wątrobowe, badanie układu krzepnięcia
Badania rezonansu magnetycznego (RM)	52,5 ^a	8,58 zł	450,63 zł	• badanie RM (głowy)
Razem	-	-	575,65 zł	-

a) średnia wartość punktowa z następujących świadczeń: MR: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego, MR: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym; b) cenę punktu przyjęto arbitralnie jak w przypadku świadczenia w zakresie neurologii

11.3. Koszt hospitalizacji

Koszty hospitalizacji w niniejszej analizie dotyczą pacjentów leczonych Duodopą i jest związany z:

- fazą testową,
- przezskórnym endoskopowym wytworzenie przetoki żołądkowej (PEG) i optymalizacją dawki.

Faza testowa

Faza testowa, prowadzona w warunkach hospitalizacji, ma na celu ustalenie czy pacjent pozytywnie reaguje na taką metodę leczenia oraz w celu dostosowania dawki przed założeniem cewnika na stałe.

W celu określenia dokładnego czasu trwania fazy testowej przeanalizowano dane z badań klinicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego dodatkowego przeszukania w analizie klinicznej. Zidentyfikowane wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Czas trwania fazy testowej terapii Duodopą

Badanie	Czas trwania [średnia liczba dni]
Średni czas trwania fazy testowej	4,3

Na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych w analizie przyjęto, że czas trwania fazy testowej jest równy 4 dni. Przyjęto założenie, że hospitalizacja w ramach fazy testowej będzie rozliczana w ramach świadczenia „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (kod: 5.08.06.0000001). Cenę punktu przyjęto na poziomie 52 zł.

Tabela 27.
Koszt hospitalizacji w fazie testowej (Duodopa)

Procedura	Wartość punktowa	Cena punktu	Liczba wykonań	Koszt hospitalizacji
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	52 zł	4	1 872,00 zł

W celu oszacowania pełnego kosztu fazy testowej w modelu dla fazy testowej naliczany jest również koszt Duodopy, [REDACTED].

Wytworzenie PEG i optymalizacja dawki

Po zakończeniu fazy testowej ma miejsce przeprowadzenie zabiegu wytworzenia PEG oraz faza optymalizacji dawki. Przyjęto założenie, że zabieg PEG będzie rozliczony w ramach grupy JPG F13 „zabiegi lecznicze żołądka i dwunastnicy”. [31]

Po założeniu na stałe systemu Duodopa poprzez przeskórną gastrostomię endoskopową, pobyt pacjenta w szpitalu jest kontynuowany celem obserwacji i dalszego dostosowania dawki, a średnio po kilku-kilkunastu dniach pacjent zostaje wypisany ze stabilną dawką lewodopy. W niniejszej analizie przyjęto, że średnia długość hospitalizacji w tej fazie trwa 14 dni. Jest to założenie zgodne z przyjętym w analizie ekonomicznej opracowanej w roku 2012 [32]. Ponadto taki czas trwania fazy optymalizacji dawki występował w badaniu Olanow 2014 [33] włączonym do analizy klinicznej opracowanej w ramach niniejszego raportu HTA [34] oraz w badaniach obserwacyjnych Honig 2009 [35] i Devos 2009 [36]. W badaniu Fernandez 2014 [37] czas trwania fazy optymalizacji dawki trwał od 2 do 14 dni. Wydaje się zatem, że przyjęcie 14-dniowego czasu trwania tej fazy przypisuje jej możliwie maksymalny koszt, a zatem jest założeniem konserwatywnym (po zakończeniu fazy optymalizacji dawki nie jest naliczony koszt hospitalizacji). W analizie założono, że każdy dzień hospitalizacji będzie

rozliczany w ramach świadczenia „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (kod: 5.08.06.0000001).

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie przyjętych założeń.

Tabela 28.
Koszt hospitalizacji w fazie optymalizacji dawki (Duodopa) – wartości uwzględnione w analizie

Procedura	Wartość punktowa	Cena punktu	Liczba wykonań	Koszt hospitalizacji
JGP F13 (zabieg PEG)	34 ^a	52 zł	1	1 768,00 zł
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (optymalizacja dawki)	9	52 zł	14	6 552,00 zł
Razem koszt	-	-	-	8 320,00 zł

a) hospitalizacja jednego dnia

W celu oszacowania pełnego kosztu fazy testowej w modelu naliczany jest również koszt Duodopy,

[REDAKCE]

11.4. Koszty monitorowania terapii (Duodopa)

Sposób rozliczania procedury monitorowania pacjenta otrzymującego leczenie w ramach programu lekowego odbywa się na zasadzie rocznego ryczału. Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego [30] planowane wizyty związane z monitorowaniem leczenia mają miejsce nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. Szczegółowy schemat monitorowania pacjenta w programie lekowym zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Zasady monitorowania leczenia pacjentów w programie lekowym

Wykonywane badania / procedury	Częstotliwość
Radiologiczna ocena położenia cewnika	• we wstępnym okresie leczenia oraz po założeniu PEG
Ocena PEG przez chirurga / gastroenterologa	• nie rzadziej niż raz na 3 miesiące
Ocena stanu ruchowego (czas <i>off</i> , dyskinezy)	• w pierwszym roku co 3 miesiące • w kolejnych latach raz na 6 miesięcy
Morfologia krwi z rozmazem, AspAT, AIAT	• co 6 miesięcy
Badanie neuropsychologiczne	• co 6 miesięcy (ocena nastroju) • co 12 miesięcy (ocena zaburzeń poznawczych)
Korekta dotychczasowego leczenia	• doraźnie w miarę potrzeby

W analizie założono, że ocena położenia cewnika wykonywana będzie w ramach hospitalizacji związanej z inicjacją leczenia Duodopą (rozd. 11.3). Pozostałe z wykonywanych badań będą wykonywane w ramach AOS i rozliczane jako świadczenia specjalistyczne 1-go typu (jeśli nie są

wykonywane badania diagnostyczne) lub 2-go typu (w przypadku wykonywania badań diagnostycznych: morfologia krwi, próby wątrobowe).

Dodatkowo w niniejszej analizie przyjęto, analogicznie jak w analizie ekonomicznej z 2012 roku [32], że w trakcie uczestnictwa w programie lekowym pacjent poddawany jest rutynowo ocenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia raz na trzy miesiące, realizowanego podczas jednodniowej hospitalizacji, w trakcie której wykonywane są badania diagnostyczne, realizowane jest leczenie ewentualnych objawów choroby Parkinsona oraz doraźne rozwiązywanie problemów ze sprzętem. Założono, że hospitalizacja ta będzie rozliczana w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (kod produktu: 5.08.06.0000003).

Podsumowanie założeń wraz z oszacowanym kosztem znajduje się w poniższej tabeli. Ceny punktów przyjęto analogicznie jak opisano w poprzednich rozdziałach.

Tabela 30.
Koszt monitorowania terapii (Duodopa)

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Liczba	Koszt roczny	Wykonywane badania / procedury
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,89 zł	4	124,47 zł	• ocena PEG (chirurg x4),
		8,94 zł	3	93,90 zł	• ocena stanu ruchowego (neurolog x2) ^a • badanie neuropsychologiczne (neurolog x1) ^a
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	8,94 zł ^b	2	125,20 zł	• morfologia krwi z rozmazem, próby wątrobowe (x2)
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00 zł	4	1 872,00 zł	• rutynowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa (x4)
Razem	-	-	-	2 215,57 zł	-

a) przyjęto niższą liczbę wykonań (od 2-go roku); b) cenę punktu przyjęto arbitralnie jak w przypadku świadczenia w zakresie neurologii

11.5. Koszy leczenia działań niepożądanych

W niniejszych oszacowaniach uwzględniono działania niepożądane związane z wymianą / repozycjonowaniem systemu Duodopa, z podziałem na zdarzenia, w przypadku wystąpienia których:

- konieczna jest hospitalizacja pacjenta,
- hospitalizacja pacjenta nie jest wymagana.

W analizie przyjęto, że działania niepożądane związane z tubą dojelitową wymagające pobytu w szpitalu będą rozliczone w ramach grupy JGP F04 „Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego”. Pozostałe z działań niepożądanych będą rozwiązane w ramach dodatkowej wizyty ambulatoryjnej, rozliczanej w ramach świadczenia 5.08.06.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”.

Podsumowanie przyjętych założeń znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Koszty leczenia działań niepożądanych (Duodopa) – wartości przyjęte w analizie ekonomicznej

Działanie niepożądane	Punkt	Cena punktu	Koszt	Źródło / założenie
Wymiana / repozycja urządzenia z hospitalizacją	11	52 zł	572 zł	katalog JGP: grupa F04
Wymiana / repozycja urządzenia bez hospitalizacji	2		104 zł	katalog NFZ (PL): procedura 5.08.06.0000004

Biorąc pod uwagę dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych (rozdz. A.3.3) średni koszt ich leczenia na pacjenta w kolejnych cyklach przedstawia się jak w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Średni koszt leczenia działań niepożądanych (Duodopa) na pacjenta

Parametr	Numer cyklu w modelu		
	1	2	3+
Średni koszt leczenia działań niepożądanych	149,39 zł	91,00 zł	48,45 zł

11.6. Koszt przerwania leczenia

W niniejszej analizie założono, że w przypadku przerwania leczenia Duodopą przez pacjenta naliczony będzie koszt wyjęcia urządzenia. Założenie to jest analogiczne jak przyjęli autorzy dostosowywanego modelu. Koszt przyjęto na podstawie wyceny grupy JGP F04 „Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego”.

Tabela 33.
Koszt przerywania leczenia (Duodopa) – wartości uwzględnione w analizie

Grupa JGP	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt
F04	11	52 zł	572,00 zł

11.7. Średni roczny koszt terapii systemem Duodopa®

W tabeli poniżej (Tabela 34) przedstawiono średnie roczne koszty terapii za pomocą systemu Duodopa® przypadające na jednego pacjenta. Uwzględniono koszty jednostkowe oraz koszty ponoszone wielokrotnie w trakcie trwania terapii.

Obliczenia przeprowadzono na dwa sposoby: bez uwzględnienia przerywania leczenia oraz z uwzględnieniem, że u części pacjentów nastąpi przerwanie terapii. Dla uproszczenia przyjęto stałą wartość odsetka przerywających leczenie w ciągu roku (3,35%), wyznaczoną na podstawie badania Nyholm 2012 [38] oraz że przerywanie ma miejsce dokładnie w połowie roku.

Roczne koszty prowadzenia leczenia i monitorowania u jednego pacjenta wynoszą [REDAKTOWANE] w przypadku uwzględnienia przerywania leczenia przez część pacjentów. W obu wariantach największy udział w oszacowanych kosztach ma koszt substancji czynnej Duodopa® żel dojelitowy. Może on jednak zostać obniżony przez zawarcie stosownego porozumienia podziału ryzyka.

Tabela 34.
Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta za pomocą systemu Duodopa

Rodzaj kosztu	Kategoria	Średni koszt / pacjent		Łączne koszty
		Bez przerywania leczenia	Z przerywaniem leczenia	
Ponoszone jednorazowo w trakcie trwania terapii jednego pacjenta	Kwalifikacja do leczenia		576 zł	
	Hospitalizacja związana z fazą testową		1 872 zł	
	Zabiegu PEG oraz dalsza hospitalizacja związana z okresem optymalizacji dawki		8 320 zł	
	Koszt substancji czynnej podawanej w fazie testowej oraz w okresie optymalizacji dawki		10 462 zł	21 229 zł / [REDAKTOWANE]
	Koszty przeszkolenia oraz wsparcia dla szpitala lub pacjenta (koszt przeszkolenia dotyczy 1 ośrodka)		[REDAKTOWANE]	
Koszty ponoszone sukcesywnie w trakcie trwania terapii, przedstawione dla 1-letniego horyzontu czasowego	Koszt preparatu Duodopa® żel dojelitowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
	Monitorowanie leczenia	2 216 zł	2 178 zł	[REDAKTOWANE]
	Powikłania sprzętowe ^c	240 zł	237 zł	[REDAKTOWANE]
	Przerywanie terapii	0,00 zł	19,00 zł	

a) koszt pokryty przez podmiot odpowiedzialny; b) koszt płatnika publicznego / podmiotu odpowiedzialnego; c) przyjęto koszt 149,39 zł w pierwszym oraz 91,00 zł w drugim półroczu terapii; c) bez / z przerywaniem leczenia

Objęcie finansowaniem ze środków publicznych terapii z zastosowaniem systemu Duodopa® wymagałoby także poniesienia dodatkowych kosztów związanych z: przeszkoleniem personelu szpitalnego, przeszkoleniem pacjentów/opiekunów, uruchomieniem infolinii do dyspozycji pacjentów w razie problemów z prawidłową obsługą oraz działaniem systemu Duodopa®, a także zapewnieniem wsparcia dla szpitala lub pacjenta w przypadku problemów z systemem Duodopa®. Podmiot odpowiedzialny zadeklarował się ponieść wyżej wymienione koszty, stąd też nie będą one stanowiły dodatkowych obciążeń finansowych dla płatnika publicznego.

Ponadto na wyposażeniu placówek medycznych powinny znaleźć się pompy, cewniki oraz inne materiały używane w fazie wstępnej i do zabiegu PEG, a także akcesoria związane z noszeniem pompy. Także w tym przypadku podmiot odpowiedzialny zadeklarował pokrycie kosztów.

12. AKTYWNOŚĆ BIZNESOWA I R&D PRODUCENTA

Zamieszczone w powyższych rozdziałach informacje wskazują, że rozwój nowej metody podawania lewodopy pacjentom z chorobą Parkinsona wymagał czasu i nakładu pracy naukowej, wdrożeniowej i produkcyjnej, co generowało wysokie koszty. Wiążą się one z koniecznością zatrudnienia naukowców i specjalistów opracowujących nową metodę leczenia, z koniecznością prowadzenia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii oraz pozwalających na doskonalenie technologii, jak również z raportowaniem do urzędów i ewentualnymi rejestrami pacjentów poddawanych leczeniu analizowanym preparatem.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa nowo opracowywanych leków niezbędne są badania kliniczne. Proces rozwoju nowej cząsteczki leku można podzielić na 4 etapy:

- Etap I – trwający od 2 do 10 lat, dotyczy badań podstawowych;
- Etap II – trwający 3 do 6 lat, skupia się na wyłonieniu kilkuset spośród tysięcy, cząsteczek, które cechują się relatywnie wyższą skutecznością oraz bezpieczeństwem stosowania. W fazie badań przedklinicznych prowadzonych na zwierzętach testowane jest bezpieczeństwo i wpływ na metabolizm oraz przeprowadzane są badania farmakologiczne i ustalana farmakokinetyka leku. Na tej podstawie do kolejnego etapu kwalifikuje się tylko kilka nowych cząsteczek;
- Etap III – trwający przeciętnie 6-7 lat, to fazy badań klinicznych, podczas których przeprowadzane są badania na ludziach; faza pierwsza dotyczy zwykle stosunkowo małej liczby ochotników, w fazie trzeciej określa się korzyści terapeutyczne danego leku w stosunku do placebo lub istniejącego standardu leczenia; do fazy trzeciej kwalifikuje się setki, a nawet tysiące pacjentów;
- Etap IV – może trwać od 2 do 4 i więcej lat. Po uzyskaniu potwierdzenia efektywności klinicznej produktu w badaniach III fazy, przeprowadzane są badania postmarketingowe (badania IV fazy, *surveillance study*) w celu zbadania wartości produktu, w szczególności jego bezpieczeństwa, w warunkach rzeczywistych. [27]

Na każdym z opisanych etapów rozwoju technologii uwzględnia się ocenę wartości produktu dla pacjenta, płatnika i systemu ochrony zdrowia. Zebrane dane przedkliniczne oraz wstępna analiza danych klinicznych umożliwiają zazwyczaj rozpoczęcie procesu ustalania ceny leku. Liczne publikacje uzasadniają wysokie ceny leków, zaliczanych do innowacji terapeutycznych następującymi argumentami:

- Opracowanie nowego wysoce skutecznego leku jest złożonym procesem, obarczonym dużym ryzykiem biznesowym. Znaczne nakłady finansowe na badania nad lekami ponoszone są na długo zanim leki pojawią się na rynku i zaczną przynosić dochody;

- Wiele nowo wprowadzanych leków charakteryzuje się podobnymi korzyściami dla pacjentów, podobnym profilem działań niepożądanych, wpływem na jakość życia, a opracowanie leku przełomowego jest stosunkowo rzadkie. [10]

Przełomowy lek, produkt będący innowacją terapeutyczną, powinien wypracować zyski na pokrycie kosztów badań nad nowymi technologiami, stanowiąc swoistą nagrodę dla producenta i zachętę do dalszych badań.

Wydatki na badania kliniczne są bezpośrednio związane z budżetami firm farmaceutycznych na badania i rozwój. Według EFPIA (ang. *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) w 2013 roku koszt związany z opracowaniem nowej biologicznej lub chemicznej cząsteczki wynosił ok. 2,558 mld €. Inwestycje w sektorze farmaceutycznym na R&D w Europie wyniosły w 2014 roku 30,887 mld €. [39]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

15. DYSKUSJA

10 maja 2001 roku system Duodopa® otrzymał oznaczenie europejskiego Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych jako „*orphan drug*” we wskazaniu „zaawansowana idiopatyczna choroba Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi nieodpowiadającymi na zoptymalizowane leczenie doustne”. W dniu 18 listopada 2015, desygnacja leku sierocego wygasła ze względu na wygaśnięcie wyłączności rynkowej. [1]

Zwrócić należy jednak uwagę, iż wskazanie, w którym wnioskowana jest refundacja systemu Duodopa®, pozostaje wskazaniem rzadkim. Fakt ten znajduje swoje odzwierciedlenie między innymi w przytoczonych poniżej wynikach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Utrata statusu leku sierocego jest w przypadku systemu Duodopa® związana jedynie z wygaśnięciem wyłączności rynkowej, przy czym nie odnaleziono informacji o choćby próbach opracowania generycznego odpowiednika dla systemu Duodopa®. Fakt ten może w sposób pośredni świadczyć o stopniu innowacyjności systemu Duodopa®. Pomimo braku obowiązywania wyłączności rynkowej, system Duodopa® pozostaje jedynym dostępnym na rynku połączeniem lewodopy i karbidopy podawanym dojelitowo.

Leki sieroce to zwyczajowa nazwa produktów leczniczych stosowanych w leczeniu rzadkich, przewlekłych i zagrażających życiu chorób. Leki te zostały nazwane „sierocymi”, gdyż bardzo mała liczba pacjentów, którzy mogliby je stosować, nie stanowi dla firm farmaceutycznych atrakcyjnego inwestycyjnie obszaru. Producentów zniechęca do prowadzenia badań w tym obszarze przede wszystkim niska stopa zwrotu z inwestycji, która charakteryzuje przedsięwzięcia prowadzone dla niewielkiej potencjalnej grupy odbiorców. Wiele chorób rzadkich i ultraradkich było z tego powodu zaniedbywanych w działalności badawczo-rozwojowej przemysłu, w związku z tym medycyna nie miała chorym na te schorzenia wiele do zaoferowania. Sytuacja taka jest odmienna od sytuacji osób z chorobami występującymi powszechnie.

Istotnym jest, aby świadczenia zdrowotne finansowane ze środków publicznych charakteryzowały się zarówno skutecznością, jak i wysoką opłacalnością, czyli umożliwiały uzyskanie najlepszych wyników zdrowotnych przy możliwie najniższych kosztach. Przyjęte w Polsce granice efektywności kosztowej (na podstawie rekomendacji WHO) kształtują się na poziomie 3 x PKB (Produktu Krajowego Brutto) na osobę za 1 QALY. Należy jednak zauważyć, że Duodopa® jest technologią medyczną stosowaną w wąskiej grupie pacjentów (zarówno w Polsce, jak i w innych krajach europejskich), co nie gwarantuje stopy zwrotu z inwestycji przy niskiej cenie. W przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich, decyzja refundacyjna powinna być podejmowana w oparciu o tzw. podejście egalitarne. Decyzje cenowe i refundacyjne w odniesieniu do technologii ze statusem „*orphan*” również opierają się na wynikach oceny technologii medycznych. Istotnym jest jednak, że od producentów sierocych produktów leczniczych powinno wymagać się przedłożenia uzasadnienia ceny leku (lub

analizy ekonomicznej ukierunkowanej na uzasadnienie ceny) zamiast pełnej porównawczej analizy ekonomicznej. Niewielka liczba pacjentów, którzy mogą potencjalnie stosować technologię sierocą, powinna tu stanowić jeden z głównych argumentów uzasadniających wysoką cenę, która w tym przypadku stanowi niejako „nagrodę” dla podmiotu odpowiedzialnego za podjęcie starań, ryzyka i poniesienie nakładów finansowych w procesie opracowania skutecznej technologii sieroczej.

Na chwilę obecną w Polsce poza stosowanymi sporadycznie zabiegami DBS, nie ma innych zarejestrowanych technologii znajdujących zastosowanie w terapii pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do DBS. Leczenie choroby Parkinsona w takim stadium jest bardzo trudne, a niekiedy niemożliwe, więc wszelkie nowe sposoby terapii, dające chorym realną szansę na poprawę stanu zdrowia, mają w tym przypadku duże znaczenie. Pomimo finansowania ze środków publicznych zabiegów DBS, dostęp do tej metody leczenia jest znacząco ograniczony. Wynika to przede wszystkim z ograniczeń zaplecza szpitalnego oraz obowiązujących zasad finansowania. Chorzy, u których przeprowadzenie DBS jest z pewnych przyczyn niemożliwe, pozostają bez jakiegokolwiek skutecznej metody terapii. W praktyce klinicznej stosowana jest zoptymalizowana terapia doustna, która jednak nie przynosi zadowalających rezultatów. Dla wskazanych chorych Duodopa® stanowi jedyną metodę leczenia, dającą szansę na poprawę stanu zdrowia.

Zgodnie z przeprowadzonym przeglądem systematycznym oraz argumentami przedstawionymi w niniejszej analizie, system Duodopa® należy traktować jako innowacyjny, zarówno pod względem terapeutycznym, jak i technologicznym. Najlepsze dostępne na ten moment dowody naukowe odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa wskazują, że technologia ta przyczynia się do poprawy jakości życia, skrócenia czasu trwania stanów „off”, redukcji komplikacji późnego okresu choroby, poprawy sprawności ruchowej oraz codziennego funkcjonowania. Także profil bezpieczeństwa należy ocenić jako zadowalający. Co więcej, jest to terapia mniej inwazyjna niż zabieg neurochirurgiczny oraz możliwa do zastosowania u pacjentów z ograniczeniem funkcji poznawczych oraz pacjentów starszych.

Badania kliniczne, na podstawie których wnioskowano o skuteczności systemu Duodopa®, stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe. Zaprezentowana jakość i precyzja oszacowania wyników obarczona jest stosunkowo niewielką niepewnością oszacowań. Brak jest zatem ryzyka związanego z niższą niż wykazana w badaniach skutecznością DD w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Istotna jest natomiast minimalizacja ryzyka finansowego po stronie regulatora związanego ze wzrostem liczebności populacji leczonej oraz rzeczywistym dawkowaniem systemu Duodopa®. Zidentyfikowane ryzyka zostaną zminimalizowane przez zastosowanie zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny porozumienia podziału ryzyka, adekwatnego do wpływu tych ryzyk na stabilność wydatków płatnika publicznego.

16. WNIOSKI

Oszacowany koszt leczenia systemem Duodopa® wydaje się być adekwatny względem rozważanych łącznie:

- efektów zdrowotnych, jakie mogą odnieść pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona w wyniku leczenia,
- zapewnienia dostępu do nowej, w niektórych sytuacjach jedynej skutecznej, technologii medycznej dla pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona,
- poziomu innowacyjności ocenianej technologii medycznej,
- nakładów podmiotu odpowiedzialnego, poniesionych na inwestycje i produkcję zaawansowanego technicznie systemu.

W analizie przedstawiono uzasadnienie ceny dla systemu Duodopa® i rozważano jego finansowanie w ramach proponowanego programu lekowego, który jest dedykowany dla pacjentów z chorobą rzadką, jaką jest zaawansowana postać choroby Parkinsona, w której dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów i nie można zastosować DBS.

Warto podkreślić, że w Polsce Duodopa® stanowi jedyną opcję leczenia dla pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do DBS.

Leczenie choroby Parkinsona w takim stadium jest bardzo trudne, a niekiedy niemożliwe przy zastosowaniu innych metod, tak więc realna szansa poprawy stanu zdrowia chorych na tym etapie, ma ogromne znaczenie dla ich życia i funkcjonowania, a także dla ich rodzin i otoczenia.

Obecnie w Polsce nie zostały jeszcze wprowadzone instrumenty polityki zdrowotnej w obszarze chorób rzadkich i leków sierocych. Ustawa refundacyjna nie przewiduje odrębnych regulacji czy ścieżek refundacyjnych dla leków stosowanych w chorobach rzadkich. Należy jednak podkreślić, że Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarny Zespół ds. Onkologii we wspólnym stanowisku w sprawie kryterium wysokości kosztu uzyskania QALY, zarekomendowały Ministrowi Zdrowia oraz podległym mu organom i zespołom doradczym (AOTMiT, Rada Przejrzystości i Komisja Ekonomiczna), aby do czasu nowelizacji ustawy refundacyjnej we wszystkich przypadkach toczących się i przyszłych procesów administracyjnych o objęciu leków refundacją, wydając decyzję administracyjną o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które na podstawie odrębnych przepisów oznaczone zostały, jako sierocy produkt leczniczy dla konkretnego wskazania medycznego lub przeznaczone są do terapii konkretnych wskazań onkologicznych w schyłkowej fazie życia, nie uwzględniał kryterium dotyczącego wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. **Rekomendowane odstąpienie od stosowania w/w kryterium dotyczy dotychczas nier refundowanej w Polsce technologii medycznej, w sprawie której złożony został pierwszy wniosek o objęcie refundacją, w danym wskazaniu medycznym, którego zachorowalność nie przekracza więcej niż 1 przypadek na 50 tysięcy mieszkańców lub którym dotknięte jest nie więcej niż 700 osób w kraju. Zasadność podejmowania decyzji refundacyjnych na podstawie stosownego uzasadnienia ceny została wskazana również w aktualizacji wytycznych AOTMiT, która miała miejsce w 2016 roku.**

Decyzją Komisji Europejskiej połączenie **lewodopy i karbidopy podawane dojelitowo w leczeniu zaawansowanej, idiopatycznej choroby Parkinsona, której towarzyszą ciężkie, zmienne zaburzenia (fluktuacje) ruchowe, nieodpowiadające na leczenie doustne, włączono w dniu 10 maja 2001 roku do rejestru leków sierocych (EU/3/01/035) Wspólnoty zgodnie z art. 5 ust. 9 rozporządzenia (WE) nr 141/2000. W 2000 roku system Duodopa® otrzymał desygnację do miana leku sierocego również w USA. 27 lutego 2008 roku system Duodopa® został zarejestrowany ze statusem „orphan” w Australii, a w 2009 roku w Japonii. W dniu 18 listopada 2015 roku desygnacja leku sierociego wygasła ze względu na wygaśnięcie wyłączności rynkowej. Jednocześnie lek w Polsce nie był refundowany. [1]**

Kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego ograniczają populację docelową dla systemu Duodopa® w Polsce do populacji pacjentów, którzy spełniają wskazania rejestracyjne dla systemu Duodopa, czyli **pacjentów z zaawansowaną, idiopatyczną chorobą Parkinsona, której towarzyszą ciężkie, zmienne zaburzenia (fluktuacje) ruchowe oraz dodatkowo mających przeciwwskazania do wykonania zabiegu DBS.**

Zwrócić należy jednak uwagę, że wskazanie, w którym wnioskowana jest refundacja systemu Duodopa®, pozostaje **wskazaniem rzadkim.** [REDACTED]

Uzyskanie przez system Duodopa statusu „orphan drug” pociąga za sobą bardzo istotne dla decyzji refundacyjnych i cenowych konsekwencje. Utrata statusu leku sierocego jest w przypadku systemu Duodopa® związana jedynie z wygaśnięciem wyłączności rynkowej, przy czym nie odnaleziono informacji o choćby próbach opracowania generycznego odpowiednika dla systemu Duodopa®. Fakt ten może w sposób pośredni świadczyć o stopniu innowacyjności tego systemu. Pomimo braku obowiązywania wyłączności rynkowej, system Duodopa® pozostaje jedynym dostępnym na rynku połączeniem lewodopy i karbidopy podawanym dojelitowo w postaci żelu, który pozwala na utrzymanie stałego poziomu tych leków we krwi.

Niewielka liczba pacjentów, którzy mogą potencjalnie stosować system Duodopa®, jest głównym argumentem uzasadniającym stosunkowo wysoką cenę, co w tym przypadku zapewnia zwrot z inwestycji podmiotu odpowiedzialnego i stanowi swoistą „nagrodę” za podjęcie starań, ryzyka i poniesienie nakładów finansowych na opracowanie skutecznej technologii sieroczej.

Na chwilę obecną w Polsce poza stosowanymi w niewystarczającej liczbie zabiegami DBS, nie ma innych zarejestrowanych technologii znajdujących zastosowanie w terapii pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona, u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do DBS. Leczenie choroby Parkinsona w takim stadium jest bardzo trudne, a niekiedy niemożliwe, więc wszelkie nowe sposoby terapii, dające chorym realną szansę na poprawę stanu zdrowia, mają w tym przypadku duże znaczenie. Pomimo finansowania ze środków publicznych zabiegów DBS, dostęp do tej metody leczenia jest ograniczony. Wynika to przede wszystkim z ograniczeń zaplecza szpitalnego oraz obowiązujących zasad finansowania. Chorzy, u których przeprowadzenie DBS jest z pewnych przyczyn niemożliwe, pozostają bez jakiegokolwiek skutecznej metody terapii. W praktyce klinicznej stosowana jest wówczas zoptymalizowana terapia doustna, która jednak nie przynosi zadowalających rezultatów. Dla wskazanych chorych Duodopa® stanowi jedyną metodę leczenia, dającą szansę na poprawę stanu zdrowia.

Wyniki głównej analizy klinicznej świadczą o tym, że preparat Duodopa® jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności u pacjentów z zaawansowaną postacią PD. W porównaniu ze zoptymalizowaną terapią standardową (BSC – leczenie skojarzone lekami o różnych mechanizmach działania) prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy jakości życia pacjentów oraz poprawy ich ogólnej kondycji fizycznej, wyrażonej **wydłużeniem stanu on bez dyskinez i bez uciążliwych dyskinez przy jednoczesnej redukcji czasu spędzonego w stanie off**. Nie zaobserwowano, aby stosowanie systemu Duodopa przyczyniało się do znamienego statystycznie wzrostu stopnia nasilenia dyskinez. Po podaniu pacjenci uzyskiwali istotną statystycznie poprawę w zakresie aktywności życia codziennego, jak również obserwowano u nich istotnie statystycznie większą poprawę w skali CGI-I. W przedłużonej fazie badania, trwającej 52 tygodnie, wykazano, że efekty zdrowotne uzyskane w części randomizowanej badania utrzymywały się w dłuższym okresie obserwacji. Jednocześnie profil bezpieczeństwa jest akceptowalny, a zdarzenia niepożądane, w zdecydowanej większości, były związane z procedurą chirurgiczną lub samym zastosowaniem pompy. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: ból brzucha, ból związany z procedurą, zakażenie rany, niedociśnienie ortostatyczne, zaparcia, nudności oraz bezsenność. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z przedłużonej fazy badania są zgodne z wynikami uzyskanymi w fazie RCT.

Duodopa pod względem klinicznym charakteryzuje się znaczącą klinicznie siłą interwencji i pozytywnym bilans skuteczności nad ryzykiem zdarzeń niepożądanych. Ocena kliniczna obciążona jest stosunkowo niewielką niepewnością oszacowań, ze względu na metodykę badań, jak i uzyskane wyniki. Wyniki analizy klinicznej wykazały, że stosowanie Duodopy® zamiast BSC prowadzi do osiągnięcia znamiennej poprawy w zakresie klinicznie istotnych, tj. istotnych z perspektywy pacjenta, punktów końcowych. Wnioski o efektywności klinicznej systemu Duodopa pochodzą zarówno z badań RCT, jak i badań BAS (ang. before-after-study), a wielkość obserwowanych efektów jest znamieną klinicznie. Analizując dostępne dane kliniczne, na podstawie których sformułowane zostały wnioski co do skuteczności interwencji ocenianej, należy mieć na uwadze, że system Duodopa® można przyrównać do terapii „substytucyjnej”, w związku z czym efekty farmakologiczne jego działania obserwowane są niemal natychmiast, a ocena skuteczności może być dokonana w bardzo krótkim horyzoncie czasowym.

Istotna dla analizy jest minimalizacja ryzyka finansowego płatnika. Ryzyko to jest związane przede wszystkim z niepewnością oszacowania liczebności populacji leczonej oraz rzeczywistym dawkowaniem leku w systemie Duodopa®. [REDACTED]

[REDACTED]

Jednym z elementów stanowiących uzasadnienie dla ceny systemu Duodopa® jest jego innowacyjność. Duodopa stanowi innowację terapeutyczną oraz technologiczną. Innowacyjność Duodopy przejawia się udowodnioną skutecznością technologii. Innowacyjność Duodopy związana jest z opracowaniem nowej drogi podawania leku, która ogranicza pulsacyjny charakter działania lewodopy (obserwowany przy podawaniu doustnym), poprzez

ciągły wlew bezpośrednio do miejsca, w którym następuje jej wchłanianie. Pozwala to na uzyskanie skutecznej terapii i ograniczenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, występujących przy doustnym podawaniu leku, która u pacjentów z PD jest związana z licznymi ograniczeniami (trudnościami w połykaniu, nieprawidłowym pasażem w zakresie układu pokarmowego). Zamieszczone w opracowaniu informacje dowodzą, że rozwój nowej metody podawania lewodopy pacjentom z chorobą Parkinsona wymagał czasu oraz nakładu pracy naukowej, wdrożeniowej i produkcyjnej, co generowało wysokie koszty. Wiązą się one z koniecznością zatrudnienia naukowców i specjalistów, opracowujących nową metodę leczenia, z koniecznością prowadzenia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii oraz pozwalających na doskonalenie technologii, jak również z raportowaniem do urzędów i ewentualnymi rejestrami pacjentów poddawanych leczeniu analizowanym preparatem.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Mimo że dopuszczenie do obrotu przez Europejską Agencję Leków zapewnia możliwość wejścia leku sierociego na rynek w 27 państwach członkowskich, w praktyce, leki te stają się dostępne dla chorych tylko i wyłącznie w przypadku objęcia ich refundacją ze środków publicznych przez poszczególne państwa.

17. BIBLIOGRAFIA

1. Community list of not active orphan medicinal products. Levodopa and Carbidopa. Dostęp: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o035.htm>.
2. Wspólne stanowisko Parlamentarnego Zespołu ds Chorób Rzadkich i Parlamentarnego Zespołu ds Onkologii w sprawie kryterium wysokości progu QALY. Dostęp: [http://orka.sejm.gov.pl/opinie7.nsf/nazwa/131_20140909/\\$file/131_20140909.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie7.nsf/nazwa/131_20140909/$file/131_20140909.pdf) (29.6.2016).
3. (2016) ChPL. Lewodopa z karbidopą żel dojelitowy (Duodopa).
4. Duodopa intestinal gel - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC). Dostęp: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20786> (27.5.2016).
5. EMA. Public summary of opinion on orphan designation. Levodopa/carbidopa (gastroenteral use) for the treatment of advanced idiopathic Parkinson's disease with severe motor fluctuations and not responding to oral treatment. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006499.pdf.
6. (2016) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68). Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/68/akt.pdf.
7. Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. Dostęp: <http://www.rzadkiechoroby.pl/dodatki/Reg%20141%20PL2.pdf> (28.6.2016).
8. List of Orphan Product Designations for January 2000. Dostęp: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/00/feb00/020400/1st0093.pdf> (28.6.2016).
9. FDA Duodopa Orphan Drug Approval. Dostęp: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oodp/detailedIndex.cfm?cfgridkey=129499> (28.6.2016).
10. Łanda K, Wendykowska K, Lis J, Adamski J, Bondaryk K, Głogowski C, Gierczyński J, Budasz-Świdorska M, Ofierska-Sujkowska G, Skrzekowska-Baran I, Władysiuk M. *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*. 2009.
11. Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products. Dostęp: <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/default.htm> (28.6.2016).
12. Orphan drugs | Therapeutic Goods Administration (TGA). Dostęp: <https://www.tga.gov.au/orphan-drugs#summary-d> (28.6.2016).
13. Duodopa Solvay Orphan Drug, Japan (Parkinson disease) Solvay registered, Canada, Australia (Parkinson disease). | HighBeam Business: Arrive Prepared. Dostęp: <https://business.highbeam.com/436989/article-1G1-203319265/duodopa-solvay-orphan-drug-japan> (28.6.2016).
14. Sienkiewicz J, Koziorowski D, Kawulak-Król M, Friedman A. (2008) Zasady postępowania terapeutycznego we wczesnym i późnym stadium choroby Parkinsona. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 42(1):1–13.
15. Bogucki A, Sławek J, Boczarska-Jedynak M. (2014) Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 10(1):15–22.
16. (2011) MAUDE Adverse Event Report: Smiths Medical MD (formerly Deltec, INC) CADD-Legacy duodopa ambulatory infusion pump FRN – ambulatory infusion pump. Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/detail.cfm?mdrfoi__id=2371437 (2.6.2016).
17. (2011) MAUDE Adverse Event Report: Boston Scientific – Spencer Endovive initial placement PEG Kit, direct PEJ kit, and PEG safety kit tubes, gastrointestinal (and accessories). Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/detail.cfm?mdrfoi__id=2044369 (2.6.2016).
18. (2009) MAUDE Adverse Event Report: Boston Scientific - Spencer Endovive two port TTP jejunal feeding tube kit tubes, gastrointestinal (and accessories). Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/detail.cfm?mdrfoi__id=1580385 (2.6.2016).
19. ██████████ Analiza wpływu na budżet. DuoDopa® w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu.
20. Główna Biblioteka Lekarska. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (15.6.2016).
21. Raport. Podsumowanie spotkania – advisory board „Duodopa w leczeniu pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona”.

48. (2005) Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. Dostęp: <http://www.phmd.pl/fulltxhtml.php?ICID=259629> (30.5.2016).
49. (2006) Wytyczne NICE. Parkinson's disease. Diagnosis and management in primary and secondary care. CG 35. Dostęp: https://www.ipts.org.il/_Uploads/dbsAttachedFiles/parkinsons.pdf.
50. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. (2013) Wytyczne AAFP. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician* 87(4):267–273.
51. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, i in. (2013) Wytyczne. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 20(1):16–34.
52. (2012) Wytyczne. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 39(4):Supl. 4.
53. (2010) Wytyczne SIGN. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. 113. Dostęp: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign113.pdf>.
54. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf (20.6.2016).
55. 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. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (20.6.2016).
56. Findley LJ, Wood E, Lowin J, Roeder C, Bergman A, Schiffers M. (2011) The economic burden of advanced Parkinson's disease: an analysis of a UK patient dataset. *J Med Econ* 14(1):130–139.
57. Antonini A, Yegin A, Preda C, Bergmann L, Poewe W, GLORIA study investigators and coordinators. (2015) Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat. Disord.* 21(3):231–235.
58. (2015) Trwanie życia w 2014 r. Główny Urząd Statystyczny Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2014-r-,2,9.html>.
59. (2016) Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622016dsoz,6502.html>.
60. Zarządzenie Nr 50/2016/DSOZ z dnia 27 czerwca 2016 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-502016dsoz,6489.html>.
61. Zarządzenie Nr 66/2016/DGL z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-662016dgl,6508.html>.
62. Zarządzenie Nr 95/2015/DSOZ z dnia 17 grudnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-952015dsoz,6444.html>.
63. Zarządzenie Nr 96/2015/ DSOZ z dnia 17 grudnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-962015dsoz,6445.html>.
64. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. Dostęp: <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-2011-2013-na-poziomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html> (9.12.2015).
65. Briggs A. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
66. Antonini A, Mancini F, Canesi M, Zangaglia R, Isaias IU, Manfredi L, Pacchetti C, Zibetti M, Natuzzi F, Lopiano L, Nappi G, Pezzoli G. (2008) Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 5(3-4):244–246.
67. Antonini A, Odin P, Opiano L, Tomantschger V, Pacchetti C, Pickut B, Gasser UE, Calandrella D, Mancini F, Zibetti M, Minafra B, Bertaina I, De Deyn P, Cras C, Wolf E, i in. (2013) Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: a retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care. *J Neural Transm (Vienna)* 120(11):1553–1558.
68. Băjenaru O, Ene A, Popescu BO, Szász JA, Sabău M, Mureșan DF, Perju-Dumbrava L, Popescu CD, Constantinescu A, Buraga I, Simu M. (2016) The effect of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion long-term

- therapy on motor complications in advanced Parkinson's disease: a multicenter Romanian experience. *Journal of Neural Transmission* 123(4):407–414.
69. Buongiorno M, Antonelli F, Cámara A, Puente V, de Fabregues-Nebot O, Hernandez-Vara J, Calopa M, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Valdeoriola F, Tolosa E, Kulisevsky J, Martí MJ. (2015) Long-term response to continuous duodenal infusion of levodopa/carbidopa gel in patients with advanced Parkinson disease: The Barcelona registry. *Parkinsonism Relat. Disord.* 21(8):871–876.
70. Cáceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carballo M, Mir P. (2014) Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *J. Neurol.* 261(3):561–569.
71. Calandrella D, Romito LM, Elia AE, Del Sorbo F, Bagella CF, Falsitta M, Albanese A. (2015) Causes of withdrawal of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Neurology* 84(16):1669–1672.
72. Chang FCF, Kwan V, van der Poorten D, Mahant N, Wolfe N, Ha AD, Griffith JM, Tsui D, Kim SD, Fung VSC. (2016) Intraduodenal levodopa-carbidopa intestinal gel infusion improves both motor performance and quality of life in advanced Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 25:41–45.
73. Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Rüssmann A, Dengler R, Oertel W, Odin P. (2008) Continuous Jejunal Levodopa Infusion in Patients With Advanced Parkinson Disease: Practical Aspects and Outcome of Motor and Non-motor Complications. *Clinical Neuropharmacology* 31(3):151–166.
74. Fasano A, Ricciardi L, Lena F, Bentivoglio AR, Modugno N. (2012) Intrajejunal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: long-term effects on motor and non-motor symptoms and impact on patient's and caregiver's quality of life. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16(1):79–89.
75. Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJM, Lees AJ, Limousin P, Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJM, Lees AJ, Limousin P. (2013) Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series, Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. *Parkinson's Disease, Parkinson's Disease* 2013, 2013:e362908.
76. Karlsborg M, Korbo L, Regeur L, Glad A. (2010) Duodopa pump treatment in patients with advanced Parkinson's disease. *Dan Med Bull* 57(6):A4155.
77. Lundqvist C, Beiske AG, Reiertsen O, Kristiansen IS. (2014) Real life cost and quality of life associated with continuous intraduodenal levodopa infusion compared with oral treatment in Parkinson patients. *Journal of Neurology* 261(12):2438–2445.
78. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, Henriksen T, Martin A, Calandrella D, Rizos A, Bryndum N, Glad A, Dafsari HS, Timmermann L, Ebersbach G, i in. (2015) EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 30(4):510–516.
79. Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiano L. (2011) Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26(4):664–670.
80. Merola A, Espay AJ, Romagnolo A, Bernardini A, Rizzi L, Rosso M, Espay KJ, Zibetti M, Lanotte M, Lopiano L. (2016) Advanced therapies in Parkinson's disease: Long-term retrospective study. *Parkinsonism Relat. Disord.*
81. Pålhagen SE, Dizdar N, Hauge T, Holmberg B, Jansson R, Linder J, Nyholm D, Sydow O, Wainwright M, Widner H, Johansson A. (2012) Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Acta Neurol. Scand.* 126(6):e29–33.
82. Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, Martin A, Faye GC, Forgacs I, Odin P, Antonini A, Chaudhuri KR. (2012) Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin Neuropharmacol* 35(5):205–207.
83. Sensi M, Preda F, Trevisani L, Contini E, Gragnaniello D, Capone JG, Sette E, Golfre-Andreas N, Tugnoli V, Tola MR, Quatrone R. (2014) Emerging issues on selection criteria of levodopa carbidopa infusion therapy: considerations on outcome of 28 consecutive patients. *J Neural Transm (Vienna)* 121(6):633–642.
84. Zibetti M, Rizzone M, Merola A, Angrisano S, Rizzi L, Montanaro E, Cicolin A, Lopiano L. (2013) Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson disease. *Acta Neurol. Scand.* 127(5):e28–32.
85. Zibetti M, Merola A, Ricchi V, Marchisio A, Artusi CA, Rizzi L, Montanaro E, Reggio D, De Angelis C, Rizzone M, Lopiano L. (2013) Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: a 3-year motor and cognitive follow-up study. *J. Neurol.* 260(1):105–114.
86. Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, De Angelis C, Rizzone M, Lopiano L. (2014) Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur. J. Neurol.* 21(2):312–318.
87. Lowin J, Bergman A, Chaudhuri KR, Findley LJ, Roeder C, Schiffers M, Wood E, Morris S. (2011) A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's disease in the UK. *J Med Econ* 14(5):584–593.
88. Johnson SJ, Diener MD, Kaltenboeck A, Birnbaum HG, Siderowf AD. (2013) An economic model of Parkinson's disease: implications for slowing progression in the United States. *Mov. Disord.* 28(3):319–326.

89. Eggington S, Valldeoriola F, Chaudhuri KR, Ashkan K, Annoni E, Deuschl G. (2014) The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease. *J. Neurol.* 261(1):106–116.
90. Palmer CS, Schmier JK, Snyder E, Scott B. (2000) Patient preferences and utilities for «off-time» outcomes in the treatment of Parkinson's disease. *Qual Life Res* 9(7):819–827.
91. Palmer CS, Nuijten MJC, Schmier JK, Subedi P, Snyder EH. (2002) Cost effectiveness of treatment of Parkinson's disease with entacapone in the United States. *Pharmacoeconomics* 20(9):617–628.
92. (2014) Analiza ekonomiczna produktu APO-go PEN (apomorfina, roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowskich. Instytut Arcana Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/233/AW/233_AW_3_AE_APO-go_PEN_2014.12.04.pdf.
93. (2014) Analiza ekonomiczna produktu APO-go PFS (apomorfina, roztwór do infuzji) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowskich. Instytut Arcana Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/233/AW/233_AW_3_AE_APO-go_PFS_2014.12.04.pdf.
94. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J, Buxton M, Dolan P, Kind P, Krabbe P, Ohinmaa A, Parkin D, Roset M, Sintonen H, Tsuchiya A, i in. (2003) A single European currency for EQ-5D health states. *The European Journal of Health Economics* 4(3):222–231.
95. Dolan P. (1997) Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 35(11):1095–1108.
96. ATC/DDD Index 2016. Dostęp: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
97. (2016) Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2015 roku. Główny Urząd Statystyczny Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2015-roku,1,21.html>.
98. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2016 r. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20150001385>.
99. Kalkulator wynagrodzeń. Dostęp: <http://www.finanse.mf.gov.pl/pp/kalkulatory/kalkulator-wynagrodzen>.
100. Rozporządzenie Ministra Transportu z dnia 23 października 2007 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie warunków ustalania oraz sposobu dokonywania zwrotu kosztów używania do celów służbowych samochodów osobowych, motocykli i motorowerów niebędących własnością pracodawcy. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20072011462>.
101. Poradnia Neurologiczna | Specjalista Neurolog | Bielsko-Biała. Dostęp: <http://alfamedycyna.pl/bielsko-biala/poradnie/poradnia-neurologiczna/#cennik> (6.7.2016).
102. Cennik | INTER-MED Poradnie. Dostęp: <http://inter-med.pl/poradnie/cennik/> (6.7.2016).
103. Poradnia Neurologiczna | Szpital Murcki Sp. z o.o. Dostęp: http://www.szpitalmurcki.pl/?page_id=477 (6.7.2016).
104. Cennik usług i zabiegów | Poradnia Neurologiczna | Angelius Provita | Katowice. Dostęp: <http://angelius.pl/cennik-neurologia.html> (6.7.2016).
105. KONSULTACJE LEKARSKIE Osteomed Kraków. Dostęp: <http://osteomed.krakow.pl/cennik-zabiegu-konsultacje-lekarskie/> (6.7.2016).
106. Cuprum-Med – Szpital, Rehabilitacja: Poradnia neurologiczna. Dostęp: <http://cuprummed.pl/poradnia-neurologiczna/> (6.7.2016).
107. Salve. Dostęp: <http://www.salve.pl/Cennik,360,0,15> (6.7.2016).
108. Certus. Konsultacje lekarskie. Dostęp: <http://www.certus.med.pl/pl/oferta/cennik-uslug/140-konsultacje-lekarskie> (6.7.2016).
109. Poradnia neurologiczna - Przychodnia - Szpital Matopát Toruń. Dostęp: <http://www.szpitalmatopat.pl/przychodnia/poradnia/17/neurologiczna> (6.7.2016).
110. Cennik Poradni Neurologicznej | Szpital Praski Warszawa. Dostęp: <http://szpitalpraski.pl/uslugi-komercyjne/poradnia-neurologiczna/> (6.7.2016).
111. www.m3media.pl MM-. Neurolog Warszawa ALFA-LEK. Dostęp: https://alfa-lek.pl/pl/nasi_specjalisci/26_neurolog (6.7.2016).
112. Cennik - Dla Pacjentów - Grupa LUX MED. Dostęp: http://www.luxmed.pl/dla_pacjentow/cennik.html?cityId=16&categoryId=105&servicelId=1658&departmentId=0 (6.7.2016).
113. Walter E, Odin P. (2015) Cost-effectiveness of continuous subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease in the UK and Germany. *J Med Econ* 18(2):155–165.
114. Kamusheva M, Gerasimov N, Petrova G. (2013) Intestinal Gel Levodopa + Carbidopa in Parkinson's Patients with Frequent and Prolonged Akinesia – An Economic Evaluation. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 22(1):244–246.

115. Kristiansen IS, Bingefors K, Nyholm D, Isacson D. (2009) Short-term cost and health consequences of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease in Sweden: an exploratory study. *Appl Health Econ Health Policy* 7(3):167–180.
116. Willis M, Gradl B. Cost-utility Analysis of Orphan Drugs: Case Study of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel (Duodopa) Versus Standard Treatment in Patients With Advanced Parkinson's Disease in Sweden. The Swedish Institute for Health Economics.
117. (2008) Public Summary Document. Levodopa with Carbidopa, intestinal gel, 20 mg – 5 mg per mL, 100 mL, Duodopa. PBAC Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-03/pbac-psd-levodopa%20with%20carbidopa-mar08.pdf>.
118. (2009) Public Summary Document. Levodopa with carbidopa monohydrate, intestinal gel, 20 mg – 5 mg (base) per mL, 100 mL, Duodopa. PBAC Dostęp: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-03/Levodopa_with_Carbidopa_Solvay_PSD_7-5_2009-03_Final.pdf.
119. (2010) Public Summary Document. Levodopa with carbidopa (as monohydrate), intestinal gel, 20 mg – 5 mg (base) per mL, 100 mL, Duodopa. PBAC Dostęp: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-11/Levodopa_Carbidopa_DUODOPA_Abbott_Australasia_PSD_2010-11_7-7_FINAL.pdf.
120. Final Appraisal Report – Co-careldopa intestinal gel (Duodopa®). All Wales Medicines Strategy Group Dostęp: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/94>.
121. (2006) Rekomendacja SMC. Duodopa (316/06). 2006. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/co-careldopa_intestinal_gel_Duodopa_316_06.pdf.
122. (2015) Rekomendacja SMC. Duodopa (316/06). 2015. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/co-careldopa__Duodopa__Resubmission_FINAL_Nov_2015_for_website.pdf.
123. Dams J, Siebert U, Bornschein B, Volkmann J, Deuschl G, Oertel WH, Dodel R, Reese J-P. (2013) Cost-effectiveness of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease: Cost-Effectiveness of DBS. *Movement Disorders* 28(6):763–771.
124. Munro Neville A, Parsons RW, Askmark H, Nyholm D. (2012) Treatment of advanced Parkinson's disease with levodopa/carbidopa intestinal gel is associated with improvements in Hoehn and Yahr stage. *Parkinsonism & Related Disorders* 18(5):686–687.
125. pubmeddev. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (13.5.2016).
126. Cost-Effectiveness Analysis Registry. Dostęp: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>.
127. Centre for Reviews and Dissemination. Dostęp: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>.
128. NHS Evidence. Dostęp: <https://www.evidence.nhs.uk/>.
129. Pharmaceutical Benefits Scheme. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>.
130. Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <http://www.scottishmedicines.org.uk/>.
131. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/>.
132. National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/>.
133. Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/bip/>.
134. Shearer J, Green C, Counsell CE, Zajicek JP. (2012) The impact of motor and non motor symptoms on health state values in newly diagnosed idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol.* 259(3):462–468.
135. Siderowf A, Ravina B, Glick HA. (2002) Preference-based quality-of-life in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 59(1):103–108.
136. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. (2000) How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov. Disord.* 15(6):1112–1118.
137. Shimbo T, Hira K, Takemura M, Fukui T. (2001) Cost-effectiveness analysis of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease in Japan. *Pharmacoeconomics* 19(8):875–886.
138. Bach J-P, Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Dodel R, Wittchen H-U. (2012) Impact of complications and comorbidities on treatment costs and health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 314(1-2):41–47.
139. Tamás G, Gulácsi L, Bereczki D, Baji P, Takáts A, Brodszky V, Péntek M. (2014) Quality of Life and Costs in Parkinson's Disease: A Cross Sectional Study in Hungary. *PLoS ONE* 9(9):e107704.
140. Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, Lizán L, Paz S, Martínez-Martín P. (2015) Estimating the direct and indirect costs associated with Parkinson's disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 15(6):889–911.

18. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Analizy wymagane na rzecz decyzji refundacyjnych w przypadku podejścia utylitarnego i egalitarnego.....	24
Tabela 2.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i> dla porównania DD vs BSC	30
Tabela 3.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> dla porównania DD vs BSC	31
Tabela 4.	Zmiana wyniku UPDRS IV dla porównania DD vs BSC	31
Tabela 5.	Zmiana wyniku UPDRS III dla porównania DD vs BSC.....	31
Tabela 6.	Zmiana wyniku UPDRS II dla porównania DD vs BSC.....	32
Tabela 7.	Zmiana wyniku UPDRS I dla porównania DD vs BSC.....	32
Tabela 8.	Wynik CGI-I dla porównania DD vs BSC.....	33
Tabela 9.	Zmiana jakości życia dla porównania DD vs BSC	33
Tabela 10.	Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania DD vs BSC.....	34
Tabela 11.	Wyniki z przedłużonej fazy badania Olanow 2014 w odniesieniu do skuteczności terapii (zmiana względem wartości początkowych tj. po zakończeniu fazy RCT, a przed rozpoczęciem fazy przedłużonej).....	36
Tabela 12.	Ocena w skali CGI-I w przedłużonej fazie badania Olanow 2014 w 52 tyg.	37
Tabela 13.	Wyniki przedłużonej fazy badania Olanow 2014 w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych	38
Tabela 14.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych.....	44
Tabela 15.	Oszacowanie liczebności populacji refundacyjnej dla systemu Duodopa	44
Tabela 16.	Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie Duodopą w Polsce na podstawie odnalezionych badań	45
Tabela 17.	Oszacowane liczby pacjentów rozpoczynających leczenie Duodopą wykorzystane w analizie	45
Tabela 18.	Liczba pacjentów leczonych Duodopą w latach 2017-2019 ^a	46
Tabela 19.	Zużycie dobowe preparatu Duodopa.....	48
[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]		
Tabela 23.	Koszt refundowanych w Polsce leków doustnych stosowanych w chorobie Parkinsona.....	56
Tabela 24.	6-miesięczny koszt BSC – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej	57
Tabela 25.	Koszt kwalifikacji do programu lekowego (Duodopa) uwzględniony w analizie ekonomicznej	58
Tabela 26.	Czas trwania fazy testowej terapii Duodopą.....	59
Tabela 27.	Koszt hospitalizacji w fazie testowej (Duodopa).....	59
Tabela 28.	Koszt hospitalizacji w fazie optymalizacji dawki (Duodopa) – wartości uwzględnione w analizie	60
Tabela 29.	Zasady monitorowania leczenia pacjentów w programie lekowym.....	60
Tabela 30.	Koszt monitorowania terapii (Duodopa).....	61
Tabela 31.	Koszty leczenia działań niepożądanych (Duodopa) – wartości przyjęte w analizie ekonomicznej	62
Tabela 32.	Średni koszt leczenia działań niepożądanych (Duodopa) na pacjenta.....	62
Tabela 33.	Koszt przerywania leczenia (Duodopa) – wartości uwzględnione w analizie.....	62
[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]		

Tabela 39.	Leki przeciwparkinsonowskie stosowane w Polsce.....	96
Tabela 40.	Charakterystyka pacjentów (wiek, płeć) – dane w badaniach klinicznych oraz uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	110
Tabela 41.	Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Olanow 2014	111
[REDACTED]		
Tabela 43.	Czas trwania zaburzeń motorycznych – opublikowane dane z badania S187-3-004	114
[REDACTED]		
Tabela 45.	Przerywanie leczenia Duodopą w pierwszym roku leczenia – dane z badan klinicznych.....	116
Tabela 46.	Przerywanie leczenia Duodopą w długim okresie na podstawie badania Nyholm 2012.....	117
Tabela 47.	Przerywanie leczenia Duodopą – wartości uwzględnione w analizie	117
Tabela 48.	Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia (H&Y) w 6-miesięcznym cyklu – dane z innych publikacji	118
Tabela 49.	Średni czas trwania czasu <i>off</i> – na podstawie badania Merola 2016	120
Tabela 50.	Średnie wartości H&Y raportowane w długoterminowych badaniach klinicznych.....	120
Tabela 51.	Współczynniki RR określające prawdopodobieństwo progresji dla pacjentów leczonych Duodopą względem BSC – wartości uwzględnione w analizie.....	121
Tabela 52.	Zwiększone prawdopodobieństwo zgonu dla poszczególnych stanów H&Y – dane z innych publikacji.....	121
Tabela 53.	Użyteczności stanów zdrowia dla stanów zdrowia (H&Y, czas <i>off</i>) na podstawie Lowin 2011	122
Tabela 54.	Użyteczności stanów zdrowia dla stanów zdrowia wg skali H&Y oraz czasu trwania stanów <i>off</i> – na podstawie Palmer 2000	123
Tabela 55.	Użyteczności stanów zdrowia w zależności od stanu zaawansowania choroby mierzonego skalą H&Y – dane w odnalezionych badaniach.....	123
Tabela 56.	Użyteczności stanów zdrowia – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	124
Tabela 57.	Zużycie dobowe preparatu Duodopa – dane w badaniach i innych analizach ekonomicznych	125
Tabela 58.	Zużycie dobowe preparatu Duodopa – wartości przyjęte w analizie ekonomicznej.....	126
Tabela 59.	Częstość stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych w grupie BSC.....	126
Tabela 60.	Częstość stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych po rozpoczęciu leczenia Duodopą.....	127
[REDACTED]		
Tabela 62.	Koszt monitorowania terapii (BSC) – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej	129
Tabela 63.	Składowe kosztów stanów zdrowia uwzględnione w odnalezionych badaniach.....	130
Tabela 64.	Charakterystyka grupy JGP A35D.....	131
Tabela 65.	Koszty stanów zdrowia – hospitalizacje – na podstawie badania Findley 2011	131
Tabela 66.	Koszt porady specjalistycznej udzielanej w ramach AOS.....	132
Tabela 67.	Koszt opieki POZ.....	132
Tabela 68.	Koszty stanów zdrowia – konsultacje specjalistyczne – na podstawie badania Findley 2011	133
Tabela 69.	Koszt badań diagnostycznych.....	133
Tabela 70.	Koszty stanów zdrowia – badania diagnostyczne – na podstawie badania Findley 2011	134
Tabela 71.	Koszty stanów zdrowia dla pacjentów w stanach zdrowia H&Y III-V na podstawie badania Findley 2011.....	134
Tabela 72.	Równania regresji wykładniczej dla kosztów stanów zdrowia na podstawie oszacowań z badania Findley 2011.....	135
Tabela 73.	Koszty stanów zdrowia dla pacjentów w stanach zdrowia H&Y I-II na podstawie badania Findley 2011.....	135
[REDACTED]		
Tabela 75.	Koszt osobodnia rehabilitacji	137
[REDACTED]		

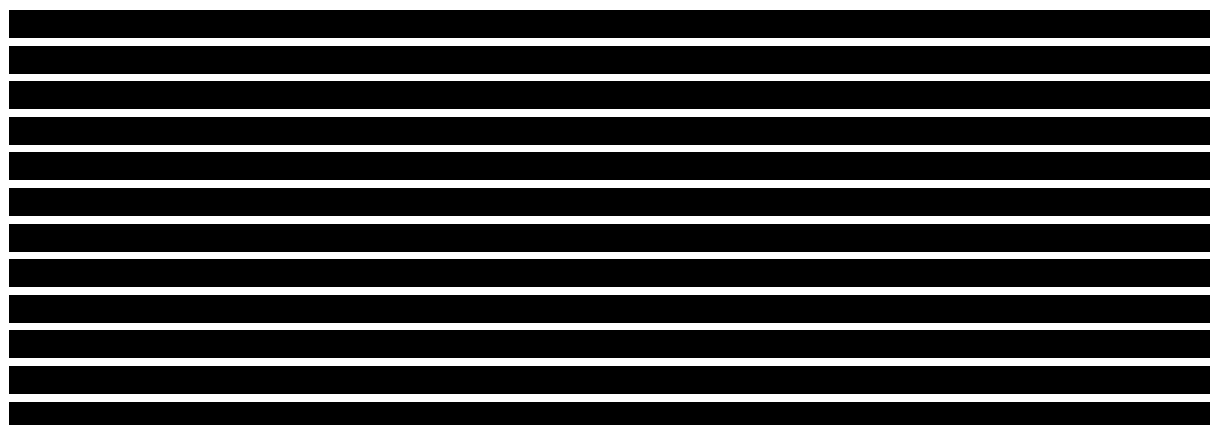
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 81. Składowe kosztów stanów zdrowia uwzględnione w odnalezionych badaniach.....	139
Tabela 82. Koszt osobodnia opieki wyręczającej – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	140
Tabela 83. Koszty społeczne – opieka wyręczająca – na podstawie badania Findley 2011	140
Tabela 84. Koszt osobodnia w opiece instytucjonalnej – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej	141
Tabela 85. Koszty społeczne – opieka instytucjonalna – na podstawie badania Findley 2011	141
Tabela 86. Wynagrodzenie za pracę opiekunów osób z PD – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej	142
Tabela 87. Koszty społeczne – opieka domowa – na podstawie badania Findley 2011	142
Tabela 88. Koszty perspektywy społecznej dla pacjentów w stanach zdrowia H&Y III-V na podstawie badania Findley 2011.....	142
Tabela 89. Równania regresji wykładniczej dla kosztów stanów zdrowia na podstawie oszacowań z badania Findley 2011.....	143
Tabela 90. Koszty perspektywy społecznej dla pacjentów w stanach zdrowia H&Y I-II na podstawie badania Findley 2011.....	143
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 94. Koszt prywatnej wizyty neurologicznej na podstawie cenników z wybranych ośrodków leczenia.....	146
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 100. Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	153
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	

Tabela 139. Strategia wyszukiwania polskich źródeł danych w bazie MEDLINE na potrzeby analizy ekonomicznej	223
Tabela 140. Strategia wyszukiwania polskich źródeł danych w bazie GBL na potrzeby analizy ekonomicznej	223
Tabela 141. Charakterystyka przeglądu Rodriguez-Blazquez 2015.....	224
Tabela 142. Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym	225
Tabela 143. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	233

Spis rysunków

Rysunek 1 Schemat oszacowania populacji docelowej.....	43
Rysunek 2. Schemat modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej	152
Rysunek 3. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne.....	219
Rysunek 4. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia.....	221

Spis wykresów



ANEKS A. ANALIZA EKONOMICZNA

W tej części dokumentu przedstawiono opis standardowej analizy ekonomicznej, przeprowadzonej w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza ekonomiczna stanowi uzupełnienie uzasadnienia ceny.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono kolejno:

- wprowadzenie do analizy ekonomicznej,
- opis metodyki i wykorzystanych danych,
- charakterystykę modelu wykorzystanego w obliczeniach,
- wyniki analizy (podstawowe oraz analizy wrażliwości),
- porównanie z wynikami innych analiz ekonomicznych,
- podsumowanie oraz wnioski związane z analizą ekonomiczną,
- inne aspekty (ograniczenia, dyskusja, strategie wyszukiwania).

A.1. Wprowadzenie

A.1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu złożonego z lewodopy i karbidopy w postaci żelu dojelitowego (system Duodopa) u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do głębokiej stymulacji mózgu (DBS).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Pacjenci z chorobą Parkinsona (PD) wg kryteriów UK PDS Brain Bank spełniających następujące kryteria:

- czas trwania choroby powyżej 5 lat,
- zaawansowana postać choroby, tj. stany *off* i/lub stany *on* z uciążliwymi dyskinezami trwające co najmniej 50% czasu aktywności dobowej pacjenta, udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera,
- potwierdzona skuteczność stosowania lewodopy we wcześniejszym leczeniu,
- wyczerpanie możliwości prowadzenia skutecznej terapii lekami doustnymi o różnych mechanizmach działania lub wystąpienie działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tych leków,
- obecność przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu (DBS)
- brak ciężkiej depresji w skali Becka lub brak znacznego nasilenia funkcji poznawczych, umożliwiające dalszą współpracę chorego a tym samym skuteczną kontynuację terapii,
- brak przeciwwskazań do stosowania systemu Duodopa zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

Ponadto, ze względu na sposób podawania leku, wymagana jest codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna, który będzie w stanie obsłużyć przezskórną gastrostomię (PEG) oraz pompę.

Interwencja

Duodopa (DD) preparat złożony lewodopy i karbidopy w postaci żelu, podawany za pomocą specjalnej pompy w postaci ciągłego wlewu dojelitowego, przez przezskórną gastrostomię (PEG).

Komparatory

Zoptymalizowana doustna terapia standardowa (BSC).

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

A.1.2. Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona (PD) cechuje się zwyrodnieniem struktur mózgu, w tym jąder podkorowych, o nieznannej etiologii. Jej istotą jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowi, a podstawowymi objawami – spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu i postawy. Objawom tym towarzyszą zwykle zaburzenia wegetatywne. [45]

Klasyfikacja PD ze względu na stopień zaawansowania choroby: [46]

1. Faza przedkliniczna – zmniejszenie liczby neuronów istoty czarnej i obniżenie poziomu dopaminy w strukturach mózgowych, trwa ok. 3–7 lat.
2. Faza kliniczna – poziom dopaminy spada do 20–30% wartości wyjściowej i pojawiają się objawy parkinsonowskie:
 - postać wczesna, niepowikłana – efekt leczenia jest dobry (tzw. „miesiąc miodowy”, trwa kilka lat;
 - postać późna, zaawansowana faza choroby – pojawienie się nowych objawów i problemów, takich jak upadki, zaburzenia snu, depresja, zaburzenia psychiczne. Działanie leków słabnie, pojawiają się objawy niepożądane związane z długoletnim stosowaniem lewodopy. [47]

Pierwsze objawy PD pojawiają się w chwili obniżenia poziomu dopaminy o 80% wartości prawidłowych. [48] Obecnie uważa się PD za uogólnioną synukleinopatię z objawami ruchowymi (zespół parkinsonowski) i pozaruchowymi (zaburzenia węchu, depresja, otępienie, zaburzenia wegetatywne). [45]

W wyniku naturalnego rozwoju choroby i powikłań ruchowych związanych także z leczeniem, dochodzi do punktów zwrotnych, które można uznać za objawy wskazujące na początek zaawansowanej fazy PD:

- pojawiają się fluktuacje i dyskinezy, przy dużych dawkach lewodopy (>600 mg/dobę) mogą się pojawiać nawet po okresie krótszym niż jeden rok trwania terapii;
- dochodzi do nasilenia objawów charakterystycznych dla III stadium choroby wg skali H&Y, średnio po 3,8 roku trwania choroby;
- pojawiają się objawy niedopaminergiczne (zespoły *on-off*, *freezing*, upadki);
- występuje otępienie (po 10-12 latach choroby u ok. 80%);
- nieskuteczność optymalnej terapii doustnej. [15]

Do powikłań ruchowych późnego okresu choroby Parkinsona należą:

- **fluktuacje:**
 - opóźnienie działania leku (*delayed on*);
 - skrócenie działania leku (*wearing off*);
 - brak efektu (*dose failure*);
 - nagłe pogorszenia niezwiązane z lekiem – tak zwany zespół przełączenia (*on-off*);
- **dyskinezy:**
 - pląsawicze (szczytu dawki, dwufazowe);
 - dystoniczne (*early morning dystonia*, *off dystonia during day*);
 - nagłe zatrzymanie chodu – w okresie działania leków (*freezing-on*) lub w okresie, kiedy leki już nie działają (*freezing-off*).

Rozpoznanie PD może sprawiać trudności, zwłaszcza we wczesnym okresie choroby, ponieważ objawy pozaruchowe mogą wyprzedzać wystąpienie zaburzeń ruchowych. [45] PD wchodzi w skład szerszego pojęcia, tj. zespołu parkinsonowskiego (parkinsonizmu). Przyczynami rozwinięcia się objawów zespołu parkinsonowskiego, poza PD, mogą być przyjmowanie niektórych grup leków, przejście wielokrotnych zawałów mózgu czy choroby neurodegradacyjne takie jak postępujące porażenie nadjądrowe lub zanik wieloukładowy. [49]

Głównym celem terapeutycznym w zaawansowanej postaci PD jest poprawa sprawności ruchowej poprzez optymalne wydłużenie okresu *on* bez nasilenia dyskinez oraz objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychiatrycznych). [15]

Leczenie przyczynowe PD nie jest znane, ale możliwe jest leczenie objawowe, łagodzące objawy choroby i minimalizujące działania niepożądane stosowanej farmakoterapii, które obejmuje:

- postępowanie nefarmakologiczne (m.in. edukacja chorego, kinezyterapia),
- postępowanie farmakologiczne (lewodopa, agoniści receptorów dopaminowych, inhibitory COMT, leki cholinolityczne, amantadyna, inhibitory MAO-B),
- leczenie operacyjne. [45]

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej [15, 49–53] u chorych z zaawansowaną postacią PD w pierwszej linii leczenia zalecana jest doustna terapia złożona (lewodopa z lekiem z innej grupy) i/lub modyfikacje dawkowania. W leczeniu zaawansowanej postaci PD, u pacjentów z ciężkimi fluktuacjami

motorycznymi oraz dyskinezami, pomimo stosowania doustnej terapii złożonej, większość wytycznych zaleca zastosowanie jednej z poniższych opcji:

- DBS,
- apomorfineę w postaci ciągłych wlewów podskórnych,
- dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą.

A.1.3. Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez system Duodopa. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [54] oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [54].

Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu zaawansowanej postaci PD, u pacjentów z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi oraz dyskinezami, pomimo stosowania doustnej terapii złożonej zalecają:

- głęboka stymulacja mózgu (DBS),
- apomorfineę w postaci ciągłych wlewów podskórnych,
- dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą (preparat Duodopa).

Obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych są jedynie leki przeciwparkinsonowskie (BSC) oraz DBS. W związku z tym apomorfina nie będzie stanowić komparatora dla preparatu Duodopa. Ze względu na populację docelową niniejszej analizy (pacjenci z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia DBS), stymulacja mózgu również nie stanowi komparatora dla Duodopy.

Wobec powyższego w przypadku refundacji preparatu Duodopa, będzie on zastępować standardową terapię (BSC), która stanowić będzie komparator w ramach niniejszej analizy.

Do leków przeciwparkinsonowskich stanowiących zoptymalizowaną terapię standardową zalicza się m.in. lewodopę, agonistów receptorów dopaminy, inhibitory MAO-B, leki antycholinergiczne, blokery receptora NMDA. Poniżej zestawiono w postaci tabelarycznej nazwy leków przeciwparkinsonowskich oraz ich nazwy handlowe. Uwzględniono leki mające dopuszczenie do obrotu w Polsce, z zaznaczeniem leków refundowanych znajdujących na wykazie leków refundowanych aktualnym na czas zakończenia prac nad analizą (WLR) [6].

Tabela 39.
Leki przeciwparkinsonowskie stosowane w Polsce

Lek	Nazwa(y) handlowa(e)	Finansowanie w ramach WLR	Poziom odpłatności
Biperiden	Akineton	tak	30%
	Akineton SR	nie	-
Bromokryptyna	Bromergon	tak	ryczałt
	Parlodel	nie	-
Chlorowodorek amantadyny	Viregyt-K	tak	30%
Entakapon	Comtan, Comtess, Entacapone Teva, Entacapone Orion	nie	-
Levodopum + Carbidopum + Entacaponum	Corbilta, Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion, Padovel, Stalevo, Tadoglen	nie	-
Lewodopa + benserazyd	Madopar, Madopar HBS	tak	ryczałt
Lewodopa + karbidopa	Nakom, Nakom Mite, Sinemet CR 200/50	tak	ryczałt
Lewodopa + karbidopa	Dopamar, Dopamar Mite, Levodopa + Carbidopa Mylan, Numient	nie	-
Piribedyl	Pronoran	tak	30%
Pramipeksol	Mirapexin, Oprymea, Pramipeksol Synthron (Hitoff), Pramipexole Accord, Pramipexole Aurobindo, Pramipexole Teva, Sifrol	nie	-
Rasagilina	Ralago, Azilect, Gasliny, Rasagiline Accord, Rasagiline Egis, Rasagiline Mylan, Rasagiline ratiopharm	nie	-
Ropinirol	Aparxon PR, ApoRopin, Aropilo, Aropilo SR, Ceurolex SR, Nironovo SR, Polpix SR, Raponer, Repirol SR, Requip, Requip-Modutab, Rolpryna SR, Ropodrin	tak	30%
	Parsonil, Ropinirole Aurobindo, Valzorol	nie	-
Rotygotyna	Neupro	nie	-
Selegilina	Selgres, Segan	tak	ryczałt

A.1.4. Uzasadnienie metodyki analizy

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [55], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. W niniejszej analizie współpłacenie obejmuje wydatki na leki przeciwparkinsonowskie, stanowiące tzw. terapię standardową (BSC). Dodatkowo w analizie przedstawiono wyniki z uwzględnieniem perspektywy społecznej, uwzględniającej koszty pośrednie związane z chorobą Parkinsona.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona oraz z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia DBS. Szczegółowa definicja populacji docelowej jest

zgodna z określoną w projekcie programu lekowego „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20)”.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną [34], której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa systemu Duodopa w populacji docelowej niniejszego raportu HTA. Analiza kliniczna została oparta w pierwszej kolejności na wynikach 12-tygodniowego randomizowanego badania klinicznego Olanow 2014 [33] oraz jego przedłużonej fazy. Zgodnie z uzyskanymi wynikami zastosowanie leczenia za pomocą Duodopy w porównaniu z BSC prowadzi do znamiennej statystycznej poprawy jakości życia oraz poprawy stanu zdrowia, wyrażonego jako wydłużenie czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez i bez uciążliwych dyskinez przy jednoczesnej redukcji czasu spędzonego w stanie *off*. Dodatkowo w ramach przedłużonej fazy badania wykazano, iż efekty uzyskane w trakcie 12-tygodniowego okresu randomizacji utrzymują się dłuższym okresie obserwacji. W ramach badania Olanow 2014 wykazano przewagę (*superiority*) Duodopy nad BSC.

W świetle wniosków wynikających z przeprowadzonej analizy klinicznej, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-żyteczności (CUA). Modelowanie przeprowadzono w oparciu o dostarczony od Zamawiającego model „*Cost-Effectiveness Model for Duodopa in the Treatment of Advanced Parkinson's Disease*”, który został dostosowany do warunków polskich. W modelu tym uwzględniono 25 stanów zdrowia określonych za pomocą skali Hoehn & Yahr (H&Y) oraz poziomu nasilenia fluktuacji motorycznych określonych jako odsetek czasu dziennej aktywności spędzanego w stanie *off*.

W badaniu klinicznym uwzględnionym w analizie klinicznej ocena stanu zdrowia za pomocą skali H&Y nie była ocenianym punktem końcowym. Również dane w zakresie czasu spędzanego przez pacjentów w stanie *off* nie były wystarczające do zaimplementowania ich do pliku obliczeniowego. Z tego względu w obliczeniach wykorzystano niepublikowane dane z badania obserwacyjnego S187-3-004. Jego wyniki, a także wyniki innych badań obserwacyjnych potwierdzają skuteczność Duodopy zatem zasadność przeprowadzenia analizy w formie analizy CUA. Ponadto jak wykazało porównanie wyników z badania Olanow 2014 względem publikowanych danych z badania S187-3-004 (tam gdzie było to możliwe), uzyskane wyniki dla skuteczności Duodopy w obu badaniach są zbliżone, zwłaszcza w przypadku oceny czasu trwania zaburzeń motorycznych (czas *off*, czas *on* bez dyskinez) w ciągu dnia.

Ze względu na przewlekły charakter choroby Parkinsona analizę przeprowadzono w 20-letnim horyzoncie czasowym, który dla populacji docelowej niniejszej analizy można utożsamiać z dożywotnim horyzontem czasowym.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch równoważnych opcjach, przy uwzględnieniu różnych źródeł danych dla kosztów stanów zdrowia (Findley 2011 [56], Aestimo 2012 i badanie portugalskie [32]). Przyjęcie takiego postępowania uzasadnione jest znaczną rozbieżnością co do uzyskanych wyników analizy, w zależności od wykorzystanego źródła danych. Jednocześnie odnalezione dane nie pozwoliły jednoznacznie stwierdzić wykorzystanie którego ze źródeł danych prowadzi do uzyskania

wyników bardziej odpowiadających stanowi faktycznemu. Biorąc pod uwagę istotny wpływ wartości tego parametru na wyniki analizy zdecydowano się na przeprowadzenie równoległych obliczeń na podstawie każdego z tych źródeł danych.

A.2. Metodyka

A.2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwi przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w 20-letnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W przypadku analizy ekonomicznej dla interwencji „standardowych” oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od proggu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

W niniejszej analizie w przypadku wnioskowania o opłacalności należy mieć na uwadze charakter analizowanej jednostki chorobowej (choroba rzadka) oraz ocenianej interwencji, która w przypadku otrzymania pozytywnej decyzji będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną w populacji docelowej. Istnieją zatem podstawy do odejścia od standardowej oceny opłacalności na podstawie wartości współczynnika ICUR.

W ramach analizy ekonomicznej wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. cost-utility ratio). Należy mieć na uwadze, że badanie zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej wykazało wyższość Duodopy nad komparatorem.

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

W celu przeprowadzenia niniejszej analizy dokonano adaptacji dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu „*Cost-Effectiveness Model for Duodopa in the Treatment of Advanced Parkinson's Disease*” opracowanego przez IMS Health, nazywanego dalej modelem dostosowywanym lub modelem oryginalnym.

Dostosowanie analizy do warunków polskich polegało na wprowadzeniu danych kosztowych. Ponadto określono na nowo wartości następujących parametrów uwzględnionych w modelu: charakterystyka populacji, przerywania leczenia, progresji choroby, użyteczności stanów zdrowia. Efektywność i bezpieczeństwo Duodopy przyjęto jak w oryginalnym modelu. Nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu. W aplikacji obliczeniowej dokonano niezbędnych zmian w zakresie elementów wymaganych w raporcie polskim, takich jak wyznaczenie ceny progowej, uwzględnienie dodatkowych perspektyw

A.2.2. Struktura modelu

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa, złożonym ze stanów opisujących poziom zaawansowania choroby mierzony w skali H&Y oraz procentową częścią dnia spędzoną w stanie *off*. W modelu dla każdego ze stanów przypisano odpowiednie koszty i efekty zdrowotne. Ponadto dla każdej z interwencji przypisane są koszty związane z jej stosowaniem bądź leczeniem zdarzeń niepożądanych. Długość cyklu w modelu jest równa 6 miesięcy.

Biorąc pod uwagę charakterystykę pacjentów w badaniu klinicznym uwzględnionym w niniejszej analizie do określenia efektywności Duodopy, do modelu włączani są pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, zdefiniowaną jako co najmniej 3 stopień zaawansowania choroby w skali H&Y, oraz u których czas spędzany w ciągu dnia w stanie *off* stanowi powyżej 50% czasu dnia.

W pierwszych dwóch cyklach pacjenci w ramieniu Duodopy doznają poprawy stanu zdrowia, zgodnie z danymi z badania klinicznego. W kolejnych cyklach jest już możliwe tylko pozostanie w danym stanie zdrowia bądź jego pogorszenie. W ramieniu BSC poprawa stanu zdrowia nie jest możliwa w żadnym z cykli. W celu uwzględnienia efektywności ocenianej interwencji w długim okresie, progresja choroby u osób leczonych Duodopą przebiega wolniej niż u pacjentów stosujących BSC.

W każdym z cykli możliwy jest zgon pacjenta. Prawdopodobieństwo zgonu jest zróżnicowane pomiędzy stanami zdrowia i jest wyższe wraz z progresją choroby, wyrażoną przebywaniem pacjenta w wyższych stadiach zaawansowania choroby w skali H&Y.

Szczegółowy opis struktury modelu wraz z ilustracją graficzną znajduje się w rozdziale A.4.

A.2.3. Populacja docelowa

Populacje docelową analizy stanowią pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do przeprowadzenia DBS.

Populacja docelowa niniejszej analizy jest zgodna z populacją określoną w ramach projektu programu lekowego „Leczenie zaburzeń motorycznych przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20) [30]. Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do programu lekowego obejmują:

1. rozpoznanie choroby Parkinsona wg powszechnie przyjętych kryteriów UKPDS Brain Bank Criteria,
2. czas trwania choroby powyżej 5 lat,
3. zaawansowana postać choroby, tj. stany *off* i/lub stany *on* z uciążliwymi dyskinezami trwające co najmniej 50% czasu aktywności dobowej pacjenta, udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera,
4. potwierdzona skuteczność stosowania lewodopy we wcześniejszym leczeniu,
5. wyczerpanie możliwości prowadzenia skutecznej terapii lekami doustnymi o różnych mechanizmach działania lub wystąpienie działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tych leków,
6. obecność przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu.
7. brak ciężkiej depresji w skali Becka lub brak znacznego nasilenia funkcji poznawczych, umożliwiające dalszą współpracę chorego a tym samym skuteczną kontynuację terapii,
8. brak przeciwwskazań do stosowania systemu Duodopa zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego

Ponadto, ze względu na sposób podawania leku, wymagana jest codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna, który będzie w stanie obsłużyć przezskórną gastrostomię (PEG) oraz pompę.

Na potrzeby analizy ekonomicznej określono wartości następujących parametrów wejściowych dla populacji docelowej: średni wiek oraz odsetek mężczyzn. Szczegóły znajdują się w rozdziale A.3.1.

A.2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie interwencji ocenianej (Duodopa) względem zoptymalizowanej terapii standardowej (BSC). Szczegółowy opis interwencji ocenianej w niniejszej analizie znajduje się w rozdziale 2 oraz w analizie klinicznej [34].

W ramach analizy ekonomicznej konieczne było określenie zużycia kaset Duodopy w ciągu doby, za pomocą odsetka pacjentów stosujących jedną bądź dwie kasety leku. Zgodnie z ChPL kasetki z lekiem są jednorazowego użytku i nie powinny być stosowane dłużej niż jeden dzień, nawet jeśli

zawierają niewykorzystany preparat. Szczegółowy opis źródeł danych na podstawie których określono liczbę zużytych kasetek w ciągu doby znajduje się w rozdziale A.3.8.

Wyszczególnienie leków refundowanych w Polsce należących do terapii BSC znajduje się w rozdziale A.1.3, zaś ich szczegółowa charakterystyka znajduje się w analizie klinicznej opracowanej w ramach niniejszego raportu HTA [34].

Na potrzeby analizy ekonomicznej określono odsetek pacjentów stosujących terapię BSC poszczególnymi lekami. Wartości wyznaczono osobno dla pacjentów leczonych BSC jak i dla pacjentów leczonych Duodopą, stosują oni bowiem także takie leczenie jako terapię dodatkową. Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono szczegółowych danych dotyczących dawkowania leków z grupy BSC, wykorzystano dane w zakresie zdefiniowanych dawek dobowych (DDD, ang. *Defined Daily Dose*). Szczegółowy opis wykorzystanych danych znajduje się w rozdziale A.3.8.

A.2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo, uwzględniając istotne konsekwencje społeczne choroby Parkinsona, zdecydowano o uwzględnieniu w analizie oceny kosztów pośrednich z perspektywy społecznej.

Zakładając sposób finansowania Duodopy (program lekowy) koszt ocenianej interwencji, włączając w to także koszt monitorowania leczenia, ponoszony będzie wyłącznie przez płatnika publicznego. Jednocześnie pacjenci leczeni Duodopą będą otrzymywać również inne leki przeciwparkinsonowskie, w przypadku których dochodzi do współpłacenia. W przypadku chorych leczonych terapią standardową również dochodzi do współpłacenia za leki. A zatem zasadne jest uwzględnienie w analizie zarówno perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika publicznego i pacjentów.

A.2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 20-letnim horyzoncie czasowym. Choroba Parkinsona jest chorobą przewlekłą o nieuleczalnym charakterze, zaś leczenie prowadzone w jej zaawansowanym stadium prowadzi jedynie do spowolnienia progresji choroby oraz zmniejszenia się czasu trwania objawów motorycznych. W związku z tym zasadne jest przeprowadzenie analizy w możliwie długim horyzoncie czasowym. Wybrany 20-letni horyzont czasowy jest możliwie maksymalnym, na jaki pozwala plik obliczeniowy. Jednocześnie należy zaznaczyć, że tak długi horyzont czasowy można utożsamiać z horyzontem dożywotnim.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu krótszego, 10-letniego horyzontu czasowego (scenariusz 12), w celu przetestowania wpływu zmiany długości horyzontu

czasowego na wyniki analizy. Dodatkowo w pliku obliczeniowym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy założeniu 5-letniego oraz rocznego horyzontu czasowego (opcja *Time horizon* na arkuszu 'Exec summary').

A.2.7. Efekty zdrowotne

Biorąc pod uwagę strukturę modelu, do oceny efektywności ocenianej interwencji konieczne są dane pozwalające na określenie rozkładu pacjentów do poszczególnych stanów zdrowia w kolejnych cyklach. Stany zdrowia w analizie ekonomicznej zdefiniowane są za pomocą skali H&Y oraz czasu przebywania pacjentów w ciągu dnia w stanie *off*.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [34] wykazano skuteczność Duodopy względem BSC po 12 tygodniach terapii dla następujących punktów końcowych:

- komplikacje późnego okresu choroby (czas spędzony w stanie *off* oraz w stanie „on”, UPDRS IV),
- aktywność życia codziennego (UPDRS II),
- ogólne wrażenie poprawy (CGI-I),
- jakość życia (EQ-5D, PDQ-39).

Ponadto w ramach analizy klinicznej stwierdzono, że uzyskany efekt terapeutyczny utrzymuje się w dłuższym okresie czasu (52 tyg. obserwacji). W ramach analizy klinicznej, ze względu na brak danych w badaniu Olanow 2014 [33], skuteczność leczenia określona za pomocą skali H&Y nie była ocenianym punktem końcowym. Ponadto dane dotyczące czasu spędzanego przez pacjentów w stanie *off* nie pozwalają na wiarygodne określenie rozkładu pacjentów na poszczególne stany zdrowia. Z tego względu dane z badania Olanow 2014 zaprezentowane w analizie klinicznej nie posłużyły do określenia efektywności w analizie ekonomicznej.

W celu określenia rozkładu pacjentów wykorzystano niepublikowane dane z badania S187-3-004, które zostały zaimplementowane do pliku obliczeniowego przez autorów oryginalnego modelu. Badanie to miało na celu dostarczenie długoterminowych danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa Duodopy w grupie osób z zaawansowaną PD (w badaniu uwzględniono 12-miesięczny okres obserwacji). Ponadto autorzy analizują przyczyny przerywania terapii, zarówno na etapie fazy testowej jak i po rozpoczęciu leczenia długookresowego. W badaniu tym nie ma grupy kontrolnej pacjentów, którzy otrzymują leczenie za pomocą BSC.

Dane z badania S187-3-004 pozwoliły na określenie odsetka pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w momencie wejścia analizowanej kohorty do modelu oraz dla pierwszych dwóch cykli (tj. 12 miesięcy) w grupie osób leczonych Duodopą. Szczegółowy opis danych znajduje się w rozdziale A.3.2. Dane publikowane z badania S187-3-004 dostępne są m.in. w publikacji Fernandez 2014 [37].

Do modelowania rozkładu kohorty od trzeciego cyklu w grupie leczonych Duodopą oraz od pierwszego cyklu w grupie leczonych BSC wykorzystano dane dotyczące naturalnej progresji choroby. Dane te określają prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w kolejnych cyklach. Szczegółowy opis wykorzystanych źródeł danych zamieszczono w rozdziale A.3.5.

Występowanie zdarzeń niepożądanych uwzględniono wyłącznie dla pacjentów leczonych Duodopą. Przyjęto, analogicznie jak w oryginalnym modelu, że zdarzenia te dzielą się na wymagające lub niewymagające dodatkowej hospitalizacji. Dla każdego typu zdarzeń przypisywany jest odpowiedni koszt uwzględniający jego leczenie. Do oszacowania częstości występowania poszczególnych typów zdarzeń niepożądanych wykorzystano niepublikowane dane z badania S187-3-004, które zostały zaimplementowane do dostosowywanego modelu. Dane te pozwalają na zróżnicowanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w czasie. W trakcie prac nad dostosowaniem analizy do warunków polskich nie zidentyfikowano innych danych pozwalających na tak dokładne modelowanie zdarzeń niepożądanych jak na podstawie danych wykorzystanych w oryginalnym modelu. Dokładny opis danych z zakresu bezpieczeństwa terapii znajduje się w rozdziale A.3.3.

Na każdym etapie leczenia możliwe jest przerwanie terapii Duodopą. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia określono na podstawie danych publikowanych z badania S187-3-004 (publikacja Fernandez 2014 [37]) lub na podstawie badania GLORIA (Antonini 2014 [57]). Dodatkowo wykorzystano dane z długoterminowego badania Nyholm 2012 [38]. Szczegółowe dane wraz z odpowiednimi oszacowaniami znajdują się w rozdziale A.3.4.

W każdym cyklu część pacjentów w modelu będzie przechodzić do stanu „zgon”. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu w analizie wyznaczone jest na podstawie polskich tablic trwania życia dla populacji ogólnej [58]. Wartość ta, różna dla osób w różnym wieku, powiększona jest za pomocą współczynnika śmiertelności (w postaci współczynników ryzyka względnego, RR, ang. *relative risk*) dla każdego ze stanów zdrowia określonych za pomocą skali H&Y. Opis wykorzystanych danych znajduje się w rozdziale A.3.6.

Do każdego ze stanów zdrowia przypisano odpowiednie wartości użyteczności, określone na podstawie danych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych (opis przeszukania w rozdziale B.1.2, zaś szczegółowe dane w rozdziale A.3.7). W pliku obliczeniowym istnieje możliwość uwzględnienia spadków użyteczności opiekunów osób z PD (opcja *Caregiver disutility* na arkuszu ‘*Exec summary*’).

A.2.8. Koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów, związane z farmakoterapią choroby Parkinsona. Uwzględniono koszty generowane przez pacjentów leczonych w ramach programu lekowego (Duodopa) oraz otrzymujących leczenie standardowe.

Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

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

A.2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W dostosowywanym modelu długość cyklu wynosi 6 miesięcy, a zatem jest względnie długa. Zdecydowano o uwzględnieniu korekty połowy cyklu. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich nie ingerowano w strukturę modelu. Uwzględnienie w obliczeniach korekty połowy cyklu wobec 6-miesięcznego cyklu jest zasadne.

A.2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy 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).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy (tj. lipiec 2016) wynosi 125 955 zł. [64]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 1 000 000 zł.

W niniejszej analizie w przypadku wnioskowania o opłacalności na podstawie przyjętego progu opłacalności należy mieć na uwadze charakter analizowanej jednostki chorobowej, określanej jako choroba rzadka.

A.2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (125 955 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów ryzyka względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny; rozkład lognormalny przyjęto także dla parametru określającego dawkowanie Duodopy;
- dla odsetków (np. przerywanie terapii) oraz prawdopodobieństw przejść przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających strukturę (np. odsetek chorych w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym

uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;

- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład normalny. [65]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- charakterystyki początkowej pacjentów,
- skuteczności Duodopy,
- przerywania leczenia Duodopą,
- progresji choroby,
- śmiertelności,
- użyteczności stanów zdrowia,
- dawkowania Duodopy,
- [REDACTED]
- parametrów kosztowych ([REDACTED], koszt BSC, monitorowanie leczenia BSC),
- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowych.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale A.7.

A.3. Dane źródłowe

A.3.1. Charakterystyka populacji

Na potrzeby modelu konieczne było określenie charakterystyki początkowej populacji dla dwóch parametrów:

- średni wiek,
- odsetek mężczyzn / kobiet.

Wartości obu parametrów wyznaczono na podstawie danych z badania Olanow 2014 (dla grupy chorych zrandomizowanych do Duodopy) uwzględnionego w analizie klinicznej oraz badań obserwacyjnych i rejestrów odnalezionych na podstawie dodatkowego przeszukania baz danych medycznych przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej w dniu 23 maja 2016 r.

Dane z poszczególnych badań oraz wyznaczone na tej podstawie wartości średnie zaimplementowane do obliczeń niniejszej analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Charakterystyka pacjentów (wiek, płeć) – dane w badaniach klinicznych oraz uwzględnione w analizie ekonomicznej

Badanie	Liczba osób	Mężczyźni		Średni wiek
		n	%	
Antonini 2008 [66]	22	13	59,1%	bd
Antonini 2013 [67]	98	60	61,2%	65,30
Antonini 2014 [57]	172	76	44,2%	66,50
Bajenaru 2016 [68]	113	68	60,2%	64,00
Bohlega 2015 [23]	18	12	66,7%	52,78
Buongiorno 2015 [69]	72	41	56,9%	68,40
Caceres-Redondo 2014 [70]	16	7	43,8%	64,50
Callinderella 2015 [71]	35	15	42,9%	64,80
Chang 2015 [72]	15	10	66,7%	62,00
Devos 2009 [36]	91	55	60,4%	72,70
Eggert 2008 [73]	13	7	53,8%	63,62
Fasano 2012 [74]	14	10	71,4%	67,10
Fernandez 2014 [37]	354	202	57,1%	64,10
Foltynie 2013 [75]	12	bd	-	66,00
Honig 2009 [35]	22	16	72,7%	58,60
Karlsborg 2010 [76]	14	bd	-	64,90
Lundqvist 2014 [77]	10	5	50,0%	64,00

Badanie	Liczba osób	Mężczyźni		Średni wiek
		n	%	
Martinez-Martin 2014 [78]	44	25	56,8%	62,70
Merola 2011 [79]	20	13	65,0%	69,00
Merola 2016 [80]	20	bd	-	64,60
Nyholm 2012 [38]	135	86	63,7%	62,60
Olanow 2014 [33]	37	24	64,9%	63,70
Palhagen 2012 [81]	37	16	43,2%	64,60
Pickut 2014 [22]	67	34	50,7%	67,40
Reddy 2012 [82]	17	11	64,7%	57,82
Sensi 2014 [83]	17	10	58,8%	67,60
Zibetti 2013 [84]	12	8	66,7%	71,70
Zibetti 2013b [85]	25	16	64,0%	69,90
Zibetti 2014 [86]	59	40	67,8%	69,30
Średnia – % mężczyzn	1 535	880	57,33%	-
Średnia - wiek	1 559	-	-	65,33

W obliczeniach nie uwzględniono danych z dwóch badań randomizowanym (Nyholm 2003 oraz Nyholm 2005) i obserwacyjnych (Palhagen 2016 oraz Zulli 2016), które zostały uwzględnione w ramach aktualizacji analizy klinicznej (sporządzonej w odpowiedzi na uwagi AOTMiT). Nie ma to wpływu na oszacowane wartości parametrów charakterystyki początkowej pacjentów.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 1) przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem charakterystyki pacjentów tylko z badania randomizowanego Olanow 2014 [33], z uwzględnieniem danych z obu ramion badania.

Tabela 41.
Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Olanow 2014

Grupa	Liczba osób	Mężczyźni		Średni wiek
		n	%	
Duodopa	37	24	64,9%	63,70
BSC	34	22	64,7%	65,10
Średnia	71	46	64,8%	64,47

Podejście to pozwala na zbadanie wpływu zmiany wartości parametrów określających charakterystykę wejściową pacjentów w modelu na wyniki analizy oraz wygenerowanie jej wyników przy uwzględnieniu danych o charakterystyce pacjentów z podstawowego badania porównującego skuteczność Duodopy względem BSC.

A.3.2. Efektywność interwencji

Wprowadzenie

W analizie klinicznej podstawowa ocena efektywności Duodopy względem BSC oparta została na wynikach randomizowanego badania Olanow 2014 [33]. Ze względu na strukturę dostosowywanego modelu, do oceny efektywności w ramach analizy ekonomicznej niezbędne były szczegółowe dane pozwalające określić rozkład pacjentów do stanów zdrowia określonych za pomocą skali Hoehn & Yahr, a także do stanów zdrowia określonych na podstawie czasu trwania zaburzeń motorycznych (*off*).

W ramach badania Olanow 2014 ocena stanu zdrowia w skali H&Y nie była przedmiotem oceny. Ponadto nie przedstawiono szczegółowych danych pozwalających na określenie rozkładu pacjentów do stanów zdrowia ze względu na czas trwania zaburzeń motorycznych. Danych takich nie zidentyfikowano również w innych badaniach odnalezionych w ramach dodatkowego przeszukania baz danych medycznych przeprowadzonego na potrzeby analizy klinicznej.

Z tego względu ocenę efektywności systemu Duodopa w analizie ekonomicznej oparto na niepublikowanych danych z badania S187-3-004 (opublikowane dane z badania dostępne są w pracy Fernandez 2014 [37]). Szczegółowe porównanie danych z obu badań (charakterystyki pacjentów, efektywność) oraz wyjaśnienie potencjalnego wpływu zaobserwowanych różnic na wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w analizie klinicznej.

Dane w analizie ekonomicznej

W analizie ekonomicznej efektywność Duodopy w pierwszym roku leczenia przyjęto na podstawie niepublikowanych danych z badania S187-3-004 (Fernandez 2014 [37]), które były zaimplementowane do dostosowywanego modelu. Dane te przedstawiają rozkład pacjentów do poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przed rozpoczęciem leczenia Duodopą oraz po 6 i 12 miesiącach leczenia dla dwóch grup pacjentów:

- u których czas *off* wynosi min. 50% oraz dodatkowo ocena w skali H&Y wynosi min. III,
- populacji ogólnej z badania, bez względu na czas trwania fazy *off* oraz wynik w skali H&Y.

Szczegółowe wartości znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'OO4 source data' oraz 'Cohort and Clinical efficacy'.

W poniższej tabeli przedstawiono dane z badania S187-3-004 uzyskane dla grupy 65 osób z zaawansowanym PD (H&Y \geq III, czas *off* > 50%) uwzględnionych w badaniu. Dane od tej grupy zostały wykorzystane w obliczeniach analizy ekonomicznej. Uznano, biorąc pod uwagę kryteria włączenia do programu lekowego (zaawansowana postać choroby, tj. stany *off* i/lub *on* z uciążliwymi dyskinezami min. 50% czasu aktywności dobowej), że wyniki uzyskane w tej grupie lepiej odzwierciedlają efekty kliniczne uzyskane u pacjentów, którzy będą włączeni do programu lekowego.

[Redacted]

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

Zgodnie z przedstawionymi danymi, po rozpoczęciu leczenia Duodopą [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]

Opublikowane dane z badania S187-3-004 (publikacja Fernandez 2014) dostarczają informacji o czasie trwania zaburzeń motorycznych u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia oraz w momencie ostatniej wizyty (ok. 1 rok od rozpoczęcia leczenia). Zestawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Czas trwania zaburzeń motorycznych – opublikowane dane z badania S187-3-004

Parametr	Czas [godz. aktywności w ciągu dnia / odsetek]		
	Faza ON lub ON + lekkie dyskinezy	Faza ON + ciężkie dyskinezy	Faza OFF
Przed rozpoczęciem leczenia	7,65 godz.	1,61 godz.	6,75 godz.
	48%	10%	42%
Leczenie Duodopą	12,44 godz.	1,24 godz.	2,32 godz.
	78%	8%	15%

Jak wynika z danych opublikowanych, biorąc pod uwagę kryterium włączenia do programu lekowego dotyczące zaburzeń motorycznych, pacjenci w badaniu S187-3-004 przez średnio 52% czasu w ciągu dnia znajdowali się w stanie bardzo obniżonej aktywności motorycznej (*off* lub *on* z ciężkimi dyskinezami). Porównując te dane z początkowym rozkładem pacjentów do stanów zdrowia w modelu (██████████), można stwierdzić, że są one spójne, gdyż większość pacjentów z populacji uwzględnionej w wariancie podstawowym analizy przed rozpoczęciem leczenia systemem Duodopa znajdowało się w stanie OFF3, tj. faza *off* obejmowała 51-75% czasu w ciągu dnia (dane niepublikowane). W przypadku danych niepublikowanych dla populacji ogólnej z badania S187-3-004 przed rozpoczęciem leczenia systemem Duodopa większość pacjentów (62%) znajdowało się w stanie OFF2, tj. 26-50% długości dnia (szczegółowy rozkład przedstawiono w pliku obliczeniowym).

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 2) wygenerowano wyniki analizy przy uwzględnieniu rozkładu pacjentów do wyróżnionych w modelu stanów zdrowia wyznaczonego na podstawie danych z badania S187-3-004 raportowanych dla całej grupy pacjentów. Szczegółowe wartości rozkładu pacjentów uwzględnionego w tej części analizy przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce 'OO4 source data'.

Nie odnaleziono alternatywnych danych, na podstawie których możliwe byłoby określenie rozkładu pacjentów leczonych Duodopą w pierwszych dwóch cyklach terapii. Alternatywne dane dotyczące rozkładu pacjentów przed rozpoczęciem leczenia Duodopą oraz na koniec 6-miesięcznego cyklu były dostępne w dwóch innych analizach ekonomicznych [32, 87]. Ze względu na brak analogicznych danych w tych analizach po 12 miesiącach leczenia ich wykorzystanie w obliczeniach w modelu nie było możliwe. Szczegółowe porównanie danych wykorzystanych w niniejszej analizie oraz innych analizach ekonomicznych zestawiono w ramach walidacji zewnętrznej (rozdz. A.8.3).

Dane o efektywności dla pacjentów leczonych BSC w badaniu S187-3-004 nie były dostępne (badanie jednoramienne). W analizie przyjęto, że w momencie wejścia do modelu rozkład kohorty w ramieniu komparatora przedstawia się analogicznie jak w ramieniu Duodopy przed rozpoczęciem leczenia. Natomiast rozkład pacjentów na koniec każdego cyklu (począwszy od pierwszego) modelowany jest zgodnie z danymi o progresji choroby (rozdz. A.3.5).

A.3.3. Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [34] do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z terapią Duodopy należą komplikacje związane z urządzeniem. Potwierdzają to wyniki badań obserwacyjnych odnalezionych w ramach dodatkowego przeszukania analizy klinicznej.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, skutkujących zużyciem zasobów ze względu na ich leczenie w niniejszej analizie przyjęto finalnie na podstawie niepublikowanych danych z badania S187-3-004 oraz z jego przedłużonej fazy (S187-3-005). Dane te dostępne były w pliku obliczeniowym dostosowywanej analizy.

Zdarzenia niepożądane podzielono na wymagające wymiany / repozycji urządzenia w trybie hospitalizacji lub bez konieczności hospitalizacji. Dostępne były dane dla maksymalnie 3,5-letniego okresu obserwacji (7 cykli w modelu, dane dla pierwszego roku z badania S187-3-004 oraz dodatkowo 2,5 roku z badania S187-3-005). Jak wynika z przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu analizy danych, prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji zmniejsza się po pierwszych 12 miesiącach leczenia i w długim okresie utrzymuje się na stałym poziomie. W związku z czym wartości parametrów obliczono osobno dla pierwszych dwóch cykli leczenia na podstawie danych z badania S187-3-004 oraz dla kolejnych cykli na podstawie danych z badania S187-3-005.

Szczegółowe wartości uwzględnione w oryginalnym modelu, które zostały wykorzystane także w niniejszej analizie przedstawia poniższa tabela. Dane z innych badań obserwacyjnych nie pozwalały na tak dokładne oszacowanie prawdopodobieństwa występowania działań niepożądanych, w związku z czym nie zostały uwzględnione.

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

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono zdarzeń / działań niepożądanych związanych z terapią BSC. Jest to podejście konserwatywne, zgodne z zastosowanym w dostosowywanym. Zużycie zasobów wynikające z ich leczenia w przypadku terapii BSC prawdopodobnie zawiera się w uwzględnionych kosztach stanów zdrowia.

A.3.4. Przerwanie terapii

W każdym cyklu modelu pacjenci mogą z określonym prawdopodobieństwem przerwać terapię Duodopą i kontynuować leczenie w modelu za pomocą BSC. Odpowiednie wartości w niniejszej

analizie wyznaczono na podstawie danych z 3 badań obserwacyjnych odnalezionych w ramach dodatkowego przeszukania przeprowadzonego na potrzeby analizy klinicznej. W niniejszej analizie uwzględniono przerywanie leczenia ze względu na: brak efektywności, zdarzenia niepożądane lub brak chęci pacjenta do kontynuacji leczenia.

Podejście takie jest zgodne z zapisami projektu programu lekowego, gdzie do kryteriów zaprzestania udziału w programie zalicza się:

- brak potwierdzonej skuteczności leczenia w fazie wstępnej (testowej),
- niedające się opanować powikłania chirurgiczne,
- rezygnacja pacjenta,
- dyskwalifikacja z powodu działań niepożądanych,
- utrata skuteczności leczenia [30].

W dwóch z nich (Antonini 2014 [57], publikacja do badania GLORIA oraz Fernandez 2014 [37], publikacja do badania S187-3-004) raportowano szczegółowe dane dotyczące przerywania leczenia w pierwszym roku leczenia, natomiast w jednym z nich (Nyholm 2012 [38]) zaprezentowano dane pozwalające na oszacowanie prawdopodobieństwa przerwania leczenia w długim okresie.

Zgodnie z wynikami badań GLORIA oraz S187-3-004 część pacjentów po zakończeniu fazy testowej nie rozpocznie leczenia długookresowego. W dostosowywanym modelu przerywanie leczenia w fazie testowej nie jest możliwe, w związku z czym osoby te zostały zakwalifikowane jako przerywające leczenie w pierwszym cyklu modelu. Szczegółowe dane z obu badań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 45.
Przerywanie leczenia Duodopą w pierwszym roku leczenia – dane z badan klinicznych

Badanie	N	Przerywanie leczenia		Etap leczenia
		Liczba osób ^a	Odsetek ^a	
Antonini 2014 (GLORIA) [57]	172	8	4,65%	faza testowa
		22	12,79%	6 miesięcy – leczenie przerywa kolejnych 14 osób
		24	13,95%	12 miesięcy – leczenie przerywają kolejne 2 osoby
Fernandez 2014 (S187-3-004) [37]	354	22	6,21%	faza testowa
		57	16,10%	12 miesięcy – leczenie przerywa kolejnych 30 osób

N – liczba osób w badaniu; a) skumulowane wartości

Dane z obu badań wskazują na zbliżony odsetek pacjentów przerywających leczenie Duodopą po pierwszym roku leczenia. Dodatkowo na podstawie badania GLORIA można stwierdzić, że większość dyskontynuacji terapii ma miejsce w pierwszym półroczu.

Niski odsetek pacjentów przerywających terapię w długim okresie potwierdzają wyniki długookresowego badania Nyholm 2012, w którym przeanalizowano dane dotyczące czasu trwania leczenia w grupie 135 pacjentów zakwalifikowanych do terapii długoterminowej Duodopą. Średni okres obserwacji w badaniu był równy 4,2 lat, jednakże w ramach badania autorzy wyznaczyli średni

okres obserwacji przy uwzględnieniu cenzorowania dla pacjentów, którzy zostali utraceni w badaniu lub u których nastąpił zgon (ang. *restricted mean treatment time*).

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia w 6-miesięcznym cyklu modelu wyznaczono na podstawie następującego wzoru:

$$P_{0,5} = 1 - (1 - p_t)^{1/2t}$$

gdzie $P_{0,5}$ oznacza prawdopodobieństwo w półrocznym cyklu, t czas wyrażony w latach, zaś p_t prawdopodobieństwo skumulowane po czasie t .

Szczegółowe dane z badania Nyholm 2012 oraz wynik przeprowadzonej kalkulacji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 46.
Przerywanie leczenia Duodopą w długim okresie na podstawie badania Nyholm 2012

Badanie	Liczba osób	Przerywanie leczenia		Okres obserwacji ^a	Prawdopodobieństwo przerywania leczenia / 6 miesięcy
		Liczba osób	Odsetek		
Nyholm 2012 [38]	135	31	22,96%	7,79 lat	1,66%

a) średni okres obserwacji wyznaczony metodą *restricted mean treatment time*

W wariancie podstawowym analizy zdecydowano się na wykorzystanie danych z badań GLORIA oraz Nyholm 2012. Prawdopodobieństwo przerywania terapii Duodopa w pierwszym cyklu modelu przyjęto na podstawie danych 6-miesięcznych z pierwszego z badań, zaś w kolejnych cyklach wartość ta jest przyjęta zgodnie z obliczeniami na podstawie badania Nyholm 2012.

W analizie wrażliwości (scenariusz 3) przerywanie leczenia w pierwszym roku wyznaczono na podstawie danych z badania S187-3-004. Na podstawie dostępnych danych oraz stosowanego wcześniej wzoru wyznaczono prawdopodobieństwa przerywania leczenia w pierwszych dwóch cyklach. Pozwala to na wygenerowanie wyników analizy przy założeniu alternatywnych źródeł danych.

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie przeprowadzonych obliczeń.

Tabela 47.
Przerywanie leczenia Duodopą – wartości uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Prawdopodobieństwo przerywania leczenia		
	Cykl 1	Cykl 2	Cykl 3+
Wariant podstawowy	12,79%	1,66%	1,66%
Analiza wrażliwości (scenariusz 3)	8,40%	8,40%	1,66%

Dane dotyczące przerywania leczenia w pozostałych z odnalezionych badań, o ile były raportowane, nie pozwalały na przeprowadzenie tak szczegółowych obliczeń jak opisano powyżej, w związku z czym nie zostały one uwzględnione w analizie.

A.3.5. Progresja choroby

W pierwszej części rozdziału przedstawiono dane dotyczące naturalnej progresji choroby. Progresja ta odpowiada pacjentom stosującym terapię BSC. W drugiej części opisano założenia, na podstawie których zmniejszono parametry progresji choroby dla pacjentów leczonych Duodopą.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia

Dane dotyczące progresji choroby zostały określone na podstawie niesystematycznego przeglądu źródeł danych. Przeanalizowano także dane w innych analizach ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania (rozd. A.1.1). Dokonano także, w sposób niesystematyczny, przeszukania pod kątem analiz ekonomicznych dla innych interwencji stosowanych w leczeniu zaawansowanego PD (głęboka stymulacja mózgu, apomorfina).

Zgodnie ze strukturą niniejszego modelu (rozd. A.4) w pojedynczym cyklu możliwe jest pozostanie w tym samym stanie zdrowia lub progresja choroby o jeden punkt w skali H&Y bądź o jeden poziom trwania stanów *off*. A zatem uwzględniono wyłącznie dane z badań, w których progresja była raportowana za pomocą prawdopodobieństw przejść do kolejnych stanów zdrowia (o jeden poziom zaawansowania).

Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia określonymi za pomocą skali H&Y przyjęto na podstawie danych zamieszczonych w publikacji Johnson 2013 [88]. Autorzy cytowanej publikacji dokonali metaanalizy wyników 10 badań, w których raportowano dane pozwalające na określenie prawdopodobieństw przejść między poszczególnymi stanami zdrowia w skali H&Y. Ponadto zidentyfikowano alternatywne wartości tych parametrów w dwóch analizach ekonomicznych: Lowin 2011 [87] oraz Eggington 2014 [89]. Szczegółowe wartości we wszystkich publikacjach zestawiono poniżej.

Tabela 48.
Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia (H&Y) w 6-miesięcznym cyklu – dane z innych publikacji

Przejście	Johnson 2013 [88]	Lowin 2011 [87] ^b	Eggington 2014 [89]
H&Y I -> H&Y II	0,120	0,175	0,188
H&Y II -> H&Y III	0,064	0,075	0,040
H&Y III -> H&Y IV	0,092	0,085	0,159
H&Y IV -> H&Y V	0,146	0,055	0,148

W wariantcie podstawowym analizie przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem prawdopodobieństw przejść obliczonych na podstawie pracy Johnson 2013, ze względu na najwyższą wiarygodność tego źródła danych (metaanaliza wyników 10 badań). Alternatywne wartości dla prawdopodobieństw przejść zaimplementowane w innych analizach, tj. Lowin 2011 oraz Eggington 2014 uwzględniono w analizie wrażliwości (scenariusz 4). Pozwala to na zbadanie wpływu na wyniki analizy zmiany wartości dla analizowanego parametru. Należy przy tym zaznaczyć, że odnalezione wartości nie odbiegają od siebie w sposób znaczący.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia określonymi przez czas trwania stanów *off* wyznaczono na podstawie danych z badania Palmer 2000 [90], wykorzystanych także w analizie ekonomicznej Palmer 2002 [91]. Nie zidentyfikowano alternatywnych źródeł danych pozwalających na modelowanie przechodzenia między stanami *off*.

Wolniejsza progresja dla pacjentów leczonych Duodopą

W dostosowywanym modelu istnieje możliwość przyjęcia niższych prawdopodobieństw progresji do kolejnych stanów zdrowia dla pacjentów leczonych Duodopą, poprzez uwzględnienie wartości współczynnika RR, osobno dla H&Y oraz czasu *off*. Brak korzyści z terapii Duodopą w dłuższej perspektywie jest uwzględniony w modelu poprzez przerywanie leczenia. Zgodnie ze strukturą modelu tacy pacjenci przechodzą do terapii BSC oraz dalsze prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów zdrowia odpowiadają właśnie terapii BSC. Domyślnie oznacza to, że tylko pacjenci u których występują korzyści w postaci spowolnienia progresji choroby i jej objawów otrzymują leczenie długoterminowe.

Duodopa nie jest lekiem modyfikującym przebieg choroby, a zatem prawdopodobnie nie będzie skutkować uzyskaniem dodatkowych korzyści w przypadku progresji H&Y w długim okresie, zaś efekty będzie wyrażać się poprzez zmniejszenie nasilenia się objawów motorycznych. A zatem uwzględniono jedynie wolniejszą progresję dla stanów zdrowia określonych przez czas trwania stanów *off*. Wartości współczynnika RR przyjęto na poziomie 0,5 (dwukrotnie niższe prawdopodobieństwo progresji do kolejnych stanów zdrowia). Analogicznie wartości przyjęto w analizie ekonomicznej dla Duodopy z roku 2012 [32] oraz w analizie ekonomicznej Lowin 2011 [87].

W celu weryfikacji tych założeń w ramach niniejszej analizy przeanalizowano dane dostępne w długoterminowych badaniach klinicznych, odnalezionych w ramach przeprowadzonego na potrzeby analizy klinicznej dodatkowego przeszukania baz danych medycznych.

Dane dotyczące nasilenia zaburzeń motorycznych w postaci czasu spędzanego przez pacjentów w stanie *off* odnaleziono w większości z odnalezionych badań. Wszystkie z nich wskazują na znaczący spadek nasilenia zaburzeń motorycznych. Na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono dane z badania o najdłuższym okresie obserwacji (Merola 2016 [80]). Do pomiaru czasu trwania *off* w ciągu dnia wykorzystano kwestionariusz UPDRS (pytanie 39). W badaniu dostępne są również dane dla osób leczonych za pomocą BSC.

Tabela 49.
Średni czas trwania czasu *off* – na podstawie badania Merola 2016

Badanie	Okres obserwacji [średni]	UPDRS, pytanie 39 ^a		Uwagi
		Bazowy	Końcowy	
Merola 2016 [80]	5,15 lat	1,65	0,78	Duodopa, wartości szcztane z wykresu
		1,40	2,50	BSC, wartości szcztane z wykresu

a) zakres 0-4, gdzie niższy wynik oznacza niższy poziom zaburzeń motorycznych

Jak wynika z przedstawionych danych po około 5 latach terapii Duodopą nasilenie objawów motorycznych mierzone czasem trwania *off* jest około dwukrotnie niższe niż przed rozpoczęciem leczenia. Ponadto porównanie z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej wskazuje na znacząco niższą progresję dla tego parametru. A zatem przyjęcie niższych wartości prawdopodobieństw progresji dla stanów zdrowia określonych za pomocą czasu *off* jest zasadne.

Odnaleziono 3 badania, w których raportowano dane dotyczące średniej wartości H&Y w badanej grupie w długim okresie. Dodatkowo w jednym badaniu uwzględniono grupę kontrolną pacjentów leczonych za pomocą BSC. Dane z tych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Średnie wartości H&Y raportowane w długoterminowych badaniach klinicznych

Badanie	Okres obserwacji [średni]	H&Y		Uwagi
		Bazowy	Końcowy	
Caceres-Redondo 2014 [70]	32,3 miesiące	2,40	2,70	H&Y mierzony w stanie <i>on</i> (niższy) lub <i>off</i> (wyższy), zmiana nieistotna statystycznie
		3,70	3,50	
Merola 2016 [80]	5,15 lat	2,39	2,97	Duodopa
		2,33	3,33	BSC
Sensi 2014 [83]	32,5 miesięcy	3,17	3,00	H&Y mierzony w stanie <i>on</i> , zmiana nieistotna statystycznie

Jak wynika z przedstawionych danych po okresie około 2,5 roku leczenia zmiana w zakresie średniej wartości w skali H&Y jest nieistotna statystycznie względem wartości początkowej. Natomiast po 5 latach terapii średnia wartość H&Y jest wyższa niż przed rozpoczęciem leczenia. Jak wynika z badania Merola 2016, progresja choroby w przypadku terapii BSC może przebiegać szybciej niż w przypadku terapii Duodopą.

Biorąc pod uwagę jakość odnalezionych danych, w wariacie podstawowym niniejszej analizy przyjęto, że terapia Duodopą w długim okresie nie wpływa na zmniejszenie prawdopodobieństw przejść do kolejnych stanów zdrowia określonych za pomocą skali H&Y. W analizie wrażliwości (scenariusz 5) przyjęto założenie, że terapia Duodopą przyczynia się do spowolnienia progresji choroby w tym zakresie, poprzez przypisane wartości współczynnika RR = 0,5. Pozwala to na zbadanie wpływu zmiany założenia na wyniki analizy.

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie przyjętych założeń w niniejszej analizie dotyczących progresji choroby dla pacjentów leczonych Duodopą powyżej 12 miesięcy (tj. od trzeciego cyklu w modelu).

Tabela 51.
Współczynniki RR określające prawdopodobieństwo progresji dla pacjentów leczonych Duodopą względem BSC – wartości uwzględnione w analizie

Scenariusz analizy / parametr	H&Y	Czas off
Analiza podstawowa	1,0	0,5
Analiza wrażliwości (scenariusz 5)	0,5	0,5

A.3.6. Śmiertelność

Śmiertelność w dostosowywanym modelu określana jest na podstawie tablic trwania życia oraz na podstawie współczynników śmiertelności dla różnych poziomów zaawansowania choroby w skali H&Y. W obliczeniach współczynnik ten jest interpretowany jako współczynnik ryzyka względnego (RR, ang. *risk ratio*).

W ramach dostosowania analizy do warunków polskich uwzględniono polskie tablice trwania życia publikowane przez GUS [58] oraz określono wartości współczynników RR na podstawie źródeł danych odnalezionych w sposób analogiczny jak dla parametrów określających progresję choroby (niesystematyczne przeszukanie, inne analizy ekonomiczne).

Dane z polskich tablic trwania życia określające prawdopodobieństwo zgonu dla osób w różnym wieku oraz osobno dla kobiet i mężczyzn znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Mortality'.

Stosowne dane określające wyższą śmiertelność dla osób z PD zidentyfikowano w dwóch źródłach danych. Szczegółowe wartości zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Zwiększone prawdopodobieństwo zgonu dla poszczególnych stanów H&Y – dane z innych publikacji

Zgon ze stanu	Johnson 2013 [88]	Eggington 2014 [89]
H&Y 1	1,18	1,00
H&Y 2	1,18	2,03
H&Y 3	1,18	2,16
H&Y 4	2,37	4,99
H&Y 5	3,34	4,99

W wariantcie podstawowym analizy przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem prawdopodobieństw przejść obliczonych na podstawie pracy Johnson 2013, analogicznie jak w przypadku modelowania progresji choroby. W analizie wrażliwości (scenariusz 6) zdecydowano się na przeprowadzenie

obliczeń z wykorzystaniem współczynników z analizy Eggington 2014, ze względu na różne wartości analizowanego parametru, co może mieć wpływ na wyniki analizy.

A.3.7. Użyteczności stanów zdrowia

W celu zidentyfikowania źródeł danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz danych: Medline oraz CEAR. Dodatkowo analizie poddano odnalezione analizy ekonomiczne oraz przeprowadzono identyfikację badań pierwotnych na podstawie odnalezionych doniesień wtórnych. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. B.1.2). Dane w zakresie użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano także w niektórych z badań kosztowych (rozdz. B.1.4).

Struktura modelu ekonomicznego wykorzystywanego na potrzeby tego raportu bazuje na stanach zdrowia określonych według skali H&Y oraz poprzez ocenę nasilenia zaburzeń motorycznych w postaci czasu spędzanego w stanie *off*. Z tego względu do dalszej analizy zakwalifikowano tylko te zestawy użyteczności, które odzwierciedlają jakość życia dla stanów zdrowia odpowiadającym stanom zdrowia w niniejszej analizie. Dodatkowo, w celach poglądowych przedstawiono wyniki badań, w których wyznaczono wartości użyteczności dla stanów zdrowia określonych tylko za pomocą skali H&Y.

Finalnie tylko dwie (Lowin 2011 [87], Palmer 2000 [90]) z odnalezionych w przeszukaniu publikacji określają użyteczności stanów zdrowia możliwe do uwzględnienia w niniejszej analizie. Istotnym ograniczeniem jest fakt, iż w zawierają dane tylko dla niektórych stanów wg H&Y.

Praca Lowin 2011 jest analizą ekonomiczną, w której wartości użyteczności wyznaczono, zgodnie z opisem metodyki, na podstawie niepublikowanych danych z badania klinicznego. Do wyznaczenia użyteczności wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. Badanie opisane w publikacji Palmer 2000 stanowiło typowe badanie preferencji pod kątem użyteczności stanów zdrowia z wykorzystaniem metody loterii (SG, ang. *Standard Gamble*) bądź za pomocą skali VAS.

W analizie ekonomicznej Lowin 2011 podane są wartości użyteczności dla stanów zdrowia w skali H&Y 3-5. Z kolei w pracy Palmer określono wartości użyteczności dla stanów zdrowia w zmodyfikowanej skali H&Y 1,5 lub 2,5. Szczegółowe wartości w obu źródłach zestawiono w poniższych tabelach.

W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane w analizę Lowin 2011.

Tabela 53.
Użyteczności stanów zdrowia dla stanów zdrowia (H&Y, czas *off*) na podstawie Lowin 2011

Hoehn & Yahr	Czas <i>off</i>			
	0-25%	26-50%	51-75%	76-100%
3	0,643	0,555	0,467	0,379

Hoehn & Yahr	Czas off			
	0-25%	26-50%	51-75%	76-100%
4	0,387	0,299	0,211	0,123
5	0,131	0,043	-0,045	-0,133

W kolejnej tabeli przedstawiono wartości użyteczności uzyskane w badaniu Palmer 2000.

Tabela 54.
Użyteczności stanów zdrowia dla stanów zdrowia wg skali H&Y oraz czasu trwania stanów off – na podstawie Palmer 2000

Metoda wyznaczenia użyteczności	Hoehn & Yahr	Czas off				
		0%	1-25%	26-50%	51-75%	76-100%
Standard Gamble (SG)	1,5	0,85	0,78	0,74	0,68	0,51
	2,5	0,78	0,72	0,72	0,66	0,49
Visual Analog Scale	1,5	0,83	0,67	0,59	0,50	0,24
	2,5	0,72	0,51	0,47	0,37	0,17

W wariancie podstawowym analizy zdecydowano się na wyznaczenie jednego zestawu użyteczności na podstawie obu powyższych źródeł danych. Przyjęcie takiej metody związane jest z licznymi ograniczeniami, wynikającymi m.in. stąd, że skumulowano dane z badań, w których wykorzystano różne metody pomiaru. Uznano jednak, że wobec braku alternatywnych źródeł danych podejście takie jest akceptowalne. Analogicznie postąpili autorzy analizy ekonomicznej dla apomorfiny ocenionej przez AOTMiT [92, 93].

W przypadku danych z badania Palmer 2000 wykorzystano zestaw użyteczności uzyskany za pomocą metody SG, co pozwala na zachowanie spójności w zakresie całego zestawu użyteczności (np. w przypadku zastosowania wartości uzyskanych za pomocą skali VAS użyteczność dla stanu zdrowia H&Y II & off 76-100% byłaby niższa niż dla stanu zdrowia H&Y III & off 76-100%).

W poniższej tabeli zestawiono dla celów porównawczych dane z badań, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia w skali H&Y.

Tabela 55.
Użyteczności stanów zdrowia w zależności od stanu zaawansowania choroby mierzonego skalą H&Y – dane w odnalezionych badaniach

Źródło danych	Hoehn & Yahr					Metoda pomiaru
	1	2	3	4	5	
Bach 2012	0,72	0,71	0,61	0,46	0,33	EQ-5D ^a
Shearer 2012	0,72*	0,69*	0,54	0,28	bd	EQ-5D ^b
Schrag 2000	0,87*	0,60*	0,26	0,19	-0,21	EQ-5D ^b

Źródło danych	Hoehn & Yahr					Metoda pomiaru
	1	2	3	4	5	
	0,75*	0,66*	0,54	0,80	0,317	VAS ^c
Siderowf 2002	0,63	0,68	0,45		0,34	EQ-5D ^b
	0,84	0,80	0,65		0,45	HUI-2
Shimbo 2001	0,708	0,678	0,622	0,547	0,451	TTO
Tamas 2014	0,83 ^d	0,54	0,52	0,55	bd	EQ-5D ^b
	0,73	0,58	0,52	0,59	bd	VAS

* średnia użyteczności dla stanów H&Y 1 oraz H&Y 1,5 (lub H&Y2 oraz 2,5) ważona liczbą osób w danym stanie w badaniu

a) wykorzystano niemieckie normy użyteczności [94] b) wykorzystano brytyjskie normy użyteczności [95]; c) dane podane w skali 0-100 przeskalowane do zakresu 0-1

Jak wynika z danych z tabeli powyżej, tylko w jednym z badań raportowano ujemne wartości użyteczności. Z tego względu zdecydowano się na przeprowadzenie analizy wrażliwości dla analizowanego parametru. Przeprowadzenie analizy wrażliwości w tym zakresie uzasadnione jest również tym, że jest to jeden z kluczowych parametrów mogących mieć wpływ na wyniki analizy.

W wariantach analizy wrażliwości (scenariusz 7) przyjęto, że dla stanów zdrowia H&Y 5 oraz off 51-76% / 76-100% użyteczność stanów zdrowia jest równa 0. W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności wykorzystane w obu wariantach analizy.

Tabela 56.
Użyteczności stanów zdrowia – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej

Stan zdrowia	Czas trwania off				
	0%	1-25%	26-50%	51-75%	76-100%
Analiza podstawowa					
H&Y 1	0,850	0,780	0,740	0,680	0,510
H&Y 2	0,780	0,720	0,720	0,660	0,490
H&Y 3	0,643	0,643	0,555	0,467	0,379
H&Y 4	0,387	0,387	0,299	0,211	0,123
H&Y 5	0,131	0,131	0,043	-0,045	-0,133
Analiza wrażliwości (scenariusz 7)					
H&Y 1	0,850	0,780	0,740	0,680	0,510
H&Y 2	0,780	0,720	0,720	0,660	0,490
H&Y 3	0,643	0,643	0,555	0,467	0,379
H&Y 4	0,387	0,387	0,299	0,211	0,123
H&Y 5	0,131	0,131	0,043	0,000	0,000

A.3.8. Dawkowanie i zużycie leków

Duodopa

Zgodnie z ChPL dla produktu Duodopa, kasety leku mają charakter jednorazowy i powinny być wykorzystane w ciągu jednej doby [3]. Oznacza to, że każdy z pacjentów zużywa co najmniej jedną kasety zawierającą 2000 mg lewodopy (oraz 500 mg karbidopy) bez względu na to, czy zostanie wykorzystana całość preparatu. Dodatkowo u części pacjentów może być konieczność zastosowania większej dawki leku niż zawiera jedna kaseta – tacy pacjenci będą zużywać dwie kasety preparatu Duodopa na dobę.

Zużycie preparatu Duodopa oszacowano w oparciu o dane z badań obserwacyjnych i rejestrów odnalezionych w ramach przeprowadzonego dodatkowego przeszukania na potrzeby analizy klinicznej oraz na podstawie założeń dotyczących dawkowania Duodopy w innych analizach ekonomicznych.

Tylko w dwóch z odnalezionych badań klinicznych raportowano szczegółowe dane pozwalające na oszacowanie wykorzystywanej przez pacjentów liczby kaset w ciągu doby. W publikacji Pickut 2014 [22], w ramach której przedstawiono wyniki leczenia pacjentów zarejestrowanych w belgijskim rejestrze leczenia pacjentów, autorzy podają informację dotyczącą liczby pacjentów stosujących dwie kasety. Z kolei w badaniu Bohlega 2016 [23] przedstawione są szczegółowe dane w zakresie dawek Duodopy, co pozwala na określenie odsetka pacjentów, dla których dawka leku wskazuje na wykorzystanie więcej niż jednej kasety.

W analizie ekonomicznej Lowin 2011 [87] przyjęto założenie, że dwie kasety preparatu Duodopa zużywane są przez 10% pacjentów. Zbliżoną wartość (11%) przyjęto w analizie ekonomicznej dla Duodopy opracowanej w roku 2012 [32].

W poniższej tabeli zestawiono dane ze wszystkich źródeł danych. Dodatkowo wyznaczono zużycie kaset na podstawie uśrednionych danych z badań.

Tabela 57.
Zużycie dobowe preparatu Duodopa – dane w badaniach i innych analizach ekonomicznych

Źródło danych	Liczba osób	Dawkowanie Duodopy / doba		
		1 kaseta	2 kasety	Średnia l. kaset
Badania obserwacyjne i rejestry				
Pickut 2014 [22]	37	97,3% (36/37)	2,7% (1/37)	1,03
Bohlega 2016 [23]	18	83,3% (15/18)	16,7% (3/18)	1,17
Średnia	55	92,7%	7,3%	1,07
Inne analizy ekonomiczne				
Lowin 2011 [87]	-	90,0%	10,0%	1,10
Aestimo 2012 [32]	-	89,0%	11,0%	1,11

W wariantcie podstawowym analizie przyjęto dawkowanie na podstawie średniej z dwóch badań. Wydaje się, że dawkowanie określone na podstawie danych z badań będzie najbardziej odpowiadać praktyce klinicznej. W ramach analizie wrażliwości (scenariusz 8) przeprowadzono obliczenia przy założeniu dawkowania jak w analizie ekonomicznej dla Duodopy z 2012 roku oraz przy arbitralnym założeniu, że wszyscy pacjenci zużywają jedną kasetę dziennie. Pozwala to na przedstawienie wyników analizie przy założeniu dawkowania na podstawie alternatywnego źródła danych bądź na podstawie możliwe minimalnej dawki leku.

Tabela 58.
Zużycie dobowe preparatu Duodopa – wartości przyjęte w analizie ekonomicznej

Parametr	Zużycie preparatu Duodopa / doba		
	1 kasetą	2 kasety	Średnia
Analiza podstawowa	92,7%	7,3%	1,07
Analiza wrażliwości (scenariusz 8a)	89,0%	11,0%	1,11
Analiza wrażliwości (scenariusz 8b)	100%	0,0%	1,00

Leki doustne

Częstość stosowania poszczególnych leków doustnych określono na podstawie danych z badań obserwacyjnych i rejestrów odnalezionych w ramach przeprowadzonego dodatkowego przeszukania w analizie klinicznej. W analizie uwzględniono dane z badań, w których raportowano odsetek pacjentów stosujących poszczególne leki doustne przeciwparkinsonowe zarówno przed jak i po rozpoczęciu leczenia Duodopą. Zidentyfikowano 7 badań, z czego 3 nie zostały uwzględnione w finalnych obliczeniach ze względu na prawdopodobieństwo pokrywania się grup pacjentów między badaniami (Zibetti 2013 [84]) lub ze względu na niewielką liczebność badanych grup (Eggert 2008 [73], Fasano 2012 [74]).

Dane dotyczące odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki przed rozpoczęciem terapii Duodopą w niniejszej analizie wykorzystano do określenia zużycia leków w grupie pacjentów leczonych terapią BSC. Zgodnie z danymi z 4 badań finalnie włączonych analizie, odsetek pacjentów stosujących poszczególne doustne leki przeciwparkinsonowe po rozpoczęciu leczenia Duodopą znacząco zmniejsza się, jednakże chorzy w dalszym ciągu stosują takie leczenie. Szczegółowe dane z badań przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 59.
Częstość stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych w grupie BSC

Lek	Fernandez 2014 [37]	Devos 2009 [36]	Zibetti 2014 [86]	Boungiorno 2015 [69]	Średnia
N	353	91	59	72	575
lewodopa + pochodne	100,0%	98,0%	69,5%	73,0%	93,2%

Lek	Fernandez 2014 [37]	Devos 2009 [36]	Zibetti 2014 [86]	Boungiorno 2015 [69]	Średnia
antagoniści dopaminy	55,5%	43,0%	55,9%	70,0%	55,4%
amantadyna	30,0%	30,0%	11,9%	24,0%	27,4%
inhibitory COMT	28,3%	50,0%	45,8%	62,0%	37,8%
inhibitory MAO-B	12,7%	5,0%	8,5%	0,0%	9,5%
aminy trzeciorzędowe	3,1%	0,0%	0,0%	0,0%	1,9%

N – liczba osób w badaniu

Tabela 60.
Częstość stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych po rozpoczęciu leczenia Duodopą

Lek	Fernandez 2014 [37]	Devos 2009 [36]	Zibetti 2014 [86]	Boungiorno 2015 [69]	Średnia
N	324	91	59	72	546
lewodopa + pochodne	67,6%	45,0%	64,4%	60,0%	62,5%
antagoniści dopaminy	12,7%	10,0%	15,3%	19,0%	13,3%
amantadyna	9,6%	19,0%	15,3%	14,0%	12,3%
inhibitory COMT	3,7%	0,0%	3,4%	17,0%	4,8%
inhibitory MAO-B	1,5%	0,0%	5,1%	0,0%	1,5%
aminy trzeciorzędowe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

N – liczba osób w badaniu

W analizowanych badaniach nie odnaleziono danych pozwalających na określenie dawki poszczególnych leków. Z tego względu w dalszej części analizy przyjęto dawkowanie na poziomie zdefiniowanej dawki dobowej (DDD, ang. *Defined Daily Dose*) [96].

Jak wynika z powyższych danych, zagranicą powszechnym jest stosowanie leków z grupy inhibitorów COMT, które aktualnie nie są refundowane w Polsce. Wobec braku refundacji tych leków w Polsce nie wydaje się, aby ich rozpowszechnienie w populacji docelowej w Polsce było tak wysokie. Jednocześnie można przyjąć, że w polskich warunkach chorzy z rozważanej grupy nie pozostają bez aktywnego leczenia i stosowane są u nich inne leki przeciwparkinsonowskie. W celu uwzględnienia przybliżonego kosztu leczenia choroby Parkinsona u tych chorych, u których w warunkach refundacji inhibitorów COMT w Polsce byłyby one stosowane (zgodnie z danymi z zagranicznych badań), wyznaczono średni koszt leczenia pacjenta refundowanymi w Polsce lekami przeciwparkinsonowskimi (który w Tabeli 23 opisu analizy ekonomicznej przedstawiono jako koszt średni). Następnie koszt ten został naliczony dla pacjentów, którym w badaniach zagranicznych przypisano terapię inhibitorami COMT (obliczenia na arkuszu 'BSC drug cost', w sekcji *Mean cost*).

W celu zbadania wpływu założenia przyjętego w rozważanym zakresie na wyniki analizy przeprowadzono obliczenia dla dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości, w którym inhibitorom COMT (zarówno w ramieniu BSC, jak i Duodopy) przypisano zerowy koszt (scenariusz 9).

A.3.9. Koszty

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane kosztowe, które nie były wykorzystane w części głównej dokumentu (rozd. 11), gdzie przedstawiono dane dla następujących kategorii:

- koszty leków (rozd. 11.1 i rozdz. 14),
- koszty kwalifikacji do terapii w ramach PL (rozd. 11.2),
 - w przypadku pacjentów, który będą leczeni BSC, koszt kwalifikacji do terapii nie jest naliczany.
- koszty hospitalizacji wykonywanych w ramach PL (rozd. 11.3),
- koszty monitorowania terapii w PL (rozd. 11.4),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w terapii Duodopą (rozd. 11.5),
 - w przypadku pacjentów, którzy leczeni będą BSC przyjęto konserwatywnie, że działania / zdarzenia niepożądane nie występują,
- koszty przerywania terapii Duodopą (rozd. 11.6).

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane kosztowe dla pozostałych kategorii kosztowych uwzględnionych w ramach obliczeń analizy ekonomicznej, tj.:

- koszty monitorowania terapii BSC,
- koszty stanów zdrowia,
- koszty społeczne.

Ponadto w niniejszym rozdziale przedstawiono założenia związane z ceną Duodopy, które nie były konieczne w ramach uzasadnienia ceny, a zostały przyjęte na potrzeby analizy ekonomicznej.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

A.3.9.2 Koszty monitorowania terapii (BSC)

W przypadku pacjentów leczonych za pomocą BSC nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby określić sposób monitorowania terapii. Przyjęto arbitralnie, że leki będą wypisywane pacjentom w ramach wizyty raz na kwartał. Dodatkowo w ramach tej wizyty będą wykonywane podstawowe badania diagnostyczne związane z monitorowaniem stanu zdrowia chorego. Przyjęto również, iż wizyta taka będzie rozliczona jako wizyta specjalistyczna 2-go typu. Podsumowanie założeń znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Koszt monitorowania terapii (BSC) – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Liczba	Koszt roczny	Wykonywane badania / procedury
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	8,94 zł	4	250,40 zł	<ul style="list-style-type: none"> • przepisanie leków, • badania diagnostyczne

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 10) przeprowadzono obliczenia przy założeniu zerowego kosztu monitorowania leczenia BSC, w celu zbadania wpływu zmiany wartości tego parametru na wyniki analizy.

A.3.9.3 Koszty stanów zdrowia

Nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie kosztów stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. B.1.4) zidentyfikowano jedno badanie (Findley 2011 [56]), którego celem była ocena kosztów leczenia pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona ($H\&Y \geq 3$), w zależności od czasu spędzonego w stanie *off* oraz niepełnosprawności określonej za pomocą wyniku w skali H&Y. Łącznie w badaniu wzięło udział 60 lekarzy specjalistów (neurologzy, geriatrzy), którzy szczegółowo opisali zużycie zasobów w grupie 302 chorych z Wielkiej Brytanii.

Poza badaniem Findley 2011 alternatywnym źródłem danych pozwalającym na oszacowanie kosztów stanów zdrowia jest analiza ekonomiczna dla Duodopy Aestimo 2012 [32], gdzie w celu oszacowania kosztów stanów zdrowia wykorzystano dane uzyskane w ramach portugalskiego retrospektywnego badania ankietowego, w ramach którego zebrano dane od 154 chorych leczonych w jednym ze szpitali.

Biorąc pod uwagę dane o raportowanym zużyciu zasobów w obu badaniach możliwe jest przypisanie polskich kosztów jednostkowych. W poniższej tabeli zestawiono kategorie, dla których raportowano zużycie zasobów będących składowymi dla bezpośrednich kosztów medycznych na podstawie obu badań.

W poniższej tabeli zestawiono porównanie obu źródeł danych ze względu na uwzględnione kategorie kosztowe.

Tabela 63.
Składowe koszty stanów zdrowia uwzględnione w odnalezionych badaniach

Kategoria kosztowa	Findley 2011 [56]	Aestimo 2012 [32]
Hospitalizacje	✓	✓
Rehabilitacja	-	✓
Konsultacje lekarskie	✓ (POZ, pielęgniarka, lekarz specjalista)	✓ (POZ)
Badania diagnostyczne	✓ (TK, RM, SPECT)	-

Ze względu na znaczne różnice w zakresie wyznaczonych finalnie kosztów stanów zdrowia na podstawie obu źródeł danych, zgodnie z przyjętą w analizie ekonomicznej metodyką przedstawiono wyniki na podstawie obu źródeł danych, nie udało się bowiem ustalić, które z badań będzie lepiej obrazować poziom zużycia zasobów w warunkach polskich. Czynnikiem mającym największy wpływ na uzyskane różnice w kosztach stanów zdrowia jest różnica w zakresie liczby dodatkowych hospitalizacji. W analizie Aestimo 2012 [32] ok. 25% kosztów stanów zdrowia przypada na koszt związany z rehabilitacją pacjentów.

W przypadku wykorzystania danych z badania Findley 2011 obliczono koszt dla każdego z 12 stanów zdrowia uwzględnionych w tym badaniu. Jeżeli na podstawie dostępnych danych nie udało się oszacować kosztu dla danej kategorii dla niektórych stanów zdrowia, dokonywano jego estymacji.

W przypadku wykorzystania danych z analizy Aestimo 2012, obliczono łączny koszt stanów zdrowia H&Y III oraz stanu zdrowia H&Y IV/V, bez względu na to, jak długi jest czas trwania stanu *off* w ciągu dnia. Jest to zgodne z metodyką przyjętą przez autorów tejże analizy.

Nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie kosztów dla stanów zdrowia H&Y II oraz H&Y I (bez względu na nasilenie zaburzeń motorycznych). Jak wskazują dane dotyczące efektywności (rozd. A.3.2) część pacjentów leczonych Duodopą uzyska efekt terapeutyczny pozwalający na przejście do takich stanów zdrowia. Z uwagi na to, do oszacowania kosztów stanów zdrowia H&Y II oraz H&Y I wykorzystano:

- w przypadku badania Findley 2011 średnie łączne koszty dla poszczególnych stanów *off* w skali H&Y III-V i dla każdego ze stanów *off* (0-25%, 36-50%, 51-75%, 76-100%) i w oparciu o wartości kosztów dla poszczególnych stanów zdrowia przeprowadzono odpowiednie estymacje,

- w przypadku badania portugalskiego i analizy Aestimo 2012 średnie łączne koszty dla stanów zdrowia w skali H&Y III i IV/V i w oparciu o wartości kosztów dla tych dwóch stanów zdrowia przeprowadzono odpowiednie estymacje.

Szczegółowy opis danych pozwalających na określenie zużycia zasobów oraz sposób prowadzonych obliczeń przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

(a) Koszty stanów zdrowia na podstawie badania Findley 2011

Hospitalizacje

Dostępne w badaniu Findley 2011 dane pozwalają na wyznaczenie odsetka osób hospitalizowanych, średniej liczby hospitalizacji na pacjenta oraz średnią liczbę dni pobytu w szpitalu. W obliczeniach wykorzystano dane dotyczące średniej liczby hospitalizacji na pacjenta. Dane te dotyczą okresu ostatniego roku.

W ramach analizowanego badania nie raportowano przyczyn poszczególnych hospitalizacji. W celu oszacowania kosztu hospitalizacji w poszczególnych stanach zdrowia przyjęto założenie, że jej koszt będzie rozliczany w ramach grupy JGP A35D „Choroby zwyrodnieniowe OUN > 3 dni” [31].

W poniższych tabelach zamieszczono charakterystykę grupy JGP A35D (Tabela 64) oraz dane z badania Findley 2011 i wyznaczony koszt hospitalizacji w stanach zdrowia w ciągu 6-miesięcznego cyklu (Tabela 65). W obliczeniach cenę punktu przyjęto na poziomie 52 zł.

Tabela 64.
Charakterystyka grupy JGP A35D

Grupa JGP	Rozpoznanie (ICD-10)	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt hospitalizacji
A35D	G20	62	52 zł	3 224 zł

ICD-10: G20 – choroba Parkinsona

Tabela 65.
Koszty stanów zdrowia – hospitalizacje – na podstawie badania Findley 2011

H&Y	Stan zdrowia		Liczba osób	Średnia liczba hospitalizacji / rok	Koszt
		off			
III		0-25%	130	0,32	515,84 zł
		26-50%	29	0,55	886,60 zł
		51-75%	2	0,50	806,00 zł
		76-100%	0	0,00	0,00 zł
IV		0-25%	76	0,66	1 063,92 zł
		26-50%	24	0,83	1 337,96 zł
		51-75%	6	1,67	2 692,04 zł
		76-100%	1	0,00	0,00 zł

Stan zdrowia		Liczba osób	Średnia liczba hospitalizacji / rok	Koszt
H&Y	off			
V	0-25%	15	0,87	1 402,44 zł
	26-50%	9	2,22	3 578,64 zł
	51-75%	3	4,33	6 979,96 zł
	76-100%	7	1,57	2 530,84 zł

Konsultacje specjalistyczne

W badaniu Findley 2011 raportowano średnią liczbę wizyt specjalistycznych w ramach opieki ambulatoryjnej w ciągu roku. Nie raportowano szczegółowych informacji opisujących cel i przebieg wizyty, w tym czy były wykonywane badania diagnostyczne lub dodatkowe procedury medyczne. Z tego względu w obliczeniach analizy przyjęto, że podczas wizyty zdarzenia takie nie miały miejsca. Oznacza to, że wizyta może być rozliczona w ramach świadczenia W11 „Świadczenia specjalistyczne 1-go typu” [59]. Wycenę punktu przyjęto analogicznie jak opisano w poprzednich rozdziałach.

Dodatkowo z badania Findley 2011 wynika, że chorzy korzystają systematycznie z opieki lekarza oraz pielęgniarki POZ. Ze względu na sposób finansowania koszt ten wyznaczono niezależnie od liczby wizyt i jest on stały dla każdego pacjenta, bez względu na stan zdrowia w którym przebywa.

W poniższych tabelach zamieszczono wycenę wizyty specjalistycznej wykonywanej w ramach AOS (Tabela 66), wycenę opieki POZ (Tabela 67) oraz dane z badania Findley 2011 i wyznaczony koszt konsultacji specjalistycznych w stanach zdrowia w ciągu 6-miesięcznego cyklu (Tabela 68).

Tabela 66.
Koszt porady specjalistycznej udzielanej w ramach AOS

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt wizyty	Uwagi
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,94 zł	31,30 zł	wizyta w ramach świadczenia w zakresie neurologii

Tabela 67.
Koszt opieki POZ

Nazwa świadczenia	Stawka kapitacyjna	Współczynnik korygujący	Stawka roczna	Koszt / cykl
Świadczenia lekarza POZ	144,00 zł	brak	144,00 zł	72,00 zł
Świadczenia pielęgniarki POZ	33,12 zł	brak	33,12 zł	16,56 zł

Tabela 68.
Koszty stanów zdrowia – konsultacje specjalistyczne – na podstawie badania Findley 2011

Stan zdrowia		Liczba osób	Średnia liczba wizyt AOS / rok	Koszt AOS / cykl	Koszt opieki POZ / cykl
H&Y	off				
III	0-25%	130	2,85	44,60 zł	88,56 zł
	26-50%	29	2,96	46,32 zł	88,56 zł
	51-75%	2	2,00	31,30 zł	88,56 zł
	76-100%	0	0,00	0,00 zł	88,56 zł
IV	0-25%	76	2,94	46,01 zł	88,56 zł
	26-50%	24	2,71	42,41 zł	88,56 zł
	51-75%	6	3,33	52,11 zł	88,56 zł
	76-100%	1	2,00	31,30 zł	88,56 zł
V	0-25%	15	1,60	25,04 zł	88,56 zł
	26-50%	9	4,86	76,06 zł	88,56 zł
	51-75%	3	5,50	86,08 zł	88,56 zł
	76-100%	7	2,14	33,49 zł	88,56 zł

Badania diagnostyczne

W ramach badania Findley 2011 raportowano dane dotyczące średniej liczby badań diagnostycznych przeprowadzanych u pacjentów z PD w ciągu roku. Uwzględniono następujące badania: rezonans magnetyczny (RM), tomografię komputerową (TK) oraz tomografię emisyjną pojedynczych fotonów (SPECT). W analizie ekonomicznej wycenę świadczeń dokonano na podstawie katalogu zakresów świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych [59]. W przypadku RM oraz TK uwzględniono wycenę dla wszystkich świadczeń ze względu na fakt, iż w badaniu Findley 2011 nie sprecyzowano umiejscowienia badania (głowa, inne).

W poniższych tabelach zamieszczono wycenę poszczególnych badań diagnostycznych (Tabela 69) oraz dane z badania Findley 2011 i wyznaczony łączny koszt wykonywanych badań w poszczególnych stanach zdrowia w ciągu 6-miesięcznego cyklu (Tabela 70). Cenę punktu wyznaczono na analogicznych zasadach jak opisano w poprzednich rozdziałach.

Tabela 69.
Koszt badań diagnostycznych

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt	Uwagi
Badania rezonansu magnetycznego (RM)	72	8,58 zł	616,16 zł	kod zakresu świadczeń: 02.7250.072.02; średnia wartość punktu dla 14 świadczeń
Badanie tomografii komputerowej (TK)	44	8,58 zł	374,62 zł	kod zakresu świadczeń: 02.7220.072.02; średnia wartość punktu dla 15 świadczeń
Tomografia emisyjną pojedynczych fotonów (SPECT)	37	9,71 zł	359,35 zł	kod świadczenia: 5.03.00.0000093

Tabela 70.
Koszty stanów zdrowia – badania diagnostyczne – na podstawie badania Findley 2011

Stan zdrowia		Liczba osób	Średnia liczba RM / rok	Średnia liczba TK / rok	Średnia liczba SPECT / rok	Koszt badań / cykl
H&Y	off					
III	0-25%	130	0,24	0,30	0,04	137,32 zł
	26-50%	29	0,38	0,34	0,03	186,15 zł
	51-75%	2	0,50	0,50	0,00	247,70 zł
	76-100%	0	0,00	0,00	0,00	190,39 zł
IV	0-25%	76	0,26	0,37	0,05	158,39 zł
	26-50%	24	0,46	0,58	0,17	280,90 zł
	51-75%	6	0,67	0,50	0,00	300,07 zł
	76-100%	1	1,00	0,00	0,00	308,08 zł
V	0-25%	15	0,07	0,47	0,00	109,60 zł
	26-50%	9	0,56	0,67	0,33	357,32 zł
	51-75%	3	0,67	0,67	0,00	331,91 zł
	76-100%	7	0,14	0,43	0,00	123,68 zł

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie przeprowadzonych dotychczas obliczeń, w ramach których oszacowano koszty stanów zdrowia dla pacjentów w stanach zdrowia H&Y III-V oraz poszczególnych stanach zdrowia określonych przez czas *off*. W przypadku gdy wyznaczony dotychczas koszt był równy 0,00 zł, dokonano jego estymacji i został policzony jako średnia kosztów pozostałych stanów zdrowia dla danego H&Y.

Tabela 71.
Koszty stanów zdrowia dla pacjentów w stanach zdrowia H&Y III-V na podstawie badania Findley 2011

Stan zdrowia		Koszt / cykl				
H&Y	off	Hospitalizacje	AOS	POZ	Diagnostyka	Razem
III	0-25%	515,84 zł	44,60 zł	88,56 zł	137,32 zł	786,32 zł
	26-50%	886,60 zł	46,32 zł	88,56 zł	186,15 zł	1 207,63 zł
	51-75%	806,00 zł	31,30 zł	88,56 zł	247,70 zł	1 173,56 zł
	76-100%	736,15 zł ^a	40,74 zł ^a	88,56 zł	190,39 zł ^a	1 055,84 zł
IV	0-25%	1 063,92 zł	46,01 zł	88,56 zł	158,39 zł	1 356,88 zł
	26-50%	1 337,96 zł	42,41 zł	88,56 zł	280,90 zł	1 749,84 zł
	51-75%	2 692,04 zł	52,11 zł	88,56 zł	300,07 zł	3 132,79 zł
	76-100%	1 697,97 zł ^a	31,30 zł	88,56 zł	308,08 zł	2 125,92 zł
V	0-25%	1 402,44 zł	25,04 zł	88,56 zł	109,60 zł	1 625,64 zł

Stan zdrowia		Koszt / cykl				
H&Y	off	Hospitalizacje	AOS	POZ	Diagnostyka	Razem
	26-50%	3 578,64 zł	76,06 zł	88,56 zł	357,32 zł	4 100,58 zł
	51-75%	6 979,96 zł	86,08 zł	88,56 zł	331,91 zł	7 486,51 zł
	76-100%	2 530,84 zł	33,49 zł	88,56 zł	123,68 zł	2 776,57 zł

a) średnia na podstawie kosztów dla stanów zdrowia ze względu na stan off w obrębie danego H&Y

W celu oszacowania kosztów dla pacjentów, którzy przebywać będą w drugim i pierwszym stadium zaawansowania choroby w skali H&Y wykorzystano średnie łączne koszty dla poszczególnych stanów off w skali H&Y. Dla każdego ze stanów off (od 0-25% do 76-100%) w oparciu o wyznaczone wartości kosztów dla poszczególnych stadiów zaawansowania (H&Y III do V) obliczono współczynniki regresji wykładniczej i na tej podstawie wyznaczono wartości dla stadiów zaawansowania H&Y I lub II. Wartości współczynników dopasowania R^2 wskazują na dobre dopasowanie współczynników regresji do danych. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 72.
Równania regresji wykładniczej dla kosztów stanów zdrowia na podstawie oszacowań z badania Findley 2011

Stan off	Równanie regresji	R^2
0-25%	$281,11e^{0,3631x}$	0,92
26-50%	$178,14e^{0,6112x}$	0,95
51-75%	$74,192e^{0,9265x}$	0,999
76-100%	$266,11e^{0,4834x}$	0,94

x w równaniu oznacza poziom zaawansowania choroby wg skali H&Y

W tabeli poniżej zaprezentowano koszty dla stanów zdrowia dla pacjentów w stanach zdrowia H&Y I-II.

Tabela 73.
Koszty stanów zdrowia dla pacjentów w stanach zdrowia H&Y I-II na podstawie badania Findley 2011

Stan zdrowia		Koszt / cykl
H&Y	off	
I	0-25%	404,19 zł
	26-50%	328,27 zł
	51-75%	187,39 zł
	76-100%	431,54 zł
II	0-25%	581,16 zł
	26-50%	604,90 zł
	51-75%	473,29 zł
	76-100%	699,80 zł

Należy podkreślić, że ze względu na niewielki odsetek pacjentów w całej kohorcie leczonych Duodopą przebywających w modelu w stanach zdrowia H&Y I oraz H&Y II, a także fakt, że żaden z pacjentów leczonych BSC nie będzie znajdował się w tym stanie w całym horyzoncie czasowym analizy (rozdz. A.3.2), ewentualne rozbieżności kosztów szacunkowych względem kosztów faktycznych dla tych stanów zdrowia nie będą mieć dużego wpływu na wyniki analizy.

(b) Koszty stanów zdrowia na podstawie badania portugalskiego i analizy ekonomicznej Aestimo 2012

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

A.3.9.4 Perspektywa społeczna

Oszacowania kosztów z perspektywy społecznej dokonano na podstawie danych z tych samych źródeł danych, które posłużyły do oszacowania kosztów stanów zdrowia (Findley 2011 [56], badanie portugalskie i analiza ekonomiczna dla Duodopy z roku 2012 [32]).

Oba źródła danych uwzględniają odmienne kategorie, które posłużyły do oszacowania odpowiednich kosztów. Zestawienie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 81.
Składowe koszty stanów zdrowia uwzględnione w odnalezionych badaniach

Kategoria kosztowa	Findley 2011 [56]	Aestimo 2012 [32]
Opieka wyręczająca	✓	■
Opieka instytucjonalna	✓	■
Opieka domowa	✓	■
██████████	-	■
██████████	-	■
██████████████████	-	■
██████████████████	-	■
██		

Wycenę kosztów na podstawie danych z publikacji Findley 2011 częściowo oparto na podstawie wyceny z katalogów NFZ (opieka wyręczająca, opieka instytucjonalna). Zdecydowano o zakwalifikowaniu tych kosztów jako kosztu z perspektywy społecznej ze względu na fakt, iż nie stanowią one bezpośredniego kosztu medycznego, a także ze względu na brak precyzyjnego określenia w badaniu Findley 2011. Wyznaczenie kosztu na podstawie katalogu NFZ nie jest równoznaczne z tym, że koszt ten będzie w całości ponoszony przez płatnika publicznego (koszt ten może być ponoszony przez chorego w ramach opieki prywatnej).

W analizie ekonomicznej z 2012 roku jedną z uwzględnionych kategorii kosztów społecznych były koszty świadczeń rentowych, ponoszonych przed osiągnięciem przez chorego wieku emerytalnego. W niniejszej analizie koszt ten nie został uwzględniony – ze względu na strukturę pliku obliczeniowego nie byłoby możliwe jego zaimplementowanie do analizy.

(a) Koszty społeczne na podstawie badania Findley 2011

Opieka wyręczająca

Dostępne w badaniu Findley 2011 dane pozwalają na wyznaczenie średniej liczby przyjęć pacjenta do opieki w ramach tzw. opieki wyręczającej oraz średnią liczbę dni, przez które opieka taka była zapewniana w ciągu ostatniego roku. W cytowanej publikacji nie podano dokładnej definicji opieki wyręczającej.

W celu oszacowania kosztu opieki wyręczającej zdecydowano się na wykorzystanie wyceny pojedynczego dnia opieki wyręczającej na podstawie danych z katalogu NFZ w zakresie opieki paliatywnej i hospicyjnej oraz przyjęto, że może być rozliczany procedurą „Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym” (kod: 5.15.00.0000075). Koszt osobno-dnia obliczono jako średnią ważoną wielkością poszczególnych kontraktów zawartych pomiędzy NFZ a świadczeniodawcami w 2016 roku.

W poniższych tabelach zamieszczono dane dotyczące kosztu opieki wyręczającej (Tabela 82) oraz dane z badania Findley 2011 i wyznaczony koszt opieki wyręczającej w stanach zdrowia w ciągu 6-miesięcznego cyklu (Tabela 83).

Tabela 82.
Koszt osobodnia opieki wyręczającej – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej

Nazwa świadczenia	Koszt / osobodzień
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	218,01 zł

Tabela 83.
Koszty społeczne – opieka wyręczająca – na podstawie badania Findley 2011

H&Y	Stan zdrowia		Liczba osób	Liczba przyjęć na osobę / rok	Czas pobytu [dni] / przyjęcie / rok	Koszt opieki wyręczającej / cykl
		off				
III		0-25%	130	0,25	11,55	314,74 zł
		26-50%	29	0,31	11,50	388,59 zł
		51-75%	2	0,00	–	0,00 zł
		76-100%	0	–	–	0,00 zł
IV		0-25%	76	0,42	9,75	446,37 zł
		26-50%	24	0,33	8,25	296,76 zł
		51-75%	6	0,50	8,00	436,01 zł
		76-100%	1	0,00	–	0,00 zł
V		0-25%	15	0,93	10,50	1 064,41 zł
		26-50%	9	0,67	12,33	900,48 zł
		51-75%	3	0,00	–	0,00 zł
		76-100%	7	0,43	10,00	468,71 zł

Opieka instytucjonalna

W badaniu Findley 2011 raportowano odsetki pacjentów przebywających w domach opieki oraz w miejscach zapewniających opiekę całodobową (ang. *sheltering house*). Podane w publikacji odsetki zinterpretowano jako średni odsetek pacjentów korzystających z opieki instytucjonalnej w ciągu roku. Przyjęto również, że pacjent ten przebywa w miejscu opieki instytucjonalnej przez okres całego roku, a więc także w całym 6-miesięcznym cyklu.

Koszt pobytu w domu opieki przyjęto na podstawie wyceny świadczenia „Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym (kod: 5.15.00.0000075), zaś koszt przebywania pacjenta w miejscu całodobowej opieki na podstawie wyceny świadczenia „Osobodzień w hospicjum domowym” (kod: 5.15.00.0000002).

W poniższych tabelach zamieszczono dane dotyczące kosztu opieki instytucjonalnej (Tabela 84) oraz dane z badania Findley 2011 i wyznaczony koszt opieki instytucjonalnej w stanach zdrowia w ciągu 6-miesięcznego cyklu (Tabela 85).

Tabela 84.
Koszt osobodnia w opiece instytucjonalnej – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej

Nazwa świadczenia	Koszt / osobodzień
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	218,01 zł
Osobodzień w hospicjum domowym	42,23 zł

Tabela 85.
Koszty społeczne – opieka instytucjonalna – na podstawie badania Findley 2011

Stan zdrowia		Liczba osób	Opieka instytucjonalna		Koszt opieki instytucjonalnej / cykl
H&Y	off		Dom opieki	Miejsce z opieką całodobową	
III	0-25%	130	2%	7%	1 335,25 zł
	26-50%	29	10%	3%	4 209,82 zł
	51-75%	2	50%	0%	19 892,97 zł
	76-100%	0	–	–	0,00 zł
IV	0-25%	76	14%	5%	5 955,41 zł
	26-50%	24	29%	4%	11 846,22 zł
	51-75%	6	33%	17%	14 439,64 zł
	76-100%	1	0%	0%	0,00 zł
V	0-25%	15	60%	7%	24 411,09 zł
	26-50%	9	67%	11%	27 504,41 zł
	51-75%	3	67%	33%	29 200,06 zł
	76-100%	7	57%	0%	22 677,98 zł

Opieka domowa

W badaniu Findley 2011 zbierano informacje o średniej tygodniowej liczbie godzin, podczas której pacjenci z PD korzystają z profesjonalnej opieki pielęgniarki (o ile nie przebywają w miejscu opieki instytucjonalnej) oraz tygodniową liczbę godzin opieki nieformalnej przez opiekunów (bez względu na miejsce przebywania).

Miesięczne wynagrodzenie profesjonalnej pielęgniarki przyjęto na podstawie danych opublikowanych przez GUS, dotyczących przeciętnych zarobków w sektorze „Opieka zdrowotna i pomoc społeczna” [97], zaś koszt pracy opiekuna nieformalnego przyjęto na poziomie minimalnego wynagrodzenia za pracę [98]. W celu uproszczenia obliczeń w kolejnych krokach przyjęto, że w przeciętne wynagrodzenie odnosi się do miesiąca, w którym wystąpił 4 x 40 godzinny tydzień pracy.

W poniższych tabelach zamieszczono dane dotyczące kosztu opieki instytucjonalnej (Tabela 84) oraz dane z badania Findley 2011 i wyznaczony koszt opieki instytucjonalnej w stanach zdrowia w ciągu 6-miesięcznego cyklu (Tabela 85).

Tabela 86.
Wynagrodzenie za pracę opiekunów osób z PD – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej

Opiekun	Koszt jednostkowy	Całkowity koszt pracy ^a
Pielęgniarka	3 641,54 zł	4 392,06 zł
Nieformalny	1 850,00 zł	2 231,29 zł

a) całkowity koszt pracy wyznaczony na podstawie kalkulatora wynagrodzeń dostępnego na stronie internetowej Ministerstwa Finansów [99]

Tabela 87.
Koszty społeczne – opieka domowa – na podstawie badania Findley 2011

Stan zdrowia		Liczba osób	Pobyt w domu	Czas pracy opiekuna [godz./tyg.]		Koszt opieki domowej / cykl
H&Y	off			Profesjonalna pielęgniarka	Opiekun nieformalny	
III	0-25%	130	91%	3,27	30,54	12 181,96 zł
	26-50%	29	86%	8,67	36,43	17 105,10 zł
	51-75%	2	50%	7,00	42,00	16 362,96 zł
	76-100%	0	–	–	–	0,00 zł
IV	0-25%	76	80%	9,37	36,17	17 044,30 zł
	26-50%	24	67%	9,08	31,94	14 698,04 zł
	51-75%	6	50%	12,50	25,67	12 709,14 zł
	76-100%	1	100%	0,00	56,00	18 742,84 zł
V	0-25%	15	33%	3,73	56,33	19 664,21 zł
	26-50%	9	22%	1,56	16,83	5 858,99 zł
	51-75%	3	0%	0,00	19,25	6 442,85 zł
	76-100%	7	43%	24,00	49,67	23 423,14 zł

Podsumowanie

Tabela 88.
Koszty perspektywy społecznej dla pacjentów w stanach zdrowia H&Y III-V na podstawie badania Findley 2011

Stan zdrowia		Koszt / cykl			
H&Y	off	Opieka wyręczająca	Opieka instytucjonalna	Opieka domowa	Razem
III	0-25%	314,74 zł	1 335,25 zł	12 181,96 zł	13 831,95 zł
	26-50%	388,59 zł	4 209,82 zł	17 105,10 zł	21 703,51 zł
	51-75%	351,67 zł ^a	19 892,97 zł	16 362,96 zł	36 607,60 zł
	76-100%	351,67 zł ^a	8 479,34 zł ^a	15 216,67 zł ^a	24 047,68 zł
IV	0-25%	446,37 zł	5 955,41 zł	17 044,30 zł	23 446,07 zł

Stan zdrowia		Koszt / cykl			
H&Y	off	Opieka wyręczająca	Opieka instytucjonalna	Opieka domowa	Razem
	26-50%	296,76 zł	11 846,22 zł	14 698,04 zł	26 841,02 zł
	51-75%	436,01 zł	14 439,64 zł	12 709,14 zł	27 584,79 zł
	76-100%	393,05 zł ^a	10 747,09 zł ^a	18 742,84 zł	29 882,97 zł
V	0-25%	1 064,41 zł	24 411,09 zł	19 664,21 zł	45 139,71 zł
	26-50%	900,48 zł	27 504,41 zł	5 858,99 zł	34 263,88 zł
	51-75%	811,20 zł ^a	29 200,06 zł	6 442,85 zł	36 454,11 zł
	76-100%	468,71 zł	22 677,98 zł	23 423,14 zł	46 569,83 zł

a) średnia na podstawie kosztów dla stanów zdrowia ze względu na stan off w obrębie danego H&Y

W celu oszacowania kosztów dla pacjentów, którzy przebywać będą w drugim i pierwszym stadium zaawansowania choroby w skali H&Y przyjęto analogiczną metodę jak w przypadku oszacowania kosztów stanów zdrowia (opisano w rozdziale A.3.9.3(a)). W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczone wartości współczynników regresji. W przypadku stanów zdrowia off 51-75%, zarówno dla regresji wykładniczej jak i liniowej wartość współczynnika dopasowania R^2 była bliska 0. Z tego względu zrezygnowano z estymacji, zaś koszt stanów zdrowia dla H&Y II lub I przyjęto jako średnia kosztów stanów zdrowia H&YIII-V (oraz off 51-75%).

Tabela 89.
Równania regresji wykładniczej dla kosztów stanów zdrowia na podstawie oszacowań z badania Findley 2011

Stan off	Równanie regresji	R^2
0-25%	$2297e^{0,5914x}$	0,99
26-50%	$10884e^{0,2283x}$	0,998
51-75%	nie estymowano	
76-100%	$8592,9e^{0,3305x}$	0,96

x w równaniu oznacza poziom zaawansowania choroby wg skali H&Y

W kolejnej tabeli poniżej zaprezentowano koszty z perspektywy społecznej dla stanów zdrowia dla pacjentów w stanach zdrowia H&Y I-II.

Tabela 90.
Koszty perspektywy społecznej dla pacjentów w stanach zdrowia H&Y I-II na podstawie badania Findley 2011

Stan zdrowia		Koszt / cykl
H&Y	off	
I	0-25%	4 149,45 zł
	26-50%	13 675,04 zł
	51-75%	33 548,83 zł
	76-100%	11 957,86 zł
II	0-25%	7 495,98 zł

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

A.4. Charakterystyka modelu

A.4.1. Założenia

- Do modelowania wykorzystany został model Markowa z długością cyklu równą 6 miesięcy,
- Horyzont czasowy ustalony został maksymalnie na 20 lat, co w przypadku populacji docelowej jest tożsame z dożywotnim horyzontem czasowym,
- Dla każdego stanu zdrowia pacjenta określonego za pomocą skali zaawansowania choroby H&Y oraz procentowej części dnia spędzonego w stanie *off* została przypisana odpowiednia użyteczność stanu zdrowia,
- Uwzględniono przerwanie terapii Duodopą w każdym z cykli modelu, odsetek pacjentów przerywających terapię jest wyższy początkowym okresie leczenia,
- Przyjęto występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem tylko dla terapii Duodopą; konserwatywnie założono, że pacjenci przyjmujący terapię BSC nie doświadczają zdarzeń / działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków,
- Uwzględniona została śmiertelność wyznaczona na podstawie tablic trwania życia oraz ryzyka względnego związanego ze stopniem zaawansowania choroby mierzonym w skali H&Y,
- Początkowy rozkład pacjentów do stanów modelu zaczerpnięty został z niepublikowanych danych z badania S187-3-004; dane te były dostępne w pliku obliczeniowym analizy dostarczonym przez Zamawiającego,
- Dla każdego stanu w modelu (poza zgonem) przypisane są odpowiadające temu stanowi koszty; ponadto każdemu pacjentowi przypisane są odpowiednie koszty związane z danym leczeniem.

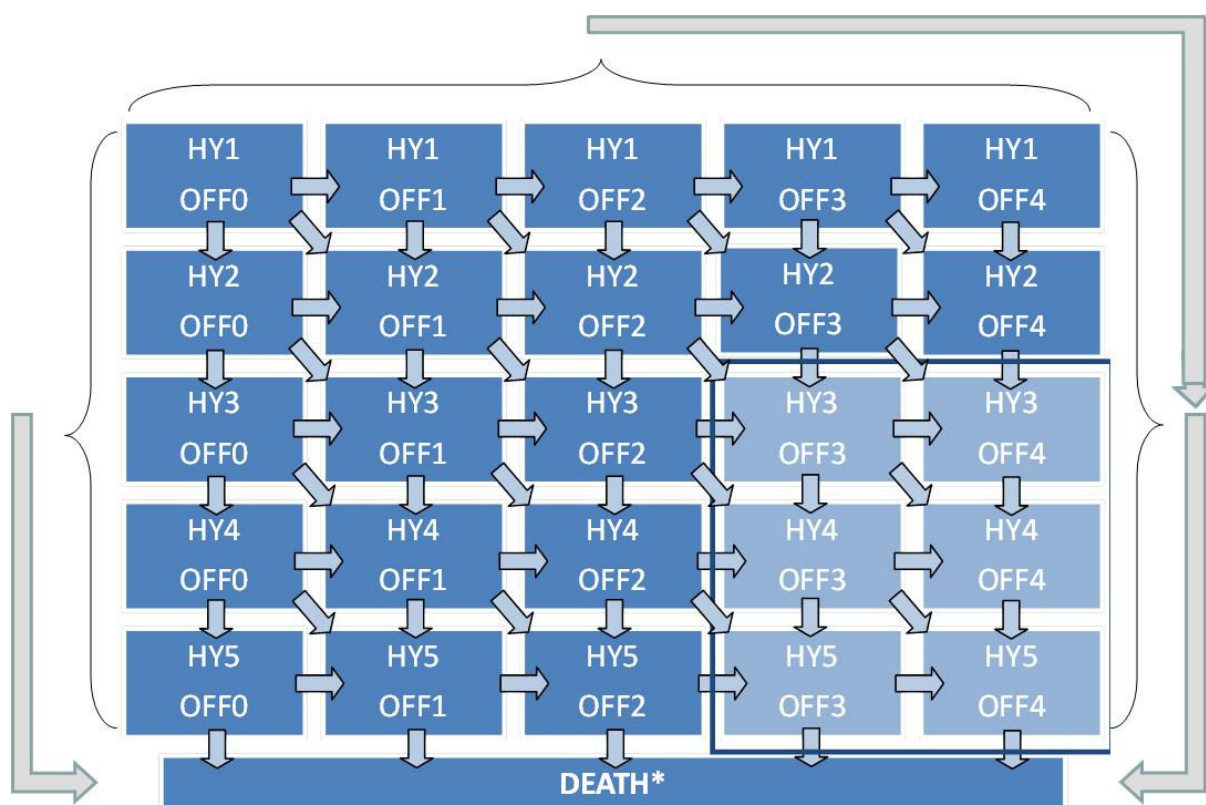
A.4.2. Zasada działania

Dla celów niniejszej analizy zostało przeprowadzone dostosowanie do warunków polskich modelu otrzymanego od Podmiotu Odpowiedzialnego. Oryginalny model skonstruowany został w programie MS Excel. Jest to model składający się z 26 stanów zdrowia opisujących różne stopnie zaawansowania choroby, zmienne nasilenie fluktuacji motorycznych oraz zgon pacjenta. Podział na stopnie zaawansowania choroby został przeprowadzony w oparciu o skalę Hoehn&Yahr (H&Y), uwzględniając stany 1-5 (nie zostały uwzględnione stany 1,5 oraz 2,5). Dodatkowo do każdego stanu w skali H&Y wyróżniono stopnie nasilenia fluktuacji motorycznych określonych jako odsetek czasu dziennej aktywności (*% of walking time*), w którym pacjent cierpi na nagłe i nieprzewidywalne zaburzenia ruchowe. Stan ten nazywany jest stanem *off*. W modelu fluktuacje motoryczne podzielono na 5 stadiów: pierwszy opisuje brak fluktuacji ruchowych (*off* 0 - 0%), a każde następne jest 25-procentowym przedziałem (tj. *off* 1 – 1-25%, *off* 2 – 26-50%, *off* 3 – 51-75%, *off* 4 – 76-100%). Wynikiem takiego podziału jest 25 stanów zdrowia pacjenta, które razem ze stanem zgonu składają się

na wykorzystywany model Markowa. Do każdego ze stanów modelu przypisane są odpowiadające mu koszty oraz efekty zdrowotne. Model umożliwia rozpatrywanie spadku użyteczności zależnym od H&Y pacjenta dla osoby opiekującej się nim. Opcja ta nie została uwzględniona w obliczeniach niniejszego dostosowania analizy.

Schemat modelu został przedstawiony na poniższym rysunku (Rysunek 2) i dotyczy obu stosowanych terapii.

Rysunek 2.
Schemat modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



* przejście do stanu Death (zgon) możliwe jest z każdego z 25 powyższych stanów zdrowia dla uproszczenia nie przedstawiono możliwości poprawy stanu zdrowia w pierwszych 2 cyklach terapii Duodopą

Do modelu zostają włączeni pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, co określone jest przez H&Y na poziomie co najmniej 3 oraz dzienny czas trwania fluktuacji motorycznych wynosi powyżej 50% ($off > 50\%$, tj. OFF3 lub OFF4). Stany te są na diagramie oznaczone jasnoniebieskim kolorem.

Przejścia między poszczególnymi stanami modelu odbywają się w 6-miesięcznych cyklach. Wyłączając 2 pierwsze cykle w przypadku Duodopy, w których możliwa jest poprawa stanu zdrowia pacjenta (i co nie zostało przedstawione na rysunku struktury modelu powyżej), stan pacjenta może się pogorszyć lub pozostać na takim samym poziomie, co związane jest z naturalnym przebiegiem choroby. Z każdego stanu modelu pacjent może przejść do stanu „zgon”. Prawdopodobieństwo tego zdarzenia jest wyższe dla pacjentów w późniejszych (wyższych) stanach H&Y oraz jest niezależne od

poziomu nasilenia zaburzeń motorycznych. Ponadto uwzględniono wolniejszą progresję choroby w długim okresie dla pacjentów leczonych Duodopą.

W każdym cyklu modelu uwzględniona została możliwość przerwania terapii dla pacjentów przyjmujących Duodopę. W przypadku przerwania terapii pacjent przyjmuje leki wchodzące w skład terapii BSC. Odsetek pacjentów przerywających leczenie Duodopą jest wyższy w początkowym okresie leczenia ze względu na częstsze powikłania związane z urzędzeniem oraz potencjalny brak efektywności terapii.

A.4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 100).

Tabela 100.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Introduction	Strona tytułowa
Model structure	Skrócony opis założeń analizy oraz ilustracja graficzna modelu
Exec summary	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości wybranych parametrów oraz prezentujący podstawowe wyniki analizy
Key Model inputs, coversheet	Arkusz z danymi wejściowymi do modelu (za wyjątkiem efektywności krótkoterminowej)
Inputs	Arkusz wyświetlający wartości wybranych przez Użytkownika parametrów oraz ich rozkłady w obliczeniach analizy PSA
Cohort and Clinical efficacy	Arkusze z danymi wejściowymi do modelu w zakresie efektywności krótkoterminowej
OO4 source data	
Outputs	Zestawienie wyników analizy podstawowej
PSA	Zestawienie wyników symulacji analizy PSA
PSA graphs	Zestawienie graficzne wyników analizy PSA
Mortality	Zestawienie tablic trwania życia oraz odsetka mężczyzn w populacji docelowej
Transition-Soc / Transition-Duo	
Standard of Care / Duodopa	Arkusze w których prowadzone są obliczenia analizy
BSC drug cost	Arkusz dodany na potrzeby dostosowania analizy do warunków polskich; przedstawia obliczenia związane z oszacowaniem kosztu leków przeciwparkinsonowych

A.4.4. Dostosowanie modelu do warunków polskich

W ramach prac związanych z dostosowaniem modelu do warunków polskich dodano następujące opcje:

- wybór jednej z trzech perspektyw,
[REDACTED]
- obliczenia wyników szczegółowych oraz ceny progowej.

Ponadto określono na nowo, bądź dodano możliwość wyboru w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wartości następujących parametrów:

- charakterystyki populacji docelowej,
- progresji choroby w długim okresie,
- śmiertelności,
- użyteczności stanów zdrowia,
- dawkowania Duodopy,
- przerywania terapii Duodopą,
- wszystkich parametrów związanych z kosztami.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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												

A.8. Walidacja

A.8.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

A.8.2. Walidacja konwergencji

Odnaleziono analizy ekonomiczne, których wyniki mogły być porównane z wynikami niniejszej analizy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dla pozostałych analiz ekonomicznych nie było możliwe porównanie wyników, ze względu na:

- w analizach Kamusheva 2013 [114] oraz Kristiansen 2009 [115] zastosowano odmienną metodykę, która uniemożliwiła porównanie przyjętych założeń względem niniejszej analizy,
- w analizie Willis 2010 [116] nie był określony horyzont czasowy, w którym została przeprowadzona analiza,

- w rekomendacjach AWMGS / PBAC / SMC dotyczących finansowania Duodopy [117–122] szczegółowa metodyka wykorzystanych analiz ekonomicznych nie była przedstawiona.

W ramach walidacji warto nadmienić, że struktura modeli ekonomicznych wykorzystanych w analizach Lowin 2011, Walter 2014 oraz Willis 2010 jest taka sama jak struktura modelu wykorzystanego w obliczeniach niniejszej analizy, tj. w oparciu o stany zdrowia określone za pomocą skali H&Y oraz poprzez czas trwania zaburzeń motorycznych. Ponadto w trakcie prac nad analizą zidentyfikowano analizy ekonomiczne dla innych interwencji stosowanych w leczeniu zaawansowanego Parkinsona, gdzie w obliczeniach również wykorzystano model o takiej strukturze (Dams 2013 [123], Eggington 2014 [89]). Można zatem przyjąć, biorąc pod uwagę strukturę (stany zdrowia) modelu, że jest ona często stosowana oraz została zweryfikowana w praktyce.

A.8.3. Walidacja zewnętrzna

W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono danych z badań obserwacyjnych i rejestrów, na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie precyzyjnej walidacji zewnętrznej niniejszej analizy. Dokonanie walidacji w tym zakresie było możliwe jedynie na podstawie porównania rozkładu pacjentów do poszczególnych stanów zdrowia leczonych Duodopą przed rozpoczęciem leczenia oraz na koniec 6-go miesiąca. Dane takie były dostępne w dwóch analizach: Lowin 2011 [87] zidentyfikowanej w ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. B.1.1) oraz w analizie ekonomicznej dla Duodopy z roku 2012 [32].

Zgodnie z referencjami zamieszczonymi w obu analizach dane dotyczące rozkładu pacjentów do stanów zdrowia na podstawie H&Y pochodzą z dwóch badań RCT, opisanych w publikacji Neville 2012 [124]. W analizie ekonomicznej z 2012 roku wykorzystano także dane z jednego badania obserwacyjnego. W przypadku stanów zdrowia określonych na podstawie czasu trwania *off*, w obu analizach przyjęto głównie na podstawie założeń własnych autorów.

Dla uproszczenia procesu walidacji nie porównywano szczegółowo rozkładu pacjentów do pojedynczych stanów zdrowia, dokonano natomiast uśrednienia odsetka pacjentów w stanach zdrowia zdefiniowanych osobno za pomocą skali H&Y bądź na podstawie czasu trwania stanów *off*. Wyniki przeprowadzonego porównania przedstawiono poniżej, kolejno dla H&Y oraz dla czasu trwania stanów *off*.

Tabela 127.
Rozkład pacjentów w stanach zdrowia określonych wg skali H&Y – dane w analizach ekonomicznych

Dane	H&Y I	H&Y II	H&Y III	H&Y IV	H&Y V
Rozkład początkowy					
Niniejsza analiza	■	■	■	■	■
Lowin 2011 [87]	0%	0%	23,3%	53,4%	23,3%
Aestimo 2012 [32]	0%	0%	30,4%	52,2%	17,4%

Dane	H&Y I	H&Y II	H&Y III	H&Y IV	H&Y V
Po 6. miesiącach					
Niniejsza analiza					
Lowin 2011 [87]	0%	0%	46,7%	40,0%	13,3%
Aestimo 2012 [32]	0%	0%	69,6%	30,4%	0,0%

Jak wynika z danych przedstawionych w powyższej tabeli, populacja badania S187-3-004 (tylko zaawansowany PD), na podstawie którego przyjęto efektywność w niniejszej analizie, charakteryzowała się niższym poziomem zaawansowania choroby niż populacje w 2 analizach uwzględnionych w procesie walidacji. Należy wziąć pod uwagę, że rozkład początkowy w każdej z tych analiz dotyczy także pacjentów, którzy będą leczeni za pomocą BSC. W każdej z tych analiz wykazano ogólną poprawę stanu zdrowia kohorty pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie za pomocą Duodopy.

Tabela 128.
Rozkład pacjentów w stanach zdrowia określonych wg czasu trwania stanów *off* – dane w analizach ekonomicznych

Dane	0-25%	26-50%	51-75%	76-100%
Rozkład początkowy				
Niniejsza analiza				
Lowin 2011 [87]	0%	40,0%	60,0%	0%
Aestimo 2012 [32]	0%	0%	100%	0%
Po 6. miesiącach				
Niniejsza analiza				
Lowin 2011 [87]	100%	0%	0%	0%
Aestimo 2012 [32]	95,0%	5,0%	0%	0%

W przypadku rozkładu pacjentów do stanów zdrowia ze względu na czas trwania fazy *off* w niniejszej analizie pacjenci przed rozpoczęciem leczenia charakteryzowali się największym nasileniem objawów motorycznych. Takie same wnioski wynikają w przypadku porównania efektywności po 6 miesiącach terapii. W niniejszej analizie wykorzystano dane rzeczywiste na podstawie badania klinicznego, natomiast w pozostałych analizach rozkład ten szacowano głównie na podstawie założeń autorów.

Dodatkowym elementem walidacji modelu może być porównanie uśrednionej charakterystyki pacjentów (średni H&Y, średni *off*) w poszczególnych cyklach modelu wraz z wynikami badań obserwacyjnych, które zostały odnalezione w ramach dodatkowego przeszukania w ramach analizy klinicznej. Częściowe wyniki z badań obserwacyjnych w tym zakresie zestawiono w rozdziale A.3.5, gdzie opisano założenia analizy dotyczące modelowania progresji choroby.

W poniższej tabeli zestawiono uśrednione wartości określające zaawansowanie choroby modelowanej kohorty, na koniec 6-miesięcznych cykli. Ocenę nasilenia zaburzeń motorycznych uzyskano poprzez określenie czasu dnia, w którym występują u pacjenta zaburzenia motoryczne (przez przypisanie wartości kolejno 0%, 12,5% (średnia z zakresu od 0% do 25%), 37,5%, 67,5% oraz 87,5% do 4 dla stanów zdrowia od OFF0 do OFF4 w modelu). W przypadku Duodopy, uwzględniono osobno dane o rozkładzie pacjentów, którzy nie przerwali leczenia oraz o pacjentach rozpoczynających leczenie Duodopą. Przedstawiono dane dla 60 miesięcy, nie odnaleziono danych klinicznych o dłuższym okresie obserwacji.

[Redacted Table Content]

W przypadku porównania powyższych danych uzyskanych na podstawie obliczeń analizy ekonomicznej z danymi z badań obserwacyjnych, w których raportowano średnią wartość H&Y bazowo oraz w długim okresie (Tabela 50), można stwierdzić, że pod względem jakościowym wyniki uzyskane w ramach analizy ekonomicznej są wiarygodne. [Redacted]

[Redacted Text]

W celu porównania powyższych wyników z danymi raportowanymi w badaniach w zakresie drugiego z analizowanych punktów końcowych, tj. czasu trwania zaburzeń motorycznych (*off*), zebrano dane z

badan, na podstawie których możliwe było oszacowanie odsetka czasu w ciągu dnia spędzanego w stanie *off* lub *on* z ciężkimi dyskinezami (kryterium włączenia do programu lekowego). Odpowiednie dane zidentyfikowano w 3 publikacjach, w tym w publikacji Fernandez 2014. (Tabela 130)

Tabela 130.
Czas trwania zaburzeń motoryczny w badaniach obserwacyjnych (faza off i/lub on z ciężkimi dyskinezami)

Badanie	N	Okres obserwacji	Bazowy	Końcowy
Fernandez 2014 [37] (S187-3-004)	316	do ostatniej obserwacji (około 1 rok)	52%	22%
Eggert 2008 [73]	11	6 miesięcy	87%	14%
Boungiorno 2015 [69]	72	22 miesiące [średnio]	54%	27%

Wyniki badania S187-3-004 opisane w publikacji Fernandez 2014 dla tego punktu końcowego zostały omówione poprzednio (rozd. A.3.2). Jak wynika z pozostałych badań, u pacjentów leczonych Duodopą następuje znaczna redukcja czasu trwania zaburzeń motorycznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.9. Podsumowanie

A.9.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu złożonego z lewodopy i karbidopy w postaci żelu dojelitowego (system Duodopa) u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do przeprowadzenia głębokiej stymulacji mózgu (DBS).

A.9.2. Metodyka analizy

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z zaawansowaną PD, u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do przeprowadzenia DBS. Definicja populacji docelowej jest zgodna z populacją zdefiniowaną w ramach projektu programu lekowego „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona”.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną, w ramach której wykazano, że terapia preparatem Duodopa w porównaniu z terapią BSC w populacji docelowej prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy ogólnej kondycji fizycznej chorych, wyrażonej wydłużeniem czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez i bez uciążliwych dyskinez przy jednoczesnej redukcji czasu spędzonego w stanie *off*. W związku z tym zasadne było przeprowadzenie analizy ekonomicznej w formie analizy kosztów-użyteczności.

W celu przeprowadzenia analizy dokonano adaptacji dostarczonego przez Zamawiającego modelu „*Cost-Effectiveness Model for Duodopa in the Treatment of Advanced Parkinson's Disease*”. Oryginalny model jest modelem Markowa, złożonym ze stanów zdrowia zdefiniowanych w oparciu o zaawansowanie choroby w skali H&Y oraz nasilenie objawów motorycznych choroby w oparciu o czas spędzany w stanie *off*. Dostosowanie modelu do warunków polskich polegało na wprowadzeniu danych kosztowych oraz aktualizacji wartości dla tych parametrów, dla których odnaleziono dane. Dokonano również niezbędnych zmian w aplikacji obliczeniowej [REDACTED] obliczenia ceny progowej, itp.), nie ingerowano jednak w oryginalną strukturę modelu.

Ze względu na strukturę modelu nie było możliwe zaimplementowanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bezpośrednio z analizy klinicznej. W tym celu wykorzystano niepublikowane dane z obserwacyjnego badania S187-3-004. Dane te były dostępne w pliku obliczeniowym oryginalnego modelu. Ponadto określono na nowo wartości następujących parametrów: występowania zdarzeń niepożądanych, charakterystyki początkowej populacji,

przerywania terapii Duodopą, progresji choroby, śmiertelności, użyteczności stanów zdrowia, dawkowania i zużycia leków oraz kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz NFZ + pacjent. Dodatkowo wygenerowano wyniki analizy przy uwzględnieniu perspektywy społecznej, ze względu na występowanie istotnych konsekwencji społecznych choroby Parkinsona. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt Duodopy i innych leków przeciwparkinsonowskich, koszty procedur związanych z kwalifikacją, rozpoczęciem i monitorowaniem leczenia Duodopą w programie lekowym, koszty zdarzeń niepożądanych oraz koszty stanów zdrowia. Koszty oszacowano na podstawie katalogów NFZ, zagranicznych badań obserwacyjnych i kosztowych oraz zapisów projektu programu lekowego.

Koszty wynikające z przebywania pacjenta w danym stanie zdrowia wyznaczono na podstawie dwóch niezależnych źródeł danych (Findley 2011 [56], badania portugalskie i analiza Aestimo 2012 [32]). Stwierdzono znaczną rozbieżność co do uzyskanych wyników analizy, w zależności od wykorzystanego źródła danych. Jednocześnie odnalezione dane nie pozwoliły jednoznacznie stwierdzić, wykorzystanie którego ze źródeł danych prowadzi do uzyskania wyników bardziej odpowiadających stanowi faktycznemu. Biorąc pod uwagę istotny wpływ wartości tego parametru na wyniki analizy zdecydowano się na przeprowadzenie równoległych obliczeń na podstawie każdego z tym źródeł danych. Podejście to pozwoliło na wskazanie zakresu możliwych do uzyskania wyników analizy ekonomicznej przy możliwie szerokim uwzględnieniu niepewności co do wartości tej zmiennej. Biorąc pod uwagę jakość dostępnych danych przyjęcie takiej metodyki wydaje się być mocną stroną analizy ekonomicznej.

Wyniki analizy wyznaczono w 20-letnim horyzoncie czasowym, który można utożsamiać z dożywotnim horyzontem czasowym. Przedstawiono koszty leczenia, oczekiwane przeżycie (LY) oraz oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) oraz cenę progową Duodopy (dodatkowo wygenerowano wyniki analizy w zakresie CUR). Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności w analizie kosztów-użyteczności przyjęto na poziomie 125 955 zł. Niepewność wyników oceniano w ramach jednokierunkowej i probabilistycznej analizy wrażliwości.

Podczas interpretacji wyników niniejszej analizy warto mieć na uwadze charakter analizowanej jednostki chorobowej, określanej jako choroba rzadka.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

A.10. Wnioski

Leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona z populacji docelowej za pomocą Duodopy przyczyni się do istotnej poprawy jakości życia chorych. Terapia za pomocą Duodopy prowadzi do znaczącej poprawy stanu zdrowia pacjentów, wyrażoną poprzez przechodzenie pacjentów do niższych stopni zaawansowania choroby wyrażonej w skali Hoehn & Yahr oraz poprzez spadek czasu trwania fazy *off* w ciągu dnia.

Wartości wyznaczonych inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności przekraczają wysokość obowiązującego obecnie progu opłacalności. Jednakże przy dokonaniu oceny opłacalności warto mieć na uwadze fakt, iż Duodopa w przypadku rozpoczęcia refundacji będzie jedyną skuteczną interwencją w populacji docelowej w Polsce. Równie istotne jest uwzględnienie specyfiki jednostki chorobowej (choroba rzadka). Charakter jednostki chorobowej, jak również niepewność wyników niniejszej analizy potwierdza konieczność podejmowania decyzji refundacyjnych dla systemu Duodopa w podejściu egalitarnym, dla którego punktem wyjścia powinno być przedstawione w głównej części niniejszego dokumentu uzasadnienie ceny.

Istotnym z punktu widzenia analizy jest, iż w przypadku uwzględnienia perspektywy społecznej wartość współczynnika ICUR jest niższa niż w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego (i pacjentów). Oznacza to, że wydatki ponoszone przez płatnika (i pacjentów) związane z finansowaniem programu lekowego, przyniosą realne korzyści w innych obszarach kosztów ponoszonych w związku z leczeniem, powodując m.in. spadek obciążeń społecznych. Należy zwrócić uwagę na bezpośrednią zależność pomiędzy opłacalnością stosowania systemu Duodopa a kosztami, jakie są ponoszone na leczenie pacjentów ze względu na stan zdrowia w jakim się znajdują.

W przypadku wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej należy mieć na uwadze specyfikę analizowanej jednostki chorobowej (choroba rzadka) oraz ocenianej interwencji, która w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie w populacji docelowej jedyną możliwą do zastosowania interwencją o udowodnionej skuteczności. W analizie ekonomicznej wysokość progu opłacalności przyjęto na poziomie 3-krotności PKB per capita. Jednakże w przypadku analizowanego problemu zdrowotnego zaleca się odejście od finansowego podejścia do zagadnień efektywności kosztowej, zaś przy wydawaniu decyzji refundacyjnej odstępianie od uwzględnienia kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia określonego w art. 12 pkt. 13 ustawy refundacyjnej (rozdz. 3).

A.11. Ograniczenia

- Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizy jest dostępność szczegółowych danych klinicznych, jakie są konieczne do przeprowadzenia analizy, biorąc pod uwagę strukturę dostosowanego modelu. W niniejszej analizie wykorzystano niepublikowane dane z badania S187-3-004 (w formie opublikowanej zob. Fernandez 2014 [37]), które pozwoliły na określenie rozkładu pomiędzy stanami zdrowia wyróżnionymi w modelu w ciągu pierwszych 12 miesięcy trwania terapii Duodopą. Dane te obejmują stosunkowo niewielką grupę (65 osób) pacjentów. W związku z powyższym przeprowadzono możliwie szeroką walidację wykorzystanych danych klinicznych.
- W modelu przyjęto, że u pacjenta leczonego BSC nie ma możliwości poprawy stanu zdrowia. Prawdopodobieństwa przejść do wyższych stadiów zaawansowania choroby określono na podstawie odnalezionych źródeł danych. W przypadku pacjentów leczonych Duodopą założono wolniejszą progresję choroby (ze względu na czas trwania fazy *off*) w całym okresie leczenia, brak jest jednak długoterminowych badań, które potwierdzałyby zasadność tego założenia w całym horyzoncie czasowym analizy.
- Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz danych medycznych. W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono badań określających użyteczności stanów zdrowia dla polskich pacjentów z PD. Ponadto odnaleziono tylko dwa badania, na podstawie których możliwe było określenie wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia w modelu.
- Koszty związane z diagnostyką, monitorowaniem i kwalifikacją do programu lekowego przyjęto na podstawie wyceny procedur z katalogu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W rzeczywistości koszty te w przypadku utworzenia nowego programu lekowego będą wycenione w ramach nowej procedur.
- Nie odnaleziono polskich danych określających zużycie zasobów przez pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach zdrowia. Z tego względu zużycie zasobów przez pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia wyznaczono w oparciu o dane z badań przeprowadzonych w innych krajach. Analogiczne ograniczenie dotyczy oszacowania kosztów z perspektywy społecznej.
- Brak jest jednoznacznych danych określających zużycie zasobów w poszczególnych stanach zdrowia. Z tego względu analizę przeprowadzono w dwóch równoważnych wariantach. Jednocześnie ze względu na niejednoznaczne wnioski wynikające z dostępnych danych, takie podejście należy traktować jako uzasadnione.
- W analizie koszty leków refundowanych przyjęto na podstawie wykazu leków refundowanych. Nie uwzględniono ewentualnych rabatów lub umów podziału ryzyka zawartych pomiędzy producentami tych leków a Ministerstwem Zdrowia.

- Dla kosztów ponoszonych w całym horyzoncie czasowym analizy (leki, koszty stanów zdrowia, itp.) przyjęto, że będą one stałe w czasie. W rzeczywistości wartości te mogą ulec zmianie.

A.12. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu złożonego z lewodopy i karbidopy w postaci żelu dojelitowego (system Duodopa) u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do głębokiej stymulacji mózgu (DBS).

W niniejszej analizie w celu przeprowadzenia obliczeń wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego. Model ten pozwala zarówno na uwzględnienie poziomu zaawansowania choroby, mierzonego za pomocą skali H&Y jak i nasilenia objawów zaburzeń motorycznych, wyrażonych jako czas trwania stanów *off* w ciągu dnia. A zatem model uwzględnia istotne z punktu widzenia pacjenta aspekty choroby. Modele o zbliżonej strukturze były wykorzystywane w innych odnalezionych analizach ekonomicznych. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich wyznaczono na nowo wartości parametrów kosztowych, a także określono wartości pozostałych z parametrów uwzględnionych w modelu na podstawie przeprowadzonych przeszukań. W przypadku braku lepszych danych niż zidentyfikowane w trakcie prac nad niniejszą analizą, wykorzystano dane niepublikowane z badań klinicznych.

W analizie założono, iż w przypadku podjęcia decyzji refundacyjnej Duodopa będzie finansowana w ramach programu lekowego. Część zasobów, jak np. zabieg wytworzenia przetoki PEG jest obecnie rozliczany w ramach systemu JGP. Metodyka kalkulacji kosztów w niniejszej analizie ma charakter mieszany – korzystano z odpowiednich katalogów NFZ dot. leczenia szpitalnego czy opieki ambulatoryjnej.

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyznaczenie realnych kosztów stanów zdrowia na potrzeby niniejszej analizy nie było możliwe, w związku z tym skorzystano ze dwóch alternatywnych źródeł danych w tym zakresie, które wskazują na znacząco odmienne wartości. W związku z tym należy wnioskować, iż koszty stanów zdrowia zależne są w dużej mierze od sytuacji w danym kraju oraz organizacji opieki nad pacjentem z zaawansowaną PD. Należy się spodziewać, iż w miarę poprawy sytuacji w Polsce, między innymi do świadczeń związanych z rehabilitacją, aktualne koszty ponoszone na opiekę i leczenie pacjentów z zaawansowaną PD w Polsce będą rosły.

Ograniczona ilość danych może mieć znaczenie dla oszacowań ilościowych analizy, np. dla oszacowanej wartości współczynnika ICUR czy cen progowych. [REDACTED]

[REDACTED]. A zatem ocena opłacalności oparta wyłącznie na wynikach analizy ekonomicznej może prowadzić do nieuwzględnienia wszystkich istotnych aspektów. Sytuacja taka dotyczy najprawdopodobniej większości analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów dla chorób rzadkich.

Pomimo wymienionych powyżej ograniczeń wynikających z dostępności danych warto mieć na uwadze, że stosowanie terapii Duodopa [REDACTED]

Zgodnie z wynikami raportu „Choroba Parkinsona – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych” przeciętna absencja chorobowa w pracy skumulowana przypadająca na 1 osobę z chorobą Parkinsona wyniosła 52,31 dni w roku 2012. Ze względu na strukturę modelu nie było możliwe pokazanie wszystkich aspektów społecznych, w tym kosztów związanych z wcześniejszym przechodzeniem chorych na rentę.

Jak zaznaczano już kilkakrotnie w poprzednich rozdziałach niniejszej analizy, w przypadku wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej należy mieć na uwadze specyfikę

analizowanej jednostki chorobowej (choroba rzadka) oraz ocenianej interwencji, która w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie w populacji docelowej jedyną możliwą do zastosowania interwencją o udowodnionej skuteczności.

A.13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 131.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	rozd. A.5
2. analizę wrażliwości	rozd. A.6 i A.7
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	rozd. B.1.1 i B.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	rozd. A.5
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	rozd. A.5
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	rozd. A.5
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	rozd. A.5
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	rozd. 11, 14, A.2 i A.3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	stanowi załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia <hr/> 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) <hr/> 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. <p style="text-align: right;">nie dotyczy, pomimo to w analizie przeprowadzono stosowne obliczenia</p>
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	rozdz. A.2.10
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	rozdz. B.1.2 i A.3.7
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań 	
<ol style="list-style-type: none"> 2. uzasadnienie zakresów zmienności 	rozdz. A.7
<ol style="list-style-type: none"> 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej 	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 	rozdz. A.2.5
<ol style="list-style-type: none"> 2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy 	Dodatkowo przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu perspektywy społecznej
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	rozdz. A.2.6
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	.rozdz. B.1.1 i B.1.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	rozd. 16

ANEKS B.

W tej części dokumentu przedstawiono w rozdziale B.1.1 strategię wyszukiwania innych analiz ekonomicznych dla Duodopy w leczeniu zaawansowanego PD. W rozdziale B.3 znajduje się charakterystyka odnalezionych analiz.

W rozdziale B.1.2 opisano strategię wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia, wraz z krótką charakterystyką odnalezionych badań, w których przedstawiono dane możliwe do wykorzystania w niniejszej analizie.

W rozdziale B.1.3 znajduje się strategię wyszukiwania dla polskich danych, które mogłyby zostać wykorzystane w niniejszej analizie.

W rozdziale B.1.4 zestawiono strategię wyszukiwania danych kosztowych.

W rozdziale B.2 zestawiono parametry analizy ekonomicznej wraz z wartościami wykorzystanymi w obliczeniach analizy.

B.1. Strategie wyszukiwania

B.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego przeszukano w sposób systematyczny następujące bazy danych medycznych oraz strony internetowe agencji HTA:

- Bazy danych:
 - MEDLINE (przez PubMed) [125],
 - CEA Registry [126],
 - DARE (przez stronę crd.york) [127],
 - NHS Evidence [128],
- Agencje HTA:
 - PBAC [129],
 - SMC [130],
 - CADTH [131],
 - NICE [132],
 - AOTMiT [133].

Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające jednostkę chorobową oraz rozważane interwencje. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono kolejno w poniższych tabelach.

Tabela 132.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	parkinson's disease OR parkinson disease OR shaking palsy OR "Parkinson Disease"[Mesh]	85 373
#2	levodopa OR duodopa	18 591
#3	infusion OR pump OR gel OR enteral OR intestinal OR duodenal	1 267 337
#4	#2 AND #3	996
#5	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR CMA OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "economic review"	1 014 297
#6	(#1 AND #4 AND #5)	23
Data ostatniego przeszukania: 3 czerwca 2016		

Tabela 133.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie CEARegistry oraz na stronach agencji HTA (NICE, PBAC, CADTH, SMC oraz AOTMiT)

Zapytanie/słowo klucz	Wynik					
	CEAR	NICE	PBAC	CADTH	AOTMiT	SMC
Duodopa	1	0	60	1	3	6
Levodopa	14	10	182	18	3	30
Carbidopa	5	2	149	7	1	5
Data ostatniego przeszukania: 3 czerwca 2016						

Tabela 134.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie DARE

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	levodopa OR duodopa	102
#2	infusion OR pump OR gel OR enteral OR intestinal OR duodenal	2 846
#3	#1 AND #2	8
Data ostatniego przeszukania: 3 czerwca 2016		

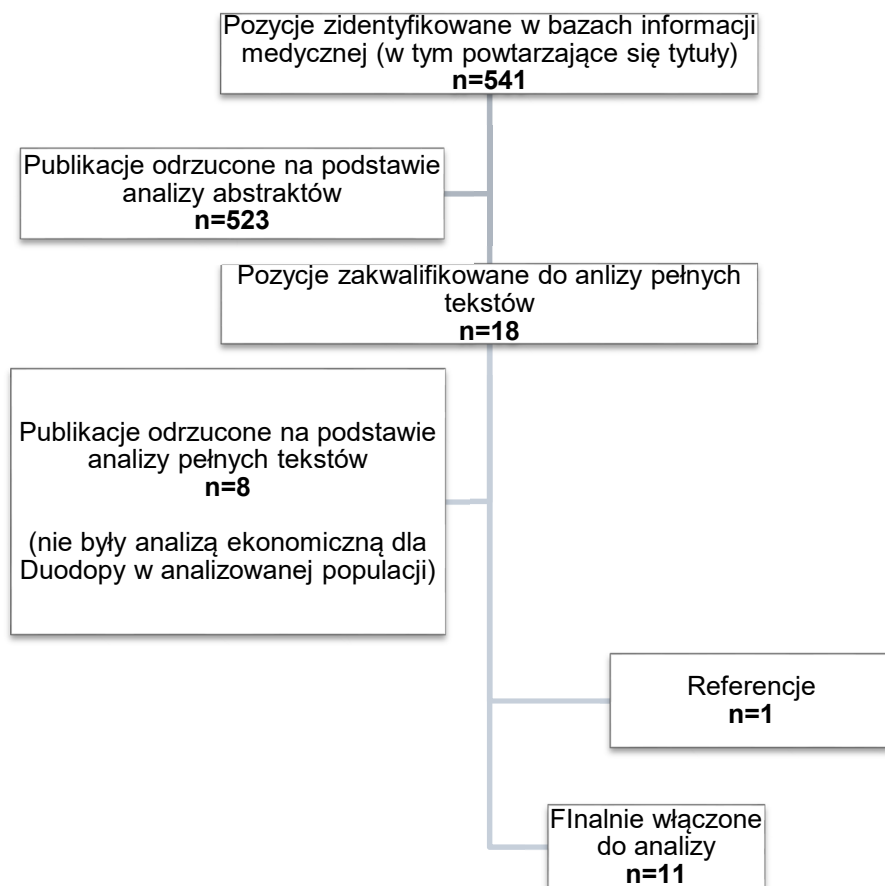
Tabela 135.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie NHS Evidence

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	duodopa OR levodopa OR carbidopa	986
#2	duodopa OR levodopa OR carbidopa zawężenie do "Health Technology Assessment" w filtrze "Type of information"	21
Data ostatniego przeszukania: 3 czerwca 2016		

W wyniku przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono łącznie 549 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie przeprowadzono również przeszukiwanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezionych we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 18 pozycji (po uwzględnieniu prac odnalezionych w oparciu o cytowane źródła).

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania publikacji pozwoliła na odnalezienie 5 analiz, w których oceniono opłacalność Duodopy u chorych z zaawansowaną PD. Dokładny sposób przeprowadzonej selekcji odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono na Rysunek 3.

Rysunek 3.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne



B.1.2. Użyteczności

W celu zidentyfikowania użyteczności stanów zdrowia dla rozważanego problemu zdrowotnego przeszukano w sposób systematyczny następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez PubMed) [125],
- CEA Registry [126].

W strategii wyszukiwania uwzględniono terminy dotyczące rozpatrywanego problemu zdrowotnego oraz terminy pozwalające zawęzić przeszukiwanie do publikacji oceniającej ich jakość życia. Dodatkowo w bazie MEDLINE wyróżniono słowa klucze określające stany zdrowia. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w obu bazach przedstawiono kolejno w poniższych tabelach.

Tabela 136.
Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia dla rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	parkinson's disease OR parkinson disease OR shaking palsy OR "Parkinson Disease"[Mesh]	85 352

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#2	off AND (state OR period)	31 191
#3	motor AND (fluctuation OR complication)	3 056
#4	dyskinesia OR dystonia	84 601
#5	Hoehn AND (Yahr's OR Yahr)	1 999
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	191 766
#7	QALY OR QUALY OR QLY	12 331
#8	hrqol OR qol OR quality-of-life OR quality of life OR quality adjusted life years	273 270
#9	health AND gain OR disutility	39 441
#10	(state OR health) AND (utility OR utilities)	42 578
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	345 122
#12	EQ-5D OR "EQ 5D" EQ5D OR euroqol	3 079
#13	time trade off OR TTO	3 957
#14	HUI OR health utility index	18 490
#15	standard gamble	1 206
#16	(analog OR visual) AND scale OR VAS	75 198
#17	SF-6D OR "SF 6D" OR SF6D	546
#18	15D OR "15 D"	3 991
#19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	103 756
#20	#11 AND #19	14 294
#21	#6 AND #20	663
Data przeszukania: 6 czerwca 2016		

Tabela 137.
Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia dla rozważanego problemu zdrowotnego w bazie CEAR

Baza	Zapytanie/słowo klucz	Wynik	Data przeszukania
CEA Registry	Parkinson	30	6 czerwca 2016

W wyniku przeszukania baz medycznych w celu odnalezienia opracowań dotyczących użyteczności stanów zdrowia badanej populacji odnaleziono 693 publikacje (w tym powtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie przeprowadzono również przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezionych we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 18 pozycji (po uwzględnieniu prac odnalezionych w oparciu o cytowane źródła).

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania publikacji pozwoliła na odnalezienie 5 analiz, w których oceniono opłacalność Duodopy u chorych z

zaawansowaną PD. Dokładny sposób przeprowadzonej selekcji odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono na Rysunek 4.

Rysunek 4.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia

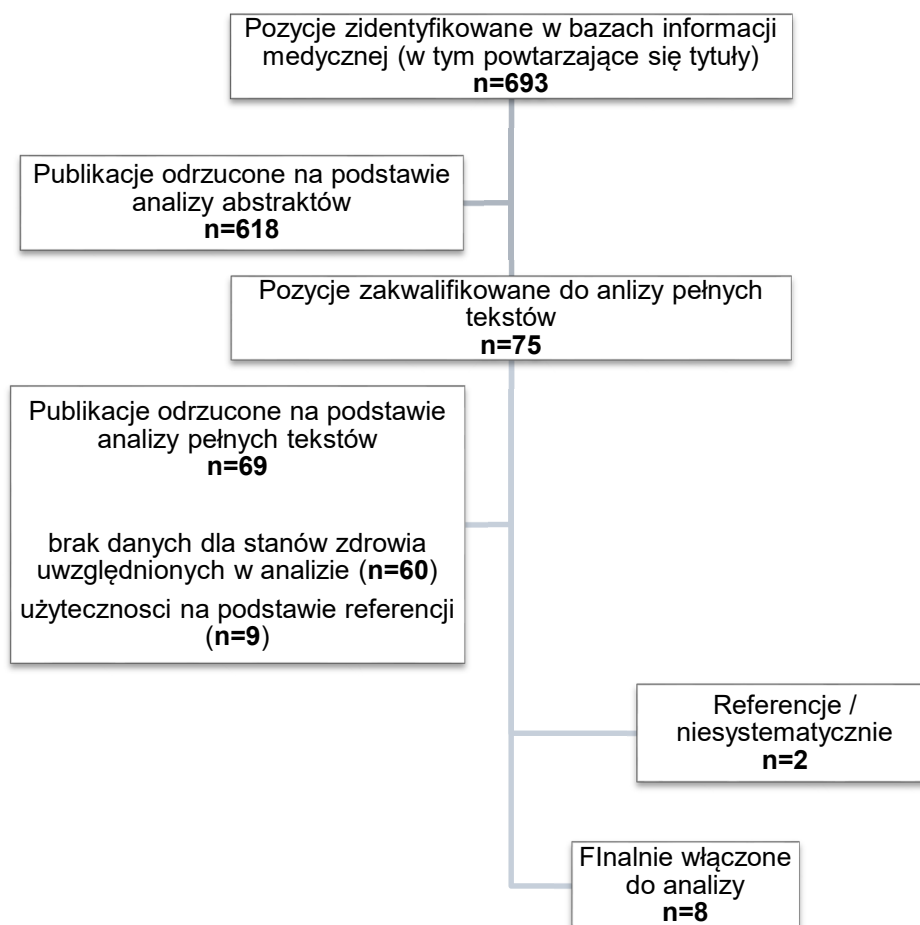


Tabela 138.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia włączonych do analizy ekonomicznej

Badanie	Charakterystyka	Zastosowanie w obliczeniach
Shearer 2012 [134]	Badana grupa: 162 pacjentów z nowo zdiagnozowaną idiopatyczną PD biorący udział w badaniu epidemiologicznym PINE (<i>Parkinsonism incidence in northeast Scotland</i>)	
	Cel badania: wyznaczenie użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z nowo zdiagnozowaną idiopatyczną PD oraz wyznaczenie czynników mających wpływ na jakość życia	-
	Kraj: Szkocja	
	Kwestionariusz / metoda pomiaru: EQ-5D	
Siderowf 2002 [135]	Badana grupa: 100 pacjentów z chorobą Parkinsona	
	Cel badania: zbadanie jakości życia dla pacjentów z PD za pomocą pośrednich metod pomiaru preferencji oraz odniesienie otrzymanych wyników do oceny klinicznej choroby oraz względem pomiarów jakości życia uzyskanych innymi metodami.	-

Badanie	Charakterystyka	Zastosowanie w obliczeniach
	Kraj: USA	
	Kwestionariusz / metoda pomiaru: EQ-5D, HUI, PDQ-39, inne	
	Badana grupa: 63 pacjentów z PD, pełne wyniki otrzymano od 58 osób	
Palmer 2000 [90]	Cel badania: ocena preferencji użyteczności dla stanów zdrowia określonych m.in. stopniem nasilenia zaburzeń motorycznych	Analiza podstawowa
	Kraj: USA	
	Kwestionariusz / metoda pomiaru: SG, VAS	
	Badana grupa: 124 pacjentów z PD	
Schrag 2000 [136]	Cel badania: ocena użyteczności stanów zdrowia pacjentów PD w różnych stopniach zaawansowania choroby w porównaniu z populacją ogólną	-
	Kraj: Wielka Brytania	
	Kwestionariusz / metoda pomiaru: EQ-5D, SF-36, PDQ-39	
Lowin 2011 [87]	Badana grupa: pacjenci z badania DAPHNE	Analiza podstawowa
	Cel badania: Analiza ekonomiczna w ramach której wyznaczono użyteczności stanów zdrowia na podstawie danych od pacjentów z badania DAPHNE	
	Kraj: Wielka Brytania	
	Kwestionariusz / metoda pomiaru: EQ-5D	
Shimbo 2001 [137]	Badana grupa: 1200 osób w badaniu ankietowym, uzyskano pełne odpowiedzi od 470 z nich	-
	Cel badania: Analiza ekonomiczna; użyteczności przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego wśród osób należących do stowarzyszenia chorych z PD	
	Kraj: Japonia	
	Kwestionariusz / metoda pomiaru: TTO	
Bach 2012 [138]	Badana grupa: pacjenci z PD; dane uzyskane na podstawie badania ankietowego wśród lekarzy neurologów	-
	Cel badania: analiza kosztów leczenia PD oraz analiza jakości życia	
	Kraj: Niemcy	
	Kwestionariusz / metoda pomiaru: EQ-5D	
Tamas 2014 [139]	Badana grupa: pacjenci z PD leczeni w jednym szpitalu w ciągu 12 miesięcy	-
	Cel badania: analiza kosztów leczenia oraz jakości życia wraz z uwzględnieniem czynników determinujących	
	Kraj: Węgry	
	Kwestionariusz / metoda pomiaru: EQ-5D	

B.1.3. Polskie źródła danych

Na potrzeby analizy ekonomicznej dokonano przeszukania bazy Medline oraz zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) pod kątem zidentyfikowania polskich źródeł danych, które mogłyby zostać wykorzystane do określenia wartości parametrów w niniejszej analizie.

Zastosowane strategie przeszukania przedstawiono w poniższych tabelach. Nie zidentyfikowano publikacji ani badań, których wyniki byłyby możliwe do zaimplementowania w ramach prowadzonych obliczeń, w szczególności nie odnaleziono badań raportujących zużycie zasobów bądź kosztów leczenia.

Tabela 139.
Strategia wyszukiwania polskich źródeł danych w bazie MEDLINE na potrzeby analizy ekonomicznej

Lp.	Zapytanie	Wynik
#5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	84
#4	cost OR costs OR economic OR economic* OR pharmacoeconomics	1016 841
#3	epidemiol* OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	3 159 609
#2	poland OR polish	292 450
#1	parkinson's disease OR parkinson disease OR shaking palsy OR "Parkinson Disease"[Mesh]	85 328
Data ostatniego przeszukania: 1 czerwiec 2016 r.		

Tabela 140.
Strategia wyszukiwania polskich źródeł danych w bazie GBL na potrzeby analizy ekonomicznej

Lp.	Zapytanie	Wynik
#5	CHOROBA PARKINSONA - EKONOMIKA	2
#4	CHOROBA PARKINSONA - EPIDEMIOLOGIA	17
#3	CHOROBA PARKINSONA - FARMAKOTERAPIA	277
#2	CHOROBA PARKINSONA - LECZENIE	209
#1	LEWODOPA - EKONOMIKA	1
Data ostatniego przeszukania: 1 czerwiec 2016 r.		

B.1.4. Badania kosztowe

Ze względu na brak polskich danych, w celu określenia kosztów leczenia zaawansowanej PD oraz kosztów leczenia pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia przeanalizowano dane z zagranicznych badań kosztowych zidentyfikowanych w ramach przeglądu Rodriguez-Blazquez 2015 [140]. Publikacja ta została odnaleziona w ramach przeszukania opisanego w rozdziale B.1.1 (analizy ekonomiczne). Dodatkowo przeanalizowano odnalezione analizy ekonomiczne pod kątem wykorzystanych źródeł danych dla parametrów kosztowych.

W poniższej tabeli przedstawiono krótką charakterystykę odnalezionego przeglądu.

Tabela 141.
Charakterystyka przeglądu Rodriguez-Blazquez 2015

Charakterystyka badania	
Cel badania	Celem opracowania było przeprowadzenie przeglądu literatury w celu odnalezienia badań ekonomicznych i kosztowych, które pozwoliłyby na określenie kosztów związanych z leczeniem PD oraz zidentyfikowania czynników będących głównymi determinantami dla nich
Metodyka	<p>Bazy / źródła danych: PubMed, SCOPUS, Web of Science,</p> <p>Słowa kluczowe: uwzględniające jednostkę chorobową oraz typ badań (analizy ekonomiczne, prace kosztowe),</p> <p>Kryteria włączenia / wykluczenia: opublikowane w języku angielskim/hispańskim; wykluczono inne przeglądy, publikacje opublikowane w formie abstraktów / listów / materiałów konferencyjnych / protokoły badań / publikacje książkowe / prace raportujące wyniki wyłącznie w zakresie QALY</p> <p>Data ostatniego przeszukania: luty 2015</p> <p>Charakter przeszukania: nie-systematyczne, pomimo analizowano również referencje odnalezionych prac</p>
Wyniki wyszukiwania	<p>Liczba wstępnie zidentyfikowanych publikacji: 501</p> <p>Liczba publikacji przeanalizowanych na poziomie pełnych tekstów: 100</p> <p>Liczba publikacji finalnie włączanych do przeglądu: 70</p>

Na podstawie przeglądu Rodriguez-Blazquez 2015 zidentyfikowano badanie kosztowe Findley 2011 [56], na podstawie którego określono zużycie zasobów przez pacjentów w różnych stanach zdrowia. Badanie to posłużyło również do określenia kosztów stanów zdrowia m.in. w analizę ekonomiczną dla apomorfiny ocenionej przez AOTMiT w roku 2014 [92, 93].

B.2. Parametry modelu

W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie. Ze względu na znaczną ilość parametrów pominięto dotyczące skuteczności Duodopy w pierwszych 12 miesiącach leczenia. Te znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'OO4 source data'.

Tabela 142.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Naturalna progresja choroby						
HY1 -> HY2	0,120	0,00004	Beta	[0,108; 0,132]	0,175 / 0,188	Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HY1 do HY2
HY2 -> HY3	0,064	0,00001	Beta	[0,058; 0,071]	0,075 / 0,040	Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HY2 do HY3
HY3 -> HY4	0,092	0,00002	Beta	[0,083; 0,101]	0,085 / 0,159	Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HY3 do HY4
HY4 -> HY5	0,146	0,00005	Beta	[0,132; 0,161]	0,055 / 0,148	Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HY4 do HY5
OFF0 -> OFFI	0,379	0,00037	Beta	[0,341; 0,417]	-	Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu OFF0 do OFFI
OFFI -> OFFII	0,126	0,00004	Beta	[0,113; 0,138]	-	Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu OFFI do OFFII
OFFII -> OFFIII	0,077	0,00002	Beta	[0,069; 0,085]	-	Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu OFFII do OFFIII
OFFIII -> OFFIV	0,047	0,00001	Beta	[0,043; 0,052]	-	Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu OFFIII do OFFIV
Zwiększona śmiertelność ze względu na chorobę Parkinsona						
HY1	1,18	0,0602	Lognormalny	[1,062; 1,298]	1,00	RR dla śmiertelności dla stanu HY1
HY2	1,18	0,0602	Lognormalny	[1,062; 1,298]	2,03	RR dla śmiertelności dla stanu HY2
HY3	1,18	0,0602	Lognormalny	[1,062; 1,298]	2,16	RR dla śmiertelności dla stanu HY3
HY4	2,37	0,1209	Lognormalny	[2,133; 2,607]	4,99	RR dla śmiertelności dla stanu HY4
HY5	3,34	0,1704	Lognormalny	[3,006; 3,674]	4,99	RR dla śmiertelności dla stanu HY5

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Parametry określające wolniejszą progresję choroby u leczonych Duodopą						
HY stage transition probabilities	1,00	0,051	Lognormalny	[0,9; 1,1]	0,5	RR dla prawdopodobieństw przejść HY dla Duodopy
off state transition probabilities	0,500	0,026	Lognormalny	[0,45; 0,55]	-	RR dla prawdopodobieństw przejść off dla Duodopy
Przerywanie leczenia						
Initial (0-6mo, trial)	0,128	-	Beta	-	0,084	Odsetek pacjentów przerywających terapię w 1 cyklu (0-6 miesiąc terapii)
Initial (6-12mo, trial)	0,017	-	Beta	-	0,084	Odsetek pacjentów przerywających terapię w 2 cyklu (0-6 miesiąc terapii)
Subsequent (post trial)	0,017	0,001	Beta	-	0,017	Odsetek pacjentów przerywających terapię od 3 cyklu (po roku terapii)
Użyteczności stanów zdrowia						
HY1 – off 0	0,850	0,043	Normalny	[0,765; 0,935]	0,850	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off 0
HY1 – off I	0,780	0,040	Normalny	[0,702; 0,858]	0,780	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off I
HY1 – off II	0,740	0,038	Normalny	[0,666; 0,814]	0,740	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off II
HY1 – off III	0,680	0,035	Normalny	[0,612; 0,748]	0,680	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off III
HY1 – off IV	0,510	0,026	Normalny	[0,459; 0,561]	0,510	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off IV
HY2 – off 0	0,780	0,040	Normalny	[0,702; 0,858]	0,780	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off 0
HY2 – off I	0,720	0,037	Normalny	[0,648; 0,792]	0,720	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off I
HY2 – off II	0,720	0,037	Normalny	[0,648; 0,792]	0,720	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off II
HY2 – off III	0,660	0,034	Normalny	[0,594; 0,726]	0,660	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off III
HY2 – off IV	0,490	0,025	Normalny	[0,441; 0,539]	0,490	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off IV
HY3 – off 0	0,643	0,033	Normalny	[0,579; 0,707]	0,643	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off 0
HY3 – off I	0,643	0,033	Normalny	[0,579; 0,707]	0,643	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off I
HY3 – off II	0,555	0,028	Normalny	[0,500; 0,611]	0,555	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off II
HY3 – off III	0,467	0,024	Normalny	[0,420; 0,514]	0,467	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off III

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
HY3 – off IV	0,379	0,019	Normalny	[0,341; 0,417]	0,379	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off IV
HY4 – off 0	0,387	0,020	Normalny	[0,348; 0,426]	0,387	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off 0
HY4 – off I	0,387	0,020	Normalny	[0,348; 0,426]	0,387	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off I
HY4 – off II	0,299	0,015	Normalny	[0,269; 0,329]	0,299	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off II
HY4 – off III	0,211	0,011	Normalny	[0,190; 0,232]	0,211	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off III
HY4 – off IV	0,123	0,006	Normalny	[0,111; 0,135]	0,123	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off IV
HY5 – off 0	0,131	0,007	Normalny	[0,118; 0,144]	0,131	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off 0
HY5 – off I	0,131	0,007	Normalny	[0,118; 0,144]	0,131	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off I
HY5 – off II	0,043	0,002	Normalny	[0,039; 0,047]	0,043	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off II
HY5 – off III	-0,045	0,002	Normalny	[-0,050; -0,041]	0,000	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off III
HY5 – off IV	-0,133	0,007	Normalny	[-0,146; -0,120]	0,000	Użyteczność stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off IV
Koszty stanów zdrowia (zł) – perspektywa NFZ / NFZ + pacjent (dwie równoważne opcje: Aestimo 2012 / Findley 2011)						
HY1 – off 0	██████	██	██	██████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off 0
HY1 – off I	██████	██	██	██████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off I
HY1 – off II	██████	██	██	██████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off II
HY1 – off III	██████	██	██	██████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off III
HY1 – off IV	██████	██	██	██████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off IV
HY2 – off 0	██████	██	██	██████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off 0
HY2 – off I	██████	██	██	██████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off I

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
HY2 – off II	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off II
HY2 – off III	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off III
HY2 – off IV	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off IV
HY3 – off 0	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off 0
HY3 – off I	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off I
HY3 – off II	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off II
HY3 – off III	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off III
HY3 – off IV	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off IV
HY4 – off 0	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off 0
HY4 – off I	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off I
HY4 – off II	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off II
HY4 – off III	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off III
HY4 – off IV	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off IV
HY5 – off 0	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off 0
HY5 – off I	████████	███	███	████████	-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off I

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
HY5 – off II					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off II
HY5 – off III					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off III
HY5 – off IV					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off IV
Koszty stanów zdrowia (zł) – perspektywa społeczna 9 dwie równoważne opcje: Aestimo 2012 / Findley 2011)						
HY1 – off 0					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off 0
HY1 – off I					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off I
HY1 – off II					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off II
HY1 – off III					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off III
HY1 – off IV					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 1 – off IV
HY2 – off 0					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off 0
HY2 – off I					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off I
HY2 – off II					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off II
HY2 – off III					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off III
HY2 – off IV					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 2 – off IV
HY3 – off 0					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off 0
HY3 – off I					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off I

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
HY3 – off II					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off II
HY3 – off III					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off III
HY3 – off IV					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 3 – off IV
HY4 – off 0					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off 0
HY4 – off I					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off I
HY4 – off II					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off II
HY4 – off III					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off III
HY4 – off IV					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 4 – off IV
HY5 – off 0					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off 0
HY5 – off I					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off I
HY5 – off II					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off II
HY5 – off III					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off III
HY5 – off IV					-	Koszt stanu zdrowia dla stanu HY 5 – off IV
Dawkowanie Duodopy						
N cassettes = 1	0,927	0,0255	Lognormalny	[0,9; 0,8]	0,89 / 1,00	Odsetek pacjentów przyjmujący 1 kasetę Duodopy
N cassettes = 2	0,073	0,0255	Lognormalny	[0,1; 0,2]	0,11 / 0,00	Odsetek pacjentów przyjmujący 2 kasety Duodopy
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych						

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Replace/reposition tube with surgery - C1 (0-6 months)	█		█	█	-	Odsetek pacjentów potrzebujących wymiany / relokacji urządzenia (z operacją) w cyklu 1 (0-6 miesiąc)
Replace/reposition tube without surgery - C1 (0-6 months)	█		█	█	-	Odsetek pacjentów potrzebujących wymiany / relokacji urządzenia (bez operacji) w cyklu 1 (0-6 miesiąc)
Replace/reposition tube with surgery - C2 (6-12 months)	█		█	█	-	Odsetek pacjentów potrzebujących wymiany / relokacji urządzenia (z operacją) w cyklu 2 (6-12 miesiąc)
Replace/reposition tube without surgery - C2 (6-12 months)	█		█	█	-	Odsetek pacjentów potrzebujących wymiany / relokacji urządzenia (bez operacji) w cyklu 2 (6-12 miesiąc)
Replace/reposition tube with surgery - C3+ (12 months+)	█		█	█	-	Odsetek pacjentów potrzebujących wymiany / relokacji urządzenia (z operacją) od cyklu 3 (po 1 roku)
Replace/reposition tube without surgery - C3+ (12 months+)	█		█	█	-	Odsetek pacjentów potrzebujących wymiany / relokacji urządzenia (bez operacji) od cyklu 3 (po 1 roku)
Koszty działań niepożądanych (zł)						
Replace/reposition tube with surgery	572	29,1837	Gamma	[514,6; 629,2]	-	Koszt wymiany / relokacji urządzenia (z operacją)
Replace/reposition tube without surgery	104	5,3061	Gamma	[93,6; 114,4]	-	Koszt wymiany / relokacji urządzenia (bez relokacji)
Koszt leków (zł)						
█	█	█	█	█		█
█	█	█	█	█	█	█
Mean annual cost orals on DUO – NHS	879,83	22,4447	Gamma	[395,42; 483,91]	836,82	Średni roczny koszt leków wspomagających w terapii Duodopą – perspektywa NFZ
Mean annual cost orals on DUO – NHS + Patient / Societal	1 004,99	25,6375	Gamma	[452,25; 552,74]	953,78	Średni roczny koszt leków wspomagających w terapii Duodopą – perspektywa NFZ + pacjent / społeczna
SoC cost per patient on orals only – NHS	2 014,46	51,3892	Gamma	[906,50; 1107,95]	1 676,45	Średni roczny koszt leków w terapii BSC – perspektywa NFZ
SoC cost per patient on orals only – NHS + Patient / Societal	2 431,57	62,0281	Gamma	[1094,18; 1337,33]	2 029,83	Średni roczny koszt leków w terapii BSC – perspektywa NFZ + pacjent / społeczna
Pozostałe koszty (zł)						
NG tube insertion (1 day hospital)	575,65	29,3696	Gamma	[518,08; 633,21]	-	

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
PEG tube insertion (1 day hospital)	1 872,00	95,5102	Gamma	[1684,80; 2059,20]	-	Koszt endoskopowego wytworzenia przetoki żołądkowej (PEG)
Titration and monitoring (5 days)	8 320,00	424,4898	Gamma	[7488,00; 9152,00]	-	Koszt fazy dostosowania dawki
Per year follow-up consultant – Duodopa	2 215,57	113,0392	Gamma	[1994,01; 2437,13]	-	Koszt monitorowania terapii dla Duodopy
Per visit follow-up consultant – BSC	250,4	12,7755	Gamma	[255,36; 275,44]	0	Koszt monitorowania terapii dla BSC
Discontinuation costs – Duodopa	572	29,1837	Gamma	[514,80; 629,20]	-	Koszt przerwania terapii Duodopą
Pozostałe parametry						
Discount rate (cost)	5,0%	-	-	-	0% / 5% / 5%	Roczna stopa dyskonta dla kosztów
Discount rate (outcomes)	3,5%	-	-	-	0% / 5% / 0%	Roczna stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych
Time horizon	20 years	-	-	-	10 years	Długość horyzontu czasowego w latach
Starting age of model cohort	65,33	-	-	-	64,47	Wiek początkowy w modelu
Percentage of male	57,33%	-	-	-	64,79%	Odsetek mężczyzn w modelu

B.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 143.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki ^a	Stopa dyskontowa
Kamusheva 2013 [114]	Pacjenci z zaawansowaną PD	Duodopa, BSC	CEA, modelowanie na podstawie wyników badania klinicznego	1 rok, -	Bułgaria, płatnik publiczny	ICER (koszt miesięczny/UPDRS): 158,63 BGN	bd
Kristiansen 2009 [115]	Pacjenci z zaawansowaną PD	Duodopa, BSC	CUA, Drzewo decyzyjne	2 lata, -	Szwecja, płatnik publiczny	QALY Duodopa: 1,48 BSC: 1,42	3,0%
Lowin 2011 [87]	Pacjenci z zaawansowaną PD (H&Y ≥ 3, czas off > 50%)	Duodopa BSC	CUA, Model Markowa	Dożywotni, 6 miesięcy	Wielka Brytania, płatnik publiczny + koszty społeczne	QALY Duodopa: 1,88 BSC: 0,78 ICUR (£/QALY) 36 024	3,5%
Walter 2014 [113]	Pacjenci z zaawansowaną PD (H&Y ≥ 3, czas off > 50%)	Duodopa BSC Apomorfina DBS	CUA, Model Markowa	Dożywotni, 6 miesięcy	Wielka Brytania / Niemcy, płatnik publiczny	Wielka Brytania QALY Duodopa: 3,06 BSC: 2,62 ICUR (£/QALY) 120 950	3,5%,
						Niemcy QALY Duodopa: 3,18 BSC: 2,73 ICUR (£/QALY) 188 872	3,0%
Willis 2010 [116]	Pacjenci z zaawansowaną PD	Duodopa BSC	CUA, Model Markowa	Brak danych, 6 miesięcy	Szwecja, perspektywa społeczna	QALY Duodopa: 1,30 BSC: 0,68 ICUR (SEK/QALY) 421 761	3,0%

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki ^a	Stopa dyskontowa
AWMSG 2007 [120]	Pacjenci z zaawansowaną PD	Duodopa BSC	CUA, bd	5 lat, 1 rok	Walia, płatnik publiczny	QALY Duodopa vs BSC: 0,877 ICUR (£/QALY) 84 198	3,5%
PBAC 2008-2010 [117–119]	Pacjenci z zaawansowaną PD	Duodopa BSC / DBS	CUA, bd	bd	Kanada, perspektywa społeczna	ICUR (\$/QALY) 15 000 – 105 000	bd
SMC 2015 [122]	Pacjenci z zaawansowaną PD	Duodopa BSC	CUA, Model Markowa	20 lat, brak danych	Szkocja, brak danych	QALY Duodopa vs BSC: 1,26 ICUR (£/QALY) 46 060 (z RSS)	bd
SMC 2006 [121]	Pacjenci z zaawansowaną PD	Duodopa BSC	CUA, Model Markowa	5 lat, 1 rok	Szkocja, brak danych	QALY Duodopa: 1,1 BSC: 0,20 ICUR (£/QALY) 76 000	bd

a) dla uproszczenia zapisu przedstawiono wyłącznie wyniki dla Duodopy i BSC