



IGNORANTIA NOCET

Dacepton[®] (apomorfina)
w postaci ciągłych wlewów podskórnych w leczeniu
osób z chorobą Parkinsona, u których występują
fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania
doustnych leków przeciwparkinsonowych

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Ewopharma AG Sp. z o.o. oraz EVER Neuro Pharma GmbH

Warszawa, 5 października 2017 r.

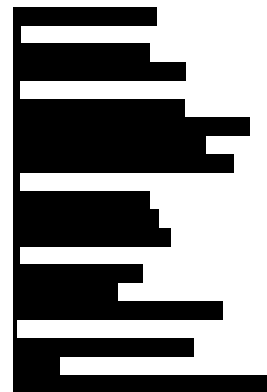
Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl



5 października 2017 r. analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4351.36.2017.JW.3 z dnia 18 września 2017 r. Pierwotnie analiza została ukończona 25 kwietnia 2017 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Koncepcja analizy; ✦ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Modelowanie; ✦ Wnioski i dyskusja; ✦ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ✦ Analiza wrażliwości; ✦ Opracowanie wyników; ✦ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ✦ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Ewopharma AG Sp. z o.o. oraz EVER Neuro Pharma GmbH., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	8
1. Uzasadnienie wykonania analizy ekonomicznej ukierunkowanej na uzasadnienie ceny	12
2. Analiza uzasadnienia ceny	12
2.1. Cel i zakres analizy uzasadnienia ceny	12
2.2. Istotność stanu klinicznego	13
2.3. Skuteczność kliniczna	14
2.4. Bezpieczeństwo	15
2.5. Ocena wielkości populacji chorych leczonych apomorfiną.....	16
2.6. Ocena innowacyjności leku	17
2.7. Propozycja ceny leku w Polsce	17
2.8. Ocena kosztu jednostkowej terapii	18
2.9. Propozycje porozumień cenowych	18
2.10. Przedstawienie kosztów badań i rozwoju realizowanych przez Zamawiającego.....	19
2.11. Ocena ryzyka projektu.....	20
2.12. Wnioski	21
3. Cel i zakres analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne.....	22
4. Strategia analityczna.....	23
5. Perspektywa	23

6. Horyzont czasowy	24
7. Ocena wyników zdrowotnych.....	24
7.1. Skuteczność kliniczna	24
7.2. Profil bezpieczeństwa	25
8. Technika analityczna.....	25
9. Modelowanie.....	26
9.1. Struktura modelu.....	26
9.2. Rozkłady początkowe	30
9.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	33
9.4. Jakość życia w modelu.....	36
9.5. Dyskontowanie.....	38
10. Analiza kosztów.....	38
10.1. Kursy walut	39
10.2. Koszt leków.....	40
10.2.1. Dawkowanie leków.....	40
10.2.2. Ceny leków	44
10.3. Inne kategorie kosztowe.....	46
10.3.1. Koszt podania apomorfiny.....	46
10.3.2. Koszt domperidonu	47
10.3.3. Koszt ustalenia dawki progowej apomorfiny	49
10.3.4. Koszt kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania chorych	49

10.3.5. Koszt leczenia działań niepożądanych	51
10.3.6. Koszty ogólne choroby Parkinsona	51
10.4. Całkowity koszt różniący	56
11. Założenia i dane wejściowe	58
12. Wyniki analizy	59
12.1. Analiza kosztów-użyteczności	59
12.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	65
13. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	66
13.1. Analiza wartości skrajnych	66
14. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	83
15. Walidacja modelu	88
15.1. Walidacja wewnętrzna	88
15.2. Walidacja konwergencji	91
15.3. Walidacja zewnętrzna	92
16. Ograniczenia i założenia	93
17. Podsumowanie i wnioski końcowe	94
18. Dyskusja	96
19. Załączniki	97
19.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	97
19.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	97
19.1.2. Strategia wyszukiwania	97

19.1.3. Selekcja badań.....	98
19.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	100
19.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	100
19.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	103
19.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	104
19.2.2. Strategia wyszukiwania	104
19.2.3. Selekcja badań.....	105
19.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	107
19.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	107
19.3. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu .	108
19.4. Uzasadnienie utworzenia wspólnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	109
20. Spis tabel	112
21. Spis rysunków	116
22. Bibliografia.....	118

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIMS	ang. Abnormal Involuntary Movement Scale – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APO	apomorfina
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CH	cena hurtowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
H&Y	skala Hoehn-Yahra do określania stopnia zaawansowania choroby Parkinsona
LY	ang. <i>Life Years</i> – Lata życia
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMSS	ang. <i>Non Motor Symptoms Scale</i> – skala oceny poza ruchowych objawów choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – przeżycie wolne od progresji
PICOS	schemat: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
OTD	Optymalna Terapia Doustna
RS	ang. <i>Rapid Search</i> – przegląd literatury
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPDRS	ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> – skala do określania stopnia zaawansowania choroby Parkinsona
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce apomorfiny (Dacepton®) w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych w przebiegu choroby Parkinsona. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- ✚ chorzy na chorobę Parkinsona, u których utrzymują się obniżające sprawność fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) pomimo stosowania doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona.

Wskazana populacja chorych odznacza się zaawansowanym stadium choroby, co oznacza pogarszającą się odpowiedź na leki i znacznie gorszą jakość życia chorego. Obecnie istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie nowoczesnych terapii. Dotychczas stosowane leczenie u chorych nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Stosowanie apomorfiny ma na celu znaczną poprawę jakości życia chorych, związaną ze skróceniem czasu w stanie *off* oraz poprawą funkcji ruchowych w skali UPDRS-III, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

UZASADNIENIE CENY

Apomorfinę w analizowanym wskazaniu można rozpatrywać w kategoriach leku sierocego, ponieważ jest przeznaczona dla wąskiej grupy chorych (według oszacowań nieprzekraczającej 500 osób), którzy aktualnie nie otrzymują odpowiedniego leczenia. Wnioskowane wskazanie, zgodnie z kryteriami przyjmowanymi w Unii Europejskiej, należałoby zaklasyfikować do grupy chorób rzadkich.

W związku z tym w części pierwszej (głównej) opracowania przedstawiono uzasadnienie ceny produktu Dacepton®, zakładając odpowiednie w tym przypadku podejście do podejmowania decyzji refundacyjnej, jakim jest podejście egalitarne.

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 z dnia 2 kwietnia 2012 r. nie czynią obecnie wyjątków dla technologii lekowych stosowanych w chorobach rzadkich oraz ultra rzadkich i nie zwalniają w tym przypadku z konieczności przedstawienia pełnej analizy ekonomicznej. W związku z tym, aby pozostać w zgodzie z wymogami prawnymi przedstawiono również ocenę opłacalności apomorfiny względem komparatora, spełniającą wymogi formalne. Jej wyniki nie powinny być jednak podstawą do podejmowania decyzji refundacyjnej.

Biorąc pod uwagę fakt, iż apomorfina należałoby traktować jako lek sierocy, można przyjąć, że koszt leczenia apomorfina, kształtuje się na akceptowalnym poziomie.

CEL I ZAKRES ANALIZY EKONOMICZNEJ SPEŁNIAJĄCEJ WYMOGI FORMALNE

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce leku Dacepton® (apomorfina) w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych w przebiegu choroby Parkinsona. Dobór komparatora oparto na przeprowadzonej *Analizie klinicznej*. W analizie brano pod uwagę dorosłych chorych, u których czas trwania choroby wynosi minimum 5 lat.

METODYKA ANALIZY EKONOMICZNEJ SPEŁNIAJĄCEJ WYMOGI FORMALNE

W celu oceny opłacalności stosowania produktu Dacepton® we wskazanej populacji chorych, zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*). Do określenia współczynnika opłacalności stosowania apomorfiny względem optymalnej terapii doustnej (współczynnik ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności) posłużono się wynikami wykonanego *de novo* modelu Markowa. W modelu wprowadzono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne. Wyznaczono wartości dla następujących kategorii kosztowych, różniących oceniane technologie medyczne: koszty leków, koszty podania leków, koszty domperidonu, koszty ustalenia dawki progowej apomorfiny, koszty monitorowania chorych, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty ogólne choroby Parkinsona związane ze stanem zdrowia chorych. Całkowity koszt różniący oceniane technologie medyczne policzono jako sumę kosztów wymienionych

kategorii. W celu określenia efektów zdrowotnych zastosowania apomorfiny (APO) względem Optymalnej Terapii Doustnej (OTD) posłużono się wynikami badań *Martinez-Martin 2011* oraz *Di Rosa 2003 (Morgante 2004)*. Wszystkie powyższe badania odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego w *Analizie klinicznej*.

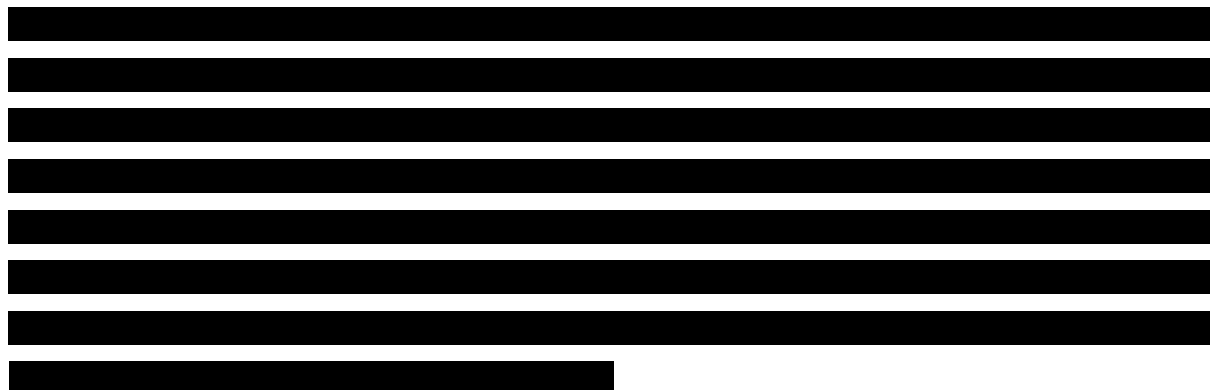
Do oceny kosztów oraz efektów zdrowotnych przyjęto dożywotni horyzont czasowy oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta) i perspektywę płatnika publicznego. W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ SPEŁNIAJĄCEJ WYMOGI FORMALNE

[Redacted content]

WNIOSKI Z ANALIZY EKONOMICZNEJ SPEŁNIAJĄCEJ WYMOGI FORMALNE

[Redacted content]



Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych podkreśla (w rekomendacjach dotyczących oceny stosowania leków sierocych), iż obecnie wzrasta przekonanie, że ocena ekonomiczna leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultra rzadkich jest trudna i powinna stanowić tylko jeden z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględniać wybory i preferencje społeczeństwa.

1. Uzasadnienie wykonania analizy ekonomicznej ukierunkowanej na uzasadnienie ceny

Wskazanie do stosowania apomorfiny uznać należy za ultra rzadkie. W związku z tym w głównej części dokumentu przedstawiono uzasadnienie ceny produktu Dacepton®, zakładając podejście egalitarne do podejmowania decyzji refundacyjnej. Takie podejście ma na celu uniknięcie konkurencji leków sierocych z lekami stosowanymi w chorobach powszechnie występujących. Konkurencja taka często bywa niesprawiedliwa, gdyż producent leku przeznaczonego do terapii chorób „powszechnych” inwestując w badania i rozwój korzysta z efektu skali. W związku z tym ma on szansę na szybszą realizację zysku i zwrot poniesionych nakładów, podczas gdy producent leku sierociego nie ma takiej możliwości. Dlatego też skłonność do akceptowania wyższego poziomu cen leków sierocych powinna być większa niż w przypadku leków przeznaczonych do terapii chorób „powszechnych”.

2. Analiza uzasadnienia ceny

2.1. Cel i zakres analizy uzasadnienia ceny

Analiza została przeprowadzona w celu oceny zasadności finansowania w Polsce apomorfiny (nazwa handlowa Dacepton®) w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych w przebiegu choroby Parkinsona. W analizie brano pod uwagę dorosłych chorych, u których czas trwania choroby wynosi minimum 5 lat.

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Dacepton®* [7], apomorfina jest wskazana w leczeniu chorych ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (stany *on-off*), które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy. Zgodnie z powyższym, w *Analizie wpływu na budżet* [20] wyznaczono liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia apomorfina. Maksymalna wielkość populacji nie przekroczyła 500 osób. Według kryteriów Unii Europejskiej, w przypadku chorób, których częstość występowania nie przekracza 5 przypadków na 10 000 osób w populacji, mówić można o chorobach rzadkich [12]. Ponadto zauważyć należy, że jeżeli choroba dotyka nie więcej niż 750 osób w polskiej populacji, to jest to choroba ultra rzadka [24]. Analizowane

wskazanie spełnia wskazane kryteria. W związku z tym należy je uznać nie tylko za rzadkie, ale również za ultra rzadkie.

Ponieważ wskazanie do stosowania apomorfiny należy do kategorii chorób ultra rzadkich, uzasadnionym wydaje się być podejmowanie decyzji refundacyjnych wobec tej technologii w podejściu egalitarnym. Stosowanie podejścia utylitarnego jest zasadne w przypadku leków stosowanych w chorobach powszechnych. Ocena ekonomiczna leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultra rzadkich jest trudna i powinna stanowić tylko jeden z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględniać wybory i preferencje społeczeństwa. Wyznaczone w analizie ekonomicznej wartości współczynników inkrementalnych kosztów efektywności lub kosztów użyteczności dla leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultra rzadkich nie dostarczają w tym przypadku informacji pozwalających jednoznacznie podjąć decyzję dotyczącą finansowania danej technologii lekowej. Od technologii medycznych stosowanych w chorobach rzadkich i ultra rzadkich nie należy bowiem oczekiwać, że wartości współczynników kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności będą kształtować się poniżej granicy opłacalności powszechnie przyjmowanej i akceptowanej dla leków niemających takiego statusu.

2.2. Istotność stanu klinicznego

W *Analizie klinicznej* [22] jako komparator dla apomorfiny (APO) określono następującą technologię medyczną:

- Optymalną Terapię Doustną (OTD).

Odnosząc się do przeglądu systematycznego i odnalezionych badań, możliwe było porównanie apomorfiny z OTD pod względem skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy oceniono według zaleceń GRADE (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [15].

W opracowaniu *Szczeklik 2011* [18] w rozdziale dotyczących przebiegu choroby wskazano, iż u 80-90% nieleczonych chorych z chorobą Parkinsona po 15 latach dochodzi do znacznej niepełnosprawności lub śmierci. Na podstawie przyjętego w niniejszej analizie modelowanie

można zauważyć, iż podobny odsetek chorych w ramieniu OTD (czyli chorych leczonych nieskutecznie) znajduje się w stanach opisujących znaczną niepełnosprawność lub śmierć, co jest zgodne danymi zawartymi w literaturze. Ponadto we wskazanej literaturze podano, iż leczenie wydłuża okres sprawności o 7-10 lat.

2.3. Skuteczność kliniczna

Skuteczność apomorfiny w porównaniu z OTD została oceniona na podstawie nierandomizowanych badań włączonych do *Analizy klinicznej* [22]: *Martinez-Martin 2011* [26] oraz *Di Rosa 2003* [10] wraz z kontynuacją *Morgante 2004* [27] w oparciu o analizę następujących punktów końcowych¹:

- ⊕ dyskinezy i fluktuacje motoryczne;
- ⊕ ocena stanów *on* i *off*;
- ⊕ zaawansowanie kliniczne i przebieg choroby;
- ⊕ ocena funkcji neuropsychiatrycznych i poznawczych;
- ⊕ dawka lewodopy.

Jakość danych z badań *Martinez-Martin 2011* oraz *Di Rosa 2003* wraz z kontynuacją *Morgante 2004* oceniono jako niską, ponieważ badania te są nierandomizowane z grupą kontrolną, jednak z wystarczająco długim okresem obserwacji oraz bez poważnych ograniczeń do metodyki.

Waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna. Natomiast waga oceny funkcji neuropsychiatrycznych i poznawczych oraz dawka lewodopy została określona jako wysoka, ponieważ punkty te nie są bezpośrednio związane z przedmiotem analizy.

We włączonych badaniach:

¹ Dokładny opis punktów końcowych i sposobów ich pomiaru oraz opisy skali znajdują się w *Analizie klinicznej* [21]. W badaniach tych brano pod uwagę dorosłych chorych, u których czas trwania choroby wynosi minimum 5 lat, a więc populację zgodną z uwzględnianą w niniejszej analizie.

- ✦ udowodniono większą skuteczność APO w redukcji ruchów mimowolnych ocenianych w skali AIMS (ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale* – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych) w czasie 12 oraz 24 miesięcy (badanie *Di Rosa 2003* i kontynuacja *Morgante 2004*);
- ✦ stwierdzono znacznie większe zmniejszenie czasu trwania stanów *off* w czasie 12 i 24 miesięcy po zastosowaniu APO względem tego czasu w grupie otrzymującej OTD (badanie *Di Rosa 2003* i kontynuacja *Morgante 2004*);
- ✦ przewagę APO nad OTD odnotowano w przypadku wyniku w skali UPDRS IV w czasie 12,5 miesiąca (badanie *Martinez-Martin 2011*);
- ✦ w przypadku oceny w skali NMSS (ang. *Non Motor Symptoms Scale* – skala oceny poza ruchowych objawów choroby) nie stwierdzono różnic w stosowaniu APO i OTD;
- ✦ odnotowano, że APO skutecznie zmniejsza nasilenie depresji (skala oceny depresji Becka) w czasie 12 oraz 24 miesięcy (badanie *Di Rosa 2003*);
- ✦ odnośnie oceny sprawności psychicznej i testu oceny mentalności nie odnotowano różnic w stosowaniu APO i OTD;
- ✦ stosowanie APO pozwala na zredukowanie dawki przyjmowanej lewodopy w czasie 12,5 miesiąca. W porównaniu z grupą otrzymującą OTD różnica jest statystycznie istotna (badanie *Martinez-Martin 2011*).

2.4. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stosowania APO w porównaniu z OTD zostało ocenione na podstawie nierandomizowanego badania *Di Rosa 2003* [10] wraz z kontynuacją *Morgante 2004* [27].

Analiza włączonych badań wykazała, iż APO istotnie zwiększa częstość występowania małych swędzących guzków w miejscu wkłucia w czasie 12 miesięcy.

2.5. Ocena wielkości populacji chorych leczonych apomorfina

Populację docelową stanowią chorzy ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (stany *on-off*), które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy.

W przeglądzie literatury (RS – ang. *Rapid Search*) nie odnaleziono badań jednoznacznie określających odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia apomorfina. Autorzy publikacji *Ahlskog 2001* [2] wskazują na duże rozbieżności w oszacowaniach tego odsetka i podkreślają, że nie wypracowano dotąd konsensusu w kwestii częstotliwości występowania fluktuacji ruchowych u pacjentów długotrwale leczonych lewodopą. Występują liczne ograniczenia uniemożliwiające podanie dokładnej liczby osób z chorobą Parkinsona, u których stany *on-off* są uciążliwe i trudne do kontrolowania, takie jak trudność zmierzenia i porównywania stopnia uciążliwości. Terapia pacjentów w badanym wskazaniu jest zawsze bardzo zindywidualizowana i zależna od wielu czynników, takich jak wiek, stan zdrowia, stan psychiczny, sytuacja rodzinna, opieka otoczenia czy przebieg wcześniejszego leczenia i samej choroby.

[Redacted text block]

Tabela 1.

[Redacted text block]

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

Na podstawie przeprowadzonych oszacowań można stwierdzić, że analizowane wskazanie traktować należy jako ultra rzadkie.

2.6. Ocena innowacyjności leku

Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w *Analizy klinicznej* [22] innowacyjność leku polega przede wszystkim na sposobie jej podania (wlew ciągły do tkanki podskórnej). Apomorfina bezpośrednio pobudza receptory dopaminowe. Okres półtrwania dystrybucji wynosi 5 ($\pm 1,1$) minut, a okres półtrwania eliminacji wynosi 33 ($\pm 3,9$) minuty. Odpowiedź kliniczna jest dobrze skorelowana ze stężeniem apomorfiny w płynie mózgowo-rdzeniowym. Apomorfina jest szybko i całkowicie wchłaniana z tkanki podskórnej, co pozostaje skorelowane z szybkim zapoczątkowaniem działania klinicznego (4-12 minut), a szybki klirens wyjaśnia krótki czas działania klinicznego substancji czynnej (około 1 godzina) [4].

2.7. Propozycja ceny leku w Polsce

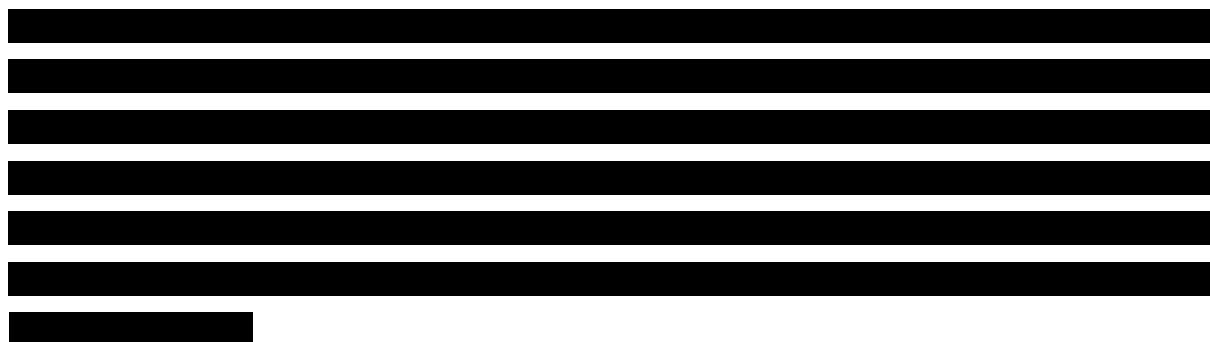


Tabela 2.
Cena leku Dacepton® (PLN)

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

Apomorfina będzie stosowana w ramach *Programu lekowego* i wydawana chorym bezpłatnie, zatem koszty leku w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej będą tożsame.

2.8. Ocena kosztu jednostkowej terapii

Koszt jednostkowej terapii chorych zależy od kosztu leków, kosztu przepisania i podania leków, kosztu ustalenia progowej dawki APO, kosztu domperidonu, kosztu monitorowania oraz kosztu leczenia działań niepożądanych. Wszystkie kategorie kosztowe zostały przedstawione w rozdziale w części dotyczącej analizy ekonomicznej, spełniającej wymogi formalne (Rozdział 10). Cenę leku przedstawiono w tabeli (Tabela 2.) poprzednim rozdziale (Rozdział 2.7.).

Do wyznaczenia kosztu stosowania apomorfiny konieczne było ponadto określenie schematu dawkowania. W analizie uwzględniono, że dobową dawkę wynosi 100 mg (maksymalna dobową dawkę określona w Charakterystyce Produktu Leczniczego [7])

Na tej podstawie oszacowano koszt apomorfiny, stosowanej u chorych w analizowanym wskazaniu. Koszt terapii jednostkowej apomorfiną podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 3.). Wyniki przedstawiono w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 3.
Koszty terapii za pomocą apomorfiny

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.9. Propozycje porozumień cenowych

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 4.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 5.

[REDACTED]

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

2.10. Przedstawienie kosztów badań i rozwoju realizowanych przez Zamawiającego

Firma Ever Neuro Pharma GmbH (Podmiot odpowiedzialny dla apomorfiny) jest międzynarodową firmą farmaceutyczną specjalizującą się w badaniach, rozwoju, produkcji i komercjalizacji produktów w dziedzinie neurologii, intensywnej terapii, znieczulenia

i onkologii. Firma jest obecna na ponad 70 światowych rynkach, w tym (od roku 2012) w Polsce [40].

Flagowym produktem firmy jest Cerebrolysin®, stosowany na całym świecie w leczeniu udaru niedokrwienego i krwotocznego, urazowych uszkodzeń mózgu, różnych postaci otępienia (otępienie naczyń, choroby Alzheimera), zaburzeń poznawczych oraz zapobiegania spadkom funkcji poznawczych po uszkodzeniu mózgu. Do innych produktów, oprócz leku Dacepton®, należą lek Tachyben® stosowany do dożylnego leczenia nagłych przypadków nadciśnienia tętniczego, oraz suplementy diety MemoProve® i Cebrium® oparte na unikatowym, opatentowanym i klinicznie sprawdzonym preparacie N-PEP12®, którego celem jest poprawa wydajności poznawczej [40]. Firma Ever Neuro Pharma GmbH również produkuje specjalistyczne zastrzyki zawierające: oksytocynę, atosiban oraz terlipressynę.

Finansowanie innowacji jest ważnym czynnikiem napędzającym Ever Neuro Pharma GmbH. Firma kładzie duży nacisk na badania i rozwój (R&D – ang. *Research and Development*), co prowadzi do innowacyjnych rozwiązań i wysokiej jakości produktów.

Trudno określić przeciętny koszt badań klinicznych prowadzonych przez Ever Neuro Pharma GmbH. Szacuje się, że w 2011 roku przemysł zainwestował 27,5 bilionów EUR na badania i rozwój w Europie². Najwyższą wartość kosztów związanych z wprowadzeniem na rynek nowych leków generują badania kliniczne 3. fazy. Średni koszt leczenia jednego chorego, biorącego udział w badaniu klinicznym 3. fazy był w 2006 roku równy około 26 000 USD. W przypadku badań klinicznych 1. i 2. fazy wielkość tych kosztów była niższa i wynosiła odpowiednio 15 700 USD oraz 19 300 USD [33].

Tylko przy zapewnieniu odpowiedniej ceny leków, które okazały się być skuteczne i bezpieczne, firma Ever Neuro Pharma GmbH będzie w stanie kontynuować misję tworzenia nowych leków.

2.11. Ocena ryzyka projektu

Podstawowe ograniczenie projektu wynika z faktu, że dostępne dowody naukowe odnośnie skuteczności stosowania apomorfiny dotyczą nierandomizowanych grup pacjentów z grupą

² <http://www.efpia.eu/topics/innovation/research-development>

kontrolną. Przede wszystkim przejawia się to w nierównych początkowych stanach zdrowia mierzonych w skali UPDRS III, a co za tym idzie różnych rozkładach początkowych populacji chorych dla porównywanych interwencji w prezentowanym modelu. Grupy pacjentów, którzy byli leczeni APO, mieli zwykle wyższy wynik w skali UPDRS III (czyli charakteryzowali się gorszym stanem zdrowia; wszystkie różnice były istotne statystycznie). W związku z tym w porównaniu ocenianych technologii medycznych zastosowano korektę wyników o uzysk QALY wynikający z różnych rozkładów początkowych populacji.

Kolejnym ograniczeniem jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji. Ze względu na złożoność wnioskowanego wskazania oraz bardzo zindywidualizowany charakter leczenia choroby Parkinsona, jak również na brak odpowiedniej opcji terapeutycznej w Polsce, trudno jest ocenić wielkość błędu.

2.12. Wnioski

Celem analizy była ocena zasadności finansowania apomorfiny w leczeniu chorych ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (stany *on-off*), utrzymujące się pomimo indywidualnie dobranej lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy.

Apomorfinę w analizowanym wskazaniu można rozważać w kategoriach leku sierociego. Jest bowiem przeznaczona dla wąskiej grupy chorych, którzy aktualnie nie otrzymują odpowiedniego leczenia. Wnioskowane wskazanie, zgodnie z kryteriami przyjmowanymi w Unii Europejskiej, należy do chorób rzadkich.

Stosowanie apomorfiny przynosi korzyści zdrowotne chorym ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona. Lek daje szansę na obniżenie wyników w skali UPDRS III oraz skrócenie czasu trwania stanów *off* w ciągu dnia.

[Redacted content]

3. Cel i zakres analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce apomorfiny (Dacepton®) w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych w przebiegu choroby Parkinsona.

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

Populacja:

- ✦ chorzy na chorobę Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych

Interwencja:

- ✦ apomorfina (APO)

Komparator:

- ✦ Optymalna Terapia Doustna (OTD).

Wyniki:

- ✦ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ✦ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - lata życia,
 - lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych [22].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [21, 22].

4. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu Markowa (model wykonany *de novo*). W modelu uwzględniono wyniki porównania apomorfiny względem OTD stosowanej w Polsce w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych w przebiegu choroby Parkinsona. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS), lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Analizę oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [22] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

5. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*³, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ✦ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [43])
- ✦ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [36].

³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

6. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* [1] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [36], horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 36].

Leczenie pacjentów z obniżającymi sprawność fluktuacjami motorycznymi w przebiegu choroby Parkinsona ma charakter długotrwały i chorzy przyjmują leki zwykle do momentu zgonu. W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 20-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej.

7. Ocena wyników zdrowotnych

7.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu apomorfiny z OTD skuteczność terapii była oceniana na podstawie następujących punktów końcowych, istotnie statystycznie różniących porównywane interwencje:

- ✿ wynik w skali UPDRS III;
- ✿ długość trwania epizodów *off* w ciągu dnia.

W modelu wykorzystano wartości z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [22]:

- ✿ wyniki w skali UPDRS III zaczerpnięto z badania *Martinez-Martin 2011* [26];
- ✿ długości trwania stanów *off* zaczerpnięto z badania *Di Rosa 2003* [10] i jego kontynuacji, badania *Morgante 2004* [27].

Tabelaryczne zestawienie wykorzystanych parametrów opisano w rozdziale dotyczącym początkowych rozkładów populacji (Rozdział 9.2).

7.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [22] nie wykazała istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy apomorfiną a OTD. Na tej podstawie założono, że mają one w analizowanym wskazaniu porównywalny profil bezpieczeństwa.

Na podstawie wniosków płynących z *Analizy klinicznej* [22] nie zidentyfikowano działań niepożądanych generujących koszty różniące terapię apomorfiną wobec leczenia OTD. Jedyną istotną statystycznie różnicę w poziomie bezpieczeństwa odnotowano w badaniu *Di Rosa 2003* [10] dla występowania guzków w miejscu wkłucia. Parametry modelu związane z profilem bezpieczeństwa zostały przedstawione w rozdziale dotyczącym kosztów.

8. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*⁴ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [41, 36].

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano:

- analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG);

⁴ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

- analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości proggu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [41]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie proggiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [42]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012—2014* [30] PKB per capita wyniosło w Polsce 43 334 PLN, a tym samym wysokość proggu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **130 002 PLN**.

9. Modelowanie

Do oceny opłacalności APO vs. OTD skonstruowano model Markowa wykonany w programie MS Excel 2013. Na podstawie danych z badań włączonych do Analizy klinicznej [22] stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

9.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT [1] wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

W celu analizy badanego problemu stworzono model Markowa. Biorąc pod uwagę długotrwały charakter terapii oraz dostępne wyniki badań klinicznych, przyjęto dożywotni

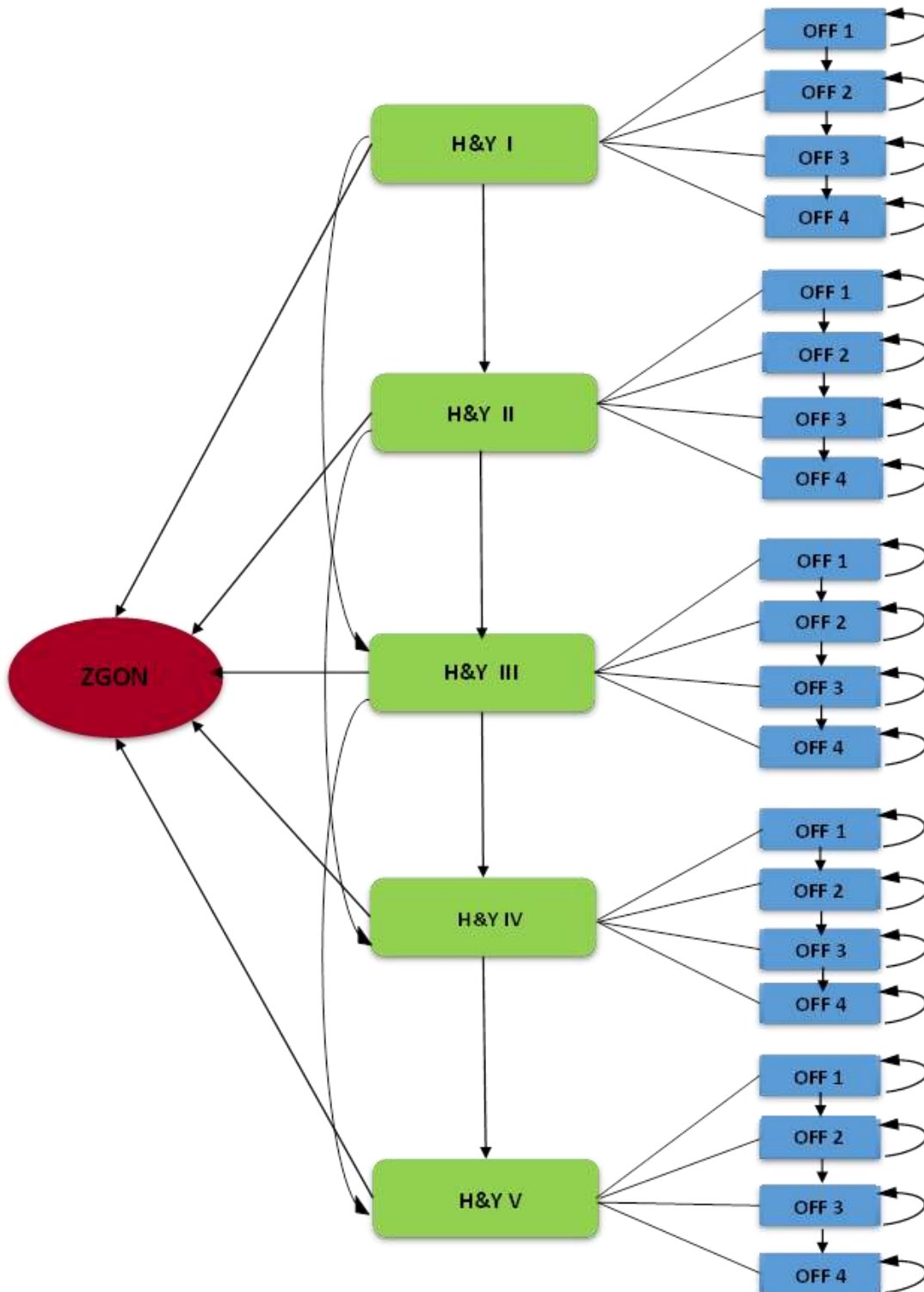
horyzont czasowy z cyklami o długości 3 miesięcy. Uznano, że takie założenia są wystarczające, by wszystkie przewidywane przez model (będący odzwierciedleniem procesu leczenia chorych) zdarzenia mogły się pojawić.

W modelu uwzględniono 21 stanów: 5 stanów według skali Hoehn-Yahra (H&Y I-V), a w ramach każdego z nich po 4 stany opisujące długość trwania off-ów w ciągu dnia oraz stan „zgon”.

Zgodnie z założeniami modelu Markowa, pacjent może znajdować się w danym cyklu tylko w jednym stanie. Przejście pomiędzy poszczególnymi stanami jest zaś możliwe zgodnie z odpowiednimi prawdopodobieństwami przejścia, zależnymi od konkretnej interwencji.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami zaprezentowano poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



W analizie przyjęto stany H&Y I-V. Długości trwania stanów *off* określono zaś jako procentową część dnia, w czasie której pacjent jest nieaktywny ruchowo i podzielono na grupy:

- ☛ OFF 1: 0-25% czasu w ciągu dnia w stanie *off*;
- ☛ OFF 2: 26-50% czasu w ciągu dnia w stanie *off*;
- ☛ OFF 3: 51-75% czasu w ciągu dnia w stanie *off*;
- ☛ OFF 4: 76-100% czasu w ciągu dnia w stanie *off*.

W analizie przyjęto, iż poza początkowymi okresami modelu, niezależnie od stosowanej terapii, możliwe jest jedynie pogorszenie się stanu zdrowia, zgodnie z charakterem rozpatrywanej choroby [23].

Zmiany w pierwszych cyklach modelu zostały określone zgodnie z wynikami badań klinicznych. Podobnie początkowe rozkłady chorych w poszczególnych stanach ustalono na podstawie danych z badań klinicznych w odniesieniu do każdej z analizowanych terapii.

Śmierć pacjentów modelowana jest przez ich przejście do stanu zgon – do tego stanu chory może przejść z każdego innego. W analizie przyjęto, że chory w tym stanie nie generuje żadnych kosztów, a użyteczność wynosi 0. Stan zgonu jest stanem absorbującym, tzn. nie można z niego przejść do innych stanów.

Dodatkowo, przy leczeniu APO uwzględniono również możliwość przerwania leczenia i przejście na leczenie standardowe. Stany modelu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 6.).

Tabela 6.
Wszystkie stany modelu Markowa

Nazwa stanu	Skala H&Y	Procent czasu w stanie <i>off</i> w ciągu dnia
H&Y I - OFF 1	I	0-25%
H&Y I - OFF 2	I	26-50%
H&Y I - OFF 3	I	51-75%
H&Y I - OFF 4	I	76-100%
H&Y II - OFF 1	II	0-25%
H&Y II - OFF 2	II	26-50%

Nazwa stanu	Skala H&Y	Procent czasu w stanie off w ciągu dnia
H&Y II - OFF 3	II	51-75%
H&Y II - OFF 4	II	76-100%
H&Y III - OFF 1	III	0-25%
H&Y III - OFF 2	III	26-50%
H&Y III - OFF 3	III	51-75%
H&Y III - OFF 4	III	76-100%
H&Y IV - OFF 1	IV	0-25%
H&Y IV - OFF 2	IV	26-50%
H&Y IV - OFF 3	IV	51-75%
H&Y IV - OFF 4	IV	76-100%
H&Y V - OFF 1	V	0-25%
H&Y V - OFF 2	V	26-50%
H&Y V - OFF 3	V	51-75%
H&Y V - OFF 4	V	76-100%
Zgon	–	–

9.2. Rozkłady początkowe

Rozkłady początkowe populacji pomiędzy poszczególne stany zdrowia dla konkretnych terapii zostały określone zgodnie z danymi z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [25]. Biorąc pod uwagę fakt, że jedyne odnalezione badania były przeprowadzane na grupach nierandomizowanych nie było możliwe przyjęcie takich samych rozkładów początkowych dla porównywanych terapii.

Poniżej przedstawiono wyniki z badań klinicznych dla efektów zdrowotnych według skali UPDRS III (Tabela 7.).

Tabela 7.
Wyniki badań klinicznych dla efektów zdrowotnych według skali UPDRS III

Interwencja	Wartość początkowa Średnia (SD)	Wartość końcowa po 12 miesiącach Średnia (SD)	Badanie
APO	36,94 (11,42)	15,35 (8,21)	Martinez-Martin 2011 [26]
OTD	20,06 (9,68)	19,35 (12,8)	

Poniżej przedstawiono wyniki z badań klinicznych dla efektów zdrowotnych według długości trwania stanów *off* dla APO w porównaniu z OTD (Tabela 8.).

Tabela 8.
Wyniki badań klinicznych dla efektów zdrowotnych według długości trwania stanów off dla porównania APO vs OTD

Interwencja	Wartość początkowa Średnia (SD)	Wartość po 12 miesiącach Średnia (SD)	Wartość po 24 miesiącach Średnia (SD)	Badanie
APO	5 (1,527)	2 (0,4)	2 (0,5)	<i>Di Rosa 2003</i> [10] <i>(Morgante 2004)</i> [27]
OTD	6 (1,7)	6,5 (1,51)	6,7 (1,8)	

[Redacted text block]

Tabela 9.

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

Rozkłady początkowe populacji w modelu wg stanów H&Y prezentuje tabela poniżej (Tabela 10.).

Tabela 10.
Rozkłady początkowe populacji w modelu według stanów H&Y

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

Rozkłady początkowe populacji w modelu według długości trwania stanów *off* w porównaniu APO vs OTD prezentuje tabela poniżej (Tabela 11.).

Tabela 11.
Rozkłady początkowe populacji w modelu według długości trwania stanów *off* w porównaniu APO vs OTD

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

[REDACTED]

Efekty zdrowotne w pierwszych cyklach modelu według stanów H&Y przedstawia poniższa tabela (Tabela 12.).

5 [REDACTED]

Tabela 12.

Rozkład początkowych efektów zdrowotnych według stanów H&Y vs rozkład uwzględniający efekty leczenia po 12 miesiącach terapii

Efekty zdrowotne w pierwszych cyklach modelu według długości trwania stanów off dla APO i OTD przedstawia poniższa tabela (Tabela 13.).

Tabela 13.

Efekty zdrowotne w pierwszych cyklach modelu według długości trwania stanów off dla APO i OTD

9.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

W modelu przyjęto, że poza początkowymi cyklami, może wystąpić jedynie pogorszenie się stanu zdrowia chorego. Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami modelu dla dalszych cykli zostały więc opracowane na podstawie danych uzyskanych w pracy *Lowin 2011* [23] oraz *Davey 2001* [9]. Oryginalne macierze przejść zaczerpnięte z publikacji przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 14. i Tabela 15).

Tabela 14.

6-miesięczne prawdopodobieństwo przejść między stanami OFF z publikacji *Lowin 2011*

OFF	I	II	III	IV
I	0,873	0,127	0,000	0,000

Tabela 18.

3-miesięczne prawdopodobieństwo przejść między stanami H&Y uwzględnione w modelu w ramieniu OTD

W ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne macierze przejść:

- ☒ Macierz na podstawie publikacji *Davey 2001* z uwzględnieniem braku przejścia do wyższych stanów H&Y oraz brakiem możliwości zmiany o więcej niż 1 stopień;
- ☒ Macierz na podstawie danych z publikacji *Eggington 2013* [11];
- ☒ Macierz na podstawie danych z publikacji *Johnson 2013* [19].

Szczegółowe dane znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 19.

Prawdopodobieństwo przerwania terapii APO w pierwszym cyklu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 20.
Prawdopodobieństwo przerwania terapii APO w kolejnych cyklach

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

9.4. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 9.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (Wytyczne AOTMiT) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [28]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie jedną publikację raportującą dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym – *Lowin 2011* [23].

[REDACTED]

[REDACTED]

I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 24.

Zestaw użyteczności wykorzystany w analizie wrażliwości – *Walter 2014 i Palmer 2000 (VAS)*

I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach terażniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [36] w analizie opartej na modelu Markowa przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

10. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie z perspektywy

płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty przepisania i podania leków;
- ⊕ koszty ustalenia dawki progowej apomorfiny;
- ⊕ koszty domperidonu;
- ⊕ koszty monitorowania;
- ⊕ koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- ⊕ koszty leczenia działań niepożądanych;
- ⊕ koszty ogólne choroby Parkinsona.

W analizie wykonanej z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty przepisania i podania leków;
- ⊕ koszty ustalenia dawki progowej apomorfiny;
- ⊕ koszty domperidonu;
- ⊕ koszty monitorowania;
- ⊕ koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- ⊕ koszty leczenia działań niepożądanych;
- ⊕ koszty ogólne choroby Parkinsona.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [45, 46, 47, 29]. Cenę jednostkową APO uzyskano od Zamawiającego [4].

10.1. Kursy walut

W związku z brakiem rozpowszechnienia terapii apomorfina w Polsce ceny leków Dacepton® i domperidon [REDACTED] uzyskano w euro. Do wyznaczenia cen w PLN w analizie podstawowej

wykorzystano średni kurs w marcu 2017 roku. Natomiast do oszacowania cen minimalnych i maksymalnych użyto najniższych i najwyższych dziennych średnich kursów w marcu 2017 [6], opublikowanych przez Narodowy Bank Polski (NBP). Wyznaczone wartości przedstawia poniższa tabela (Tabela 25.).

Tabela 25.
Kursy walut użyte w analizie (PLN)

Waluta	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
Kurs euro (PLN)	4,22	4,29	4,35

10.2. Koszt leków

10.2.1. Dawkowanie leków

W analizie ekonomicznej użyto wartości średnich dziennych dawek apomorfiny we wlewach ciągłych oraz lewodopy w Optymalnej Terapii Doustnej. Obliczono również średnią początkową dawkę lewodopy oraz jej średnią dzienną związaną z leczeniem apomorfina.

10.2.1.1. Apomorfina

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Dacepton® [8] zaleca się, aby dobową dawkę apomorfiny nie przekraczała 100 mg. Dodatkowo taką wartość potwierdza opinia eksperta klinicznego [21]. Zatem w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że chorzy będą otrzymywać maksymalną dawkę z ChPL.

W pierwszych dniach terapii APO zostaje wyznaczona progowa dawka leku. Zgodnie z ChPL infuzję rozpoczyna się z szybkością 1 mg/h apomorfiny a następnie zwiększa w zależności od odpowiedzi chorego. Zwiększenie infuzji nie powinno przekraczać 0,5 mg/h w odstępach nie mniejszych niż 4 godziny.

Na podstawie powyższych założeń ustalono wielkość dawkowania w pierwszych pięciu dniach (w 5. dniu terapii osiągnięto stabilizację dawki na poziomie 100 mg).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W analizie przyjęto, że w trakcie ustalania dawki progowej leku, chorzy będą cały czas pod opieką lekarza. Koszt

SD – ang. *Standard Deviation* – odchylenie standardowe; b/d – brak danych

W badaniach określono średnią dobową dawkę, stąd w analizie wrażliwości przyjęto takie dawkowanie w każdym dniu (brak uwzględnienia innych dawek w pierwszych dniach terapii). Zestawienie dawkowanie przyjętego w ramach analizy wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 29.
Średnia dobową dawkę apomorfiny użyta w analizie wrażliwości

10.2.1.2. Lewodopa

Średnie dawkowanie dla lewodopy wyznaczono na podstawie publikacji włączonych do *Analizy klinicznej* [22]. Do obliczeń brano pod uwagę średnie wartości początkowe (przed rozpoczęciem leczenia apomorfina), na podstawie których wyznaczono średnią dawkę początkową ważoną liczbą badanych osób oraz końcowe (po osiągnięciu optymalnej dawki apomorfiny bądź w końcowym punkcie obserwacji). Nie brano pod uwagę danych na temat dawkowania innych leków przeciwparkinsonowskich, których dawki zostały w badaniach przeliczone na dawkę lewodopy, jako równoważną. Zgodnie z publikacją *Sławek 2015* [39] postępowaniem we fluktuacjach ruchowych w chorobie Parkinsona jest optymalizacja terapii dopaminergicznej rozumiana jako zwiększenie dawek lewodopy lub łączenie jej z agonistą dopaminy, inhibitorem COMT lub inhibitorem MAO. Na tej podstawie można przypuszczać, że tzn. optymalna terapia doustna polega przede wszystkim na zintensyfikowaniu leczenia z wykorzystaniem lewodopy. Z uwagi na ograniczony dostęp do terapii stanowiącej dopełnienie leczenia zwiększonymi dawkami lewodopy postanowiono w niniejszej analizie przyjąć konserwatywne założenie o braku uwzględnienia tych leków w kosztach komparatora. Dodatkowo leczenie lewodopą jest terapią najpowszechniej stosowaną, a ze względu na bardzo zindywidualizowany proces dobierania leków w chorobie Parkinsona

każde założenie o włączeniu do analizy dodatkowych leków wiązałoby się ze znacznymi ograniczeniami. Wykorzystane w analizie wartości przedstawia tabela poniżej (Tabela 30.).

Tabela 30.
Wartości z badań wykorzystane do wyznaczenia średniej dobowej dawki lewodopy

Badanie	Dawka początkowa (mg)	Dawka końcowa (mg)	SD (dawki początkowej; dawki końcowej)	Liczba osób
<i>Di Rosa 2003</i>	775,00	350,00	248,64; 125,83	12
<i>Frankel 1990</i>	992,00	775,00	b/d	21
<i>Garcia-Ruiz 2008</i>	989,40	663,80	420,10; 403,20	82
<i>Hughes 1993</i>	986,00	850,00	b/d	22
<i>Manson 2002</i>	928,00	338,00	625,00; 313,00	64
<i>Morgante 2003</i>	780,00	370,00	248,00; 125,00	10
<i>Stocchi 2001</i>	708,00	375,00	245,00; 176,00	30
<i>Tyne 2004</i>	823,00	626,00	b/d	66
<i>Pinter 1998</i>	850,00	658,00	b/d	24
<i>Pinter 1998</i>	785,00	550,00	b/d	5

SD – ang. *Standard Deviation* – odchylenie standardowe; b/d – brak danych

LEWODOPA W TERAPII APOMORFINĄ

Wykorzystując dawkę początkową i końcową oraz informację o długości trwania poszczególnych badań (Tabela 30.) obliczono średnią dzienną zmianę dawki lewodopy ważoną liczbą badanych osób. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 31.).

Tabela 31.
Średnia dzienna zmiana dawki lewodopy w terapii apomorfina

Terapia	Średnia dawka początkowa (mg)	SD	Średnia dzienna zmiana dawki (mg)	SD
Lewodopa w leczeniu apomorfina	892,95	104,60	-0,56	0,42

SD – ang. *Standard Deviation* – odchylenie standardowe

LEWODOPA W OTD

Średnią dobową dawkę lewodopy w Optymalnej Terapii Doustnej wyznaczono jako średnią ważoną liczbą badanych osób dawkę początkową z badań włączonych do wyznaczania dawki lewodopy w leczeniu apomorfina. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 32.), zaś szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 32.
Średnie dobowe dawki lewodopy w OTD użyte w analizie

Wartość	Średnia dzienna dawka lewodopy w OTD (mg)
Minimalna	788,35
Prawdopodobna	892,95
Maksymalna	997,54

10.2.2. Ceny leków

10.2.2.1. Apomorfina

Koszt leczenia apomorfiną wyznaczono na podstawie ceny zbytu netto za opakowanie leku Dacepton® zawierającego 5 fiolek o pojemności 20 ml (5 mg/ml) każda [7]. Cenę otrzymano od Zamawiającego. [REDACTED]

[REDACTED]. Ceny uwzględnione w analizie przedstawia poniższa tabela (Tabela 2.).

Tabela 33.
Cena leku Dacepton® (PLN)

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

Apomorfina będzie stosowana w ramach *Programu lekowego* i wydawana chorym bezpłatnie, zatem koszty leku w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej będą tożsame.

10.2.2.2. Lewodopa

W obu scenariuszach koszt lewodopy określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. [29]. Wszystkie produkty, zgodnie z powyższym dokumentem, są w analizowanym wskazaniu wydawane pacjentom za odpłatnością ryczałtową. Ponadto produkty te znajdują się w wykazie bezpłatnych leków (część D obwieszczenia refundacyjnego) wydawanych pacjentom, którzy ukończyli 75 rok życia. Wszystkie leki zawierające lewodopę finansowane są z budżetu płatnika publicznego w

chorobie Parkinsona w obrębie grupy limitowej 168.0. (Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy). Koszt leku i sposób odpłatności nie zmienia się po objęciu refundacją leku Dacepton®. Założono, że w kolejnych latach nie zmieni się podstawa limitu w grupie limitowej 168.0 oraz w dalszym ciągu wszystkie produkty zawierające lewodopę będą dostępne w wykazie bezpłatnych leków w części D obwieszczenia refundacyjnego. Charakterystykę leków uwzględnionych przy wyznaczaniu średniej ceny lewodopy przedstawia poniższa tabela (Tabela 34.).

Tabela 34.
Charakterystyka grupy limitowej 168.0.

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Opakowanie	DDD (mg)	DDD w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu (PLN)
Levodopum + Benserazidum	Madopar 62,5 mg, kaps., 50+12,5 mg	100 kaps.	600	8,33	21,25
	Madopar 125 mg, kaps., 100+25 mg	100 kaps.	600	16,67	42,50
	Madopar 250 mg, tabl., 200+50 mg	100 tabl.	600	33,33	85,00
	Madopar, kaps., 200+50 mg	100 kaps.	600	33,33	85,00
	Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50+12,5 mg	100 tabl.	600	8,33	21,25
	Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg	100 tabl.	600	16,67	42,50
	Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	100 kaps.	600	16,67	42,50
Levodopum + Carbidopum	Nakom, tabl., 250+25 mg	100 tabl. (10 blist. po 10 szt.)	600	41,67	51,62
	Nakom Mite, tabl., 100+25 mg	100 tabl.	600	16,67	39,96
	Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	100 tabl. (but.)	600	33,33	78,24

DDD – ang. *Defined Daily Dose* – zalecana dawka dobową

Cenę detaliczną za 1 mg lewodopy wyznaczono jako średnią cen poszczególnych leków zawierających lewodopę ważoną wielkością udziałów liczoną w DDD (ang. *Defined Daily Dose* – zalecana dawka dobową) w okresie od stycznia do czerwca 2017 roku. W wariancie minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym przyjęto tę samą cenę lewodopy. Opłatę NFZ za 1 mg leku obliczono w podobny sposób, ważąc ją dodatkowo przez odsetki określające strukturę wiekową chorych poniżej i powyżej 75. roku życia (opłata NFZ w przypadku chorych powyżej 75 roku życia jest wyższa z uwagi na finansowanie leku przez

płatnika do wysokości limitu i bezpłatne wydawanie leku świadczeniobiorcy). Zgodnie ze statystykami grupy JGP (Jednorodnych Grup Pacjentów) A03 – *Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego* zabieg głębokiem stymulacji mózgu wykonuje się w przeważającej większości chorym z zespołem Parkinsona. Ok. 45,5% wszystkich hospitalizacji w tej grupie wykonuje się u chorych w wieku 60+ (z czego ok. 0,5% u chorych w wieku 80+). Z uwagi na brak danych na temat odsetka hospitalizacji dla grupy chorych 75+ założono, iż w wariancie prawdopodobnym odsetek w tej grupie wiekowej stanowić będzie średnią z odsetków 45,5% i 0,5% równą ok. 23%. W analizie wrażliwości przetestowano wartość tego odsetka w wariancie minimalnym (0,5%) i maksymalnym 45,5%). Przyjęte podejście zostało dokonane przy założeniu jednakowej struktury wiekowej chorych kwalifikujących się do zabiegu DBS oraz chorych kwalifikujących się do leczenia apomorfiną. Wyniki obliczeń przedstawia tabela poniżej (Tabela 35.).

Tabela 35.
Koszty lewodopy

Nazwa substancji	Cena detaliczna za 1 mg leku (PLN)	Opłata NFZ za 1 mg leku (PLN) – wariant prawdopodobny	Opłata NFZ za 1 mg leku (PLN) – wariant minimalny	Opłata NFZ za 1 mg leku (PLN) – wariant maksymalny
Lewodopa	0,0041	0,00393	0,00387	0,00398

10.3. Inne kategorie kosztowe

10.3.1. Koszt podania apomorfiny

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

Tabela 36.
Koszty podania apomorfiny w leczeniu jednego pacjenta

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

[REDACTED]
[REDACTED]

10.3.2. Koszt domperidonu

Dawkę domperidonu stosowanego w premedykacji do leczenia apomorfina wyznaczono na podstawie *ChPL Dacepton®* [7], tj. 20 mg trzy razy na dobę przez 2 dni przed rozpoczęciem leczenia. Co daje łączną dawkę 120 mg domperidonu podawanego w ramach premedykacji. Na podstawie danych zebranych z badań klinicznych przyjęto, że część chorych będzie stosowała domperidon także w trakcie terapii APO. Odsetek populacji oraz średnią wielkość dawki leku opracowano na podstawie badań: *Frankel 1990* [14], *Hughes 1993* [16] i *Pietz 1998* [34]. Oszacowane wartości uwzględnione w analizie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 37.
Średnia dawka domperidonu użyta w analizie oraz wartości z badań wykorzystane do jej wyznaczenia

Badanie	Liczba chorych w badaniu	Odsetek chorych stosujących domperidon	Dzienna dawka (mg)	Średnia dawka w analizie (mg)
<i>Frankel 1990</i>	25	33,33%	35	8,84
<i>Hughes 1993</i>	22	40,91%	25	
<i>Pietz 1998</i>	25	12,00%	40	

Obecnie domperidon nie jest refundowany w Polsce. Pomimo tego, iż lek *Oroperidys®* zawierający substancję czynną domperidon jest dopuszczony do obrotu na terytorium Polski nie odnaleziono informacji na temat jego dostępności w obrocie aptecznym. Lek ten nie jest częścią asortymentu żadnej z monitorowanych polskich aptek internetowych. Cenę leku wyznaczono zatem na podstawie danych zebranych z zagranicznych aptek internetowych [5]. Podaną cenę leku w EUR przeliczono na PLN zgodnie z kursami walut opisanymi we wcześniejszym rozdziale (Rozdział 10.1. Wyniki obliczeń oraz koszt premedykacji w leczeniu jednego pacjenta prezentuje tabela poniżej (Tabela 38.).

Tabela 38.
Zestawienie cen prezentacji leków zawierających domperidon zebranych ze stron zagranicznych aptek internetowych

Nazwa	Opakowanie	Mg w opakowaniu	Cena za opakowanie (€)	Cena za 1 mg substancji (€)
OROPERIDYS 10MG DISPERGEERUV TBL 10MG N30	30 tabletek	300	6,00	0,0200
OROPERIDYS 10MG DISP.TABL	30 tabletek	300	7,90	0,0263
OROPERIDYS 10MG TBL N30	30 tabletek	300	8,71	0,0290

Nazwa	Opakowanie	Mg w opakowaniu	Cena za opakowanie (€)	Cena za 1 mg substancji (€)
OROPERIDYS 10 MG 30 TABL	30 tabletek	300	9,00	0,0300
DOMPERIDON MYLAN 10 MG 30 TABL	30 tabletek	300	5,73	0,0191
DOMPERIDON TEVA 10 MG 100 TABL	100 tabletek	1000	21,15	0,0212
DOMPERIDON TEVA 10 MG 30 TABL	30 tabletek	300	7,05	0,0235
DOMPERIDONE EG 10 MG 30 TABL	30 tabletek	300	7,08	0,0236
MOTILIUM 10 MG 30 TABL	30 tabletek	300	8,85	0,0295
ZILIUM 10 MG 30 TABL	30 tabletek	300	5,58	0,0186

Tabela 39.
Cena 1 mg domperidon wykorzystana w analizie (PLN)

Wartość	Wartość minimalna	Wartość prawdopodobna	Wartość maksymalna
Koszt 1 mg domperidon (PLN)	0,08	0,10	0,13

Wartość prawdopodobna ceny 1 mg domperidon została wyliczona jako średnia ze wszystkich prezentacji leku i uwzględniona w analizie podstawowej. Wariant minimalny i maksymalny przetestowano w analizie wrażliwości.

Domperidon nie jest obecnie finansowany przez NFZ. Zatem całkowity koszt leczenia zostanie pokryty przez chorego. Koszty leczenia w premedykacji oraz późniejszej kontynuacji terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Koszty domperidonu wykorzystane w analizie (PLN)

Wariant	Dawka (mg)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)	Koszt w perspektywie NFZ (PLN)
Domperidon w premedykacji (koszt jednorazowy)	120,00	12,40	0,00
Roczna terapia domperidonem w dalszym leczeniu	3 229,76	333,61	0,00
3-miesięczna (1 cykl) terapia domperidonem w dalszym leczeniu	807,44	83,40	0,00

10.3.3. Koszt ustalenia dawki progowej apomorfiny

Koszt ustalenia dawki progowej wyznaczono na podstawie założenia opartego na ChPL i badania ankietowego, że dostosowywanie dawki APO będzie trwało [REDACTED] (opis w rozdziale 10.2.1.1). W analizie przyjęto, że przez ten czas chorzy będą cały czas hospitalizowani ze względu na kontrolowanie odpowiedzi chorego na zmianę dawki. W poniższej tabeli (Tabela 41.) przedstawiono koszt [REDACTED] hospitalizacji chorych związanej z ustaleniem dawki progowej apomorfiny. Niniejszy koszt jest jednorazowy i naliczany tylko w pierwszym cyklu modelu.

Tabela 41.
Świadczenia wykonywane w ramach kwalifikacji do Programu lekowego

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

Wartość punktową poszczególnych świadczeń wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 14/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [46]. Za koszt jednego punktu przyjęto 52 PLN [17].

10.3.4. Koszt kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania chorych

Koszt monitorowania chorych w ramieniu APO przyjęto na podstawie badań wykonywanych w ramach Programu lekowego. Zestawienia świadczeń wraz z wyceną zawiera poniższa tabela. Wycenę świadczeń wykonano na podstawie Zarządzenie 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ [47].

Koszt kwalifikacji do programu został określony na podstawie wyceny świadczeń zdefiniowanych w projekcie programu koniecznych do przeprowadzenia w ramach rozpoczęcia terapii apomorfina. Ustalono, iż nie istnieje wycena punktowa związana z jakimkolwiek obowiązującym programem lekowym zbliżonym pod względem występujących zaburzeń do choroby Parkinsona, stąd wycena kosztu kwalifikacji do projektowanego programu nie mogła zostać przeprowadzona z uwzględnieniem ryczałtowej odpłatności świadczeń.

Tabela 42.

Świadczenia wykonywane w ramach kwalifikacji do *Programu lekowego*

Świadczenie	Koszt świadczenia (PLN)
Wizyta u neurologa (ocena stanu ruchowego)	37,00
Morfologia krwi z rozmazem	65,00
Badanie ogólne moczu	
Odczyn Biernackiego (OB.)	
Aminotransferaza asparaginowa AspAT	
Aminotransferaza alaninowa AlAT	
poziom kreatyniny i mocznika w surowicy	
poziom bilirubiny	
Badanie mające na celu wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym*	
EKG	121,00

*badanie to jest wykonywane jednorazowo w ramach kwalifikacji do programu lekowego

Zgodnie z projektem *Programu lekowego* zestaw powyższych świadczeń będzie wykonywany jednorazowo w ramach kwalifikacji do programu lekowego, a następnie co 6 miesięcy wykonywane będą te same badania diagnostyczne oraz kontrola stanu pacjenta będzie przeprowadzana co miesiąc w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące w ramieniu APO. Natomiast w ramieniu OTD przyjęto, że chorzy będą tylko odbywać raz na 3 miesiące wizytę u neurologa w celu oceny stanu ruchowego. W analizie wrażliwości przetestowano wariant w którym dodatkowo chorzy raz na 3 miesiące są hospitalizowani przez jeden dzień.

Koszty uwzględnione w analizie w ramach monitorowania chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.

Koszt monitorowania chorych w ramieniu APO i OTD

Wariant	Jednorazowy koszt w ramach kwalifikacji	Roczny koszt (PLN) – pierwszy rok	Roczny koszt (PLN) – kolejne lata	Koszt w cyklu 3-miesięcznym (PLN) 0 kolejne lata
APO w analizie podstawowej	223,00	594,00	520,00	130,00
APO w analizie wrażliwości – wariant 1	223,00	2 466,00	2 392,00	598,00
OTD	n/d	148,00	148,00	37,00

10.3.5. Koszt leczenia działań niepożądanych

Na podstawie wniosków płynących z *Analizy klinicznej* [22] nie zidentyfikowano działań niepożądanych generujących koszty różniące terapię apomorfiną wobec leczenia OTD. Jedyną istotną statystycznie różnicę w poziomie bezpieczeństwa odnotowano dla występowania guzków w miejscu wkłucia. Ponieważ jednak każde działanie niepożądane wymaga konsultacji ze specjalistą wyznaczono tylko koszt konsultacji lekarskiej. W analizie podstawowej przypisano koszt wizyty neurologa, zaś w analizie wrażliwości wycenę wizyty ambulatoryjnej. Odsetek chorych, u których występują działania niepożądane wymagające konsultacji, zaczerpnięto z badania *Di Rosa 2003* [10] włączonego do *Analizy klinicznej*. Wyniki obliczeń przedstawia poniższa tabela (Tabela 44.).

Tabela 44.
Roczne koszty leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Interwencja	Odsetek chorych z DN	Roczny koszt leczenia DN (PLN)	Roczny koszt leczenia DN do AW (PLN)
Guzki skórne w miejscu iniekcji	wizyta u specjalisty	0,42	15,42	43,33

10.3.6. Koszty ogólne choroby Parkinsona

W celu oszacowania kosztów leczenia choroby Parkinsona w każdym stanie rozważanym w modelu posłużono się danym z publikacji *Findley 2011* [13]. Celem badania *Findley 2011* była wycena kosztów leczenia chorych na zaawansowaną chorobę Parkinsona w zależności od czasu spędzanego w stanie *off*. W publikacji przedstawiono zużycie zasób związanych z leczeniem choroby z podziałem na stany H&Y 3-5 oraz stany OFF I-IV. Ponieważ w niniejszej analizie analizowane są również stany H&Y 1-2 to przyjęto założenie, że koszty w tych stanach będą wyznaczone regresją liniową z kosztów dla stanów H&Y 3-5. W analizie wrażliwości przetestowano dwa warianty, w których w stanach H&Y 1-2 nie przypisano żadnych kosztów lub koszty odpowiadające stanowi H&Y 3. W rozdziale zestawiono koszty uwzględnione w analizie podstawowej. W przypadku braku danych w badaniu *Findley 2011* odnośnie częstości wykonywania badań, przyjęto taką samą wartość jak dla niższego stanu H&Y, ale takiego samego stanu *off*.

KOSZT HOSPITALIZACJI

Średnią liczbę oraz czas trwania hospitalizacji w ciągu roku przyjęto z publikacji *Findley 2011*. W związku z brakiem szczegółowych informacji dotyczących powodu hospitalizacji chorych, wycenę przyjęto z Załącznika 1 do Zarządzenia nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ [45] jako koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP: A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN (ośrodkowego układu nerwowego). Wycenę jednego punktu przyjęto na poziomie 52 PLN.

Tabela 45.
Wycena hospitalizacji grupy JGP A35C

Nazwa JGP	Wycena punktowa	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Koszt punktu (PLN)	Wartość punktowa za osobodzień ponad ryczałt finansowany grupą
Choroby zwyrodnieniowe OUN	22	6	52,00	3,00

Zestawienie kosztów hospitalizacji w każdym rozważanym stanie choroby Parkinsona przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Roczne koszty hospitalizacji

Stan		Przeciętna liczba hospitalizacji	Średni czas trwania hospitalizacji (dni)	Wycena punktowa hospitalizacji (pkt)	Średni koszt roczny hospitalizacji (PLN)
OFF	H&Y				
OFF I	1	0,00	12,90	39,70	0,00
	2	0,07	13,50	41,50	143,87
	3	0,32	15,20	46,60	775,42
	4	0,66	12,50	38,50	1 321,32
	5	0,87	16,40	50,20	2 271,05
OFF II	1	0,00	5,98	18,95	0,00
	2	0,00	10,83	33,50	0,00
	3	0,55	10,30	31,90	912,34
	4	0,83	31,30	94,90	4 095,88
	5	2,22	20,00	61,00	7 041,84
OFF III	1	0,00	1,28	4,85	0,00
	2	0,00	3,53	11,60	0,00
	3	0,50	5,00	16,00	416,00
	4	1,67	9,60	29,80	2 587,83
	5	4,33	9,50	29,50	6 642,22
OFF IV	1	0,00	0,00	1,00	0,00
	2	0,18	0,00	1,00	9,19

Stan		Przeciętna liczba hospitalizacji	Średni czas trwania hospitalizacji (dni)	Wycena punktowa hospitalizacji (pkt)	Średni koszt roczny hospitalizacji (PLN)
OFF	H&Y				
	3	0,50	5,00	16,00	416,00
	4	1,67	9,60	29,80	2 587,83
	5	1,57	35,30	106,90	8 727,32

OPIEKA SPECJALISTYCZNA

W badaniu *Findley 2011* raportowano średnią liczbę konsultacji specjalistycznych w ramach opieki ambulatoryjnej. Nie podano szczegółowych informacji odnośnie celu wizyty oraz przeprowadzanych w jej ramach procedur. W związku z tym w analizie przyjęto, że opieka specjalistyczna będzie wyceniona jak świadczenie W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu. Poniższa tabela przedstawia wycenę jednorazowej wizyty w poradni neurologicznej. Wycenę powyższego świadczenia przyjęto na podstawie Załącznika 4 do zarządzenia 62/2017/DSOZ [47].

Tabela 47.
Wycena wizyty u neurologa

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena świadczenia (PLN)
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-typu	37,00

Wykorzystując zebrane dane oszacowano roczne koszty opieki specjalistycznej w chorobie Parkinsona z uwzględnieniem stanów H&Y i OFF. Zestawienie kosztów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 48.
Roczne koszty opieki specjalistycznej

Stan		Liczba świadczeń opieki specjalistycznej	Średni koszt roczny świadczeń (PLN)
OFF	H&Y		
OFF I	1	4,34	160,52
	2	3,71	137,39
	3	2,85	105,45
	4	2,94	108,78
	5	1,60	59,20
OFF II	1	0,66	24,42
	2	1,61	59,57
	3	2,96	109,52
	4	2,71	100,27

Stan		Liczba świadczeń opieki specjalistycznej	Średni koszt roczny świadczeń (PLN)
OFF	H&Y		
	5	4,86	179,82
OFF III	1	0,00	0,00
	2	0,11	4,07
	3	2,00	74,00
	4	3,33	123,21
	5	5,50	203,50
OFF IV	1	2,28	84,36
	2	2,35	86,95
	3	2,00	74,00
	4	3,33	123,21
	5	2,14	79,18

BADANIA DIAGNOSTYCZNE

W ramach monitorowania stanu zdrowia chorych na chorobę Parkinsona przeprowadzane są cykliczne badania diagnostyczne. W publikacji *Findley 2011* zebrano dane odnośnie liczby wykonywanych rocznie badań, tj.:

- ✿ Rezonans magnetyczny (RM);
- ✿ Tomografia komputerowa (TK);
- ✿ Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (Badania SPECT, ang. *single-photon emission computed tomography*).

Wycenę powyższych świadczeń opracowano na podstawie danych z Załącznika 2 do zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ [47]. Ze względu na brak precyzyjnych danych w badaniu *Findley 2011* odnośnie rodzaju wykonywanych badań diagnostycznych w analizie przyjęto średnią ze wszystkich dostępnych świadczeń w ramach tego samego badania. Średnią wycenę uwzględnioną w niniejszej analizie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 49.
Wycena badań diagnostycznych

Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy (PLN)
Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT)	448,75
Badania tomografii komputerowej (TK)	390,78
Badanie rezonansu magnetycznego (RM)	710,76

Poniżej zestawiono liczby wykonywanych świadczeń wraz z łącznym kosztem wszystkich analizowanych zabiegów diagnostycznych.

Tabela 50.
Roczne koszty badań diagnostycznych

Stan		Średnia liczba RM w roku	Średnia liczba TK w roku	Średnia liczba SPECT w roku	Łączny koszt zabiegów w roku (PLN)
OFF	H&Y				
OFF I	1	0,45	0,30	0,09	473,91
	2	0,36	0,30	0,07	404,52
	3	0,24	0,30	0,04	305,77
	4	0,26	0,37	0,05	351,82
	5	0,07	0,47	0,00	233,42
OFF II	1	0,20	0,34	0,22	372,12
	2	0,29	0,34	0,24	442,82
	3	0,38	0,34	0,30	537,58
	4	0,46	0,58	0,17	629,89
	5	0,56	0,67	0,33	807,94
OFF III	1	0,36	0,50	0,00	450,08
	2	0,44	0,50	0,00	510,49
	3	0,50	0,50	0,00	550,77
	4	0,67	0,50	0,00	671,60
	5	0,67	0,67	0,00	738,03
OFF IV	1	0,98	0,50	0,00	889,57
	2	0,80	0,50	0,00	761,63
	3	0,50	0,50	0,00	550,77
	4	0,67	0,50	0,00	671,60
	5	0,14	0,43	0,00	267,54

PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli zsumowane wszystkie bezpośrednie koszty medyczne związane ze stanami zdrowia H&Y oraz czasami trwania stanów *off*. Poniższe koszty uwzględniane są w całym horyzoncie analizy.

Tabela 51.
Roczne koszty stanów zdrowia (PLN)

	H&Y 1	H&Y 2	H&Y 3	H&Y 4	H&Y 5
OFF I	634,43	685,78	1 186,64	1 781,92	2 563,67
OFF II	396,54	502,39	1 559,44	4 826,04	8 029,60
OFF III	450,08	514,56	1 040,77	3 382,64	7 583,75
OFF IV	973,93	857,77	1 040,77	3 382,64	9 074,04

Tabela 52.
Koszty stanów zdrowia w cyklu 3-miesięcznym (PLN)

	H&Y 1	H&Y 2	H&Y 3	H&Y 4	H&Y 5
OFF I	158,61	171,45	296,66	445,48	640,92
OFF II	99,14	125,60	389,86	1 206,51	2 007,40
OFF III	112,52	128,64	260,19	845,66	1 895,94
OFF IV	243,48	214,44	260,19	845,66	2 268,51

10.4. Całkowity koszt różniący

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 53). Zawiera ona wymienione składowe całkowitych kosztów różniących oceniane technologie medyczne. Koszty przedstawione są w ujęciach: jako ponoszone jednorazowo (dla kosztów ponoszonych jednokrotnie w przypadku osoby nowo zdiagnozowanej), za koszt za 1 mg leku oraz w ujęciu dziennym (jako dzienny koszt leczenia jednego pacjenta daną kategorią kosztową).

Tabela 53.
Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN)

Kategoria kosztu		Koszt jednorazowy (PLN)	Koszt za 1 mg (PLN)	Koszt w cyklu 3-miesięcznym (PLN)
Koszt leków	apomorfina bez RSS	n/d	■	*
	apomorfina z RSS	n/d	■	*
	lewodopa	n/d	0,004	*
Koszt podania apomorfiny	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
Koszt domperidonu w premedykacji		12,40	0,10	n/d
Koszt domperidonu w dalszym leczeniu		n/d	0,10	83,40
Koszt ustalenia dawki progowej APO		■	■	■
Koszt początkowy monitorowania w terapii APO (w tym koszt kwalifikacji do programu)		223,00	n/d	130,00
Koszt dalszy monitorowania w OTD		n/d	n/d	37,00
Koszt leczenia działań niepożądanych w terapii APO		n/d	n/d	3,27
Koszt stanu H&Y 1 i OFF I		n/d	n/d	158,61
Koszt stanu H&Y 1 i OFF II		n/d	n/d	99,14
Koszt stanu H&Y 1 i OFF III		n/d	n/d	112,52
Koszt stanu H&Y 1 i OFF IV		n/d	n/d	243,48

Kategoria kosztu	Koszt jednorazowy (PLN)	Koszt za 1 mg (PLN)	Koszt w cyklu 3-miesięcznym (PLN)
Koszt stanu H&Y 2 i OFF I	n/d	n/d	171,45
Koszt stanu H&Y 2 i OFF II	n/d	n/d	125,60
Koszt stanu H&Y 2 i OFF III	n/d	n/d	128,64
Koszt stanu H&Y 2 i OFF IV	n/d	n/d	214,44
Koszt stanu H&Y 3 i OFF I	n/d	n/d	296,66
Koszt stanu H&Y 3 i OFF II	n/d	n/d	389,86
Koszt stanu H&Y 3 i OFF III	n/d	n/d	260,19
Koszt stanu H&Y 3 i OFF IV	n/d	n/d	260,19
Koszt stanu H&Y 4 i OFF I	n/d	n/d	445,48
Koszt stanu H&Y 4 i OFF II	n/d	n/d	1 206,51
Koszt stanu H&Y 4 i OFF III	n/d	n/d	845,66
Koszt stanu H&Y 4 i OFF IV	n/d	n/d	845,66
Koszt stanu H&Y 5 i OFF I	n/d	n/d	640,92
Koszt stanu H&Y 5 i OFF II	n/d	n/d	2 007,40
Koszt stanu H&Y 5 i OFF III	n/d	n/d	1 895,94
Koszt stanu H&Y 5 i OFF IV	n/d	n/d	2 268,51

*koszty różne w zależności od cyklu

Całkowite koszty bezpośrednie różniące oceniane technologie medyczne przedstawiono w rozdziale prezentującym wyniki (Rozdział 12).

11. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	40 lat (dożywni)	Założenie
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	Założenie
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	Wytyczne AOTMiT [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTMiT [1]

Parametr	Wartość	Źródło
Długość cyklu w modelowaniu	3-miesięczny	Założenie
liczba godzin w ciągu dnia poza snem	14	Walter 2014 [44]
Cena zbytu netto za opakowanie Dacepton, 5 mg/ml, 5 fiolek	██████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [4]
Cena 1 mg apomorfiny bez RSS	██████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [4]
Cena 1 mg apomorfiny z RSS	██████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [4]
Cena 1 mg lewodopy	0,004 PLN	średnia z danych sprzedażowych NFZ
Cena 1 mg domperidonu	0,10 PLN	dane z aptek internetowych [5]
██████████	██████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [4]
██████████	██████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [4]
██████████	██████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [4]
Dawka dobową APO CSI (mg)	100,00	ChPL Dacepton [7]
Początkowa dawka dobową lewodopy w leczeniu ciągłym (mg)	892,95	średnia z badań włączonych do AKL [22]
Dzienna zmiana dawki lewodopy w leczeniu ciągłym (mg)	-0,56	średnia z badań włączonych do AKL [22]
Dawka dobową lewodopy (mg)	892,95	średnia z badań włączonych do AKL [22]
Dawka domperidonu w premedykacji (mg)	120,00	ChPL Dacepton [7]
Dzienna dawka domperidonu w trakcie leczenia (mg)	8,84	średnia z badań włączonych do AKL [22]
Koszt ustalenia dawki progowej APO	2 340,00	Zał. 1 do Zarządzenia nr 14/2017/DGL [46]
Roczne prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych	0,42	Di Rosa 2003 [10]
Koszt stanu H&Y 1 i OFF I	158,61	Findley 2011 [13], Zarządzenie 129/2016/DSOZ [45], Zarządzenie 67/2016/DSOZ [47], Informator o umowach [17]
Koszt stanu H&Y 1 i OFF II	99,14	
Koszt stanu H&Y 1 i OFF III	112,52	
Koszt stanu H&Y 1 i OFF IV	243,48	
Koszt stanu H&Y 2 i OFF I	171,45	
Koszt stanu H&Y 2 i OFF II	125,60	
Koszt stanu H&Y 2 i OFF III	128,64	
Koszt stanu H&Y 2 i OFF IV	214,44	
Koszt stanu H&Y 3 i OFF I	296,66	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej w wariancie bez RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez wyniki generowane dla tych parametrów z użyciem alternatywnych macierzy przejścia między stanami modelu oraz zestawów użyteczności.

Oszacowania minimalne dla wyników zdrowotnych QALY dla obu rozważanych leków uzyskano przy przyjęciu zestawu użyteczności z publikacji *Walter 2014* i *Palmer 2000* (wariant VAS), natomiast oszacowania maksymalne w ramieniu APO przy pomocy modelowania za pomocą macierzy przejścia opracowanej na podstawie publikacji *Eggington 2013*, zaś w ramieniu OTD dla wariantu braku dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych. Minimalny koszt dla stosowania APO uzyskano w przypadku przyjęcia dobowej dawki APO na podstawie danych zebranych z publikacji, natomiast maksymalny uzależniony jest modelowania za pomocą macierzy przejścia opracowanej na podstawie publikacji *Johnson 2013*. W przypadku OTD minimalny i maksymalny koszt leczenia zależy od sposobu naliczania kosztów choroby Parkinsona związanych ze stanem zdrowia H&Y I-II. Zmienność wyników w wariancie z uwzględnieniem RSS uzależniona jest od analogicznych parametrów analizy.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 59.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania APO z OTD

13. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

13.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne sposoby wyznaczania macierzy przejścia w modelu Markowa oraz zestawów użyteczności.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość podstawowa	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Zgodnie w Wytycznymi AOTMiT	AOTMiT [1]
██████████	████	████	████	████████████████████	████
średni kurs euro (PLN)	4,29	max	4,35		
liczba godzin w ciągu dnia (poza snem)	14,00	min	12,00	Wariant w którym chorzy są aktywni w ciągu dnia przez 12 godzin	Założenie
liczba godzin w ciągu dnia (poza snem)	14,00	alter	16,00	Wariant w którym chorzy są aktywni w ciągu dnia przez 16 godzin	Założenie
koszt 1 mg domperidonu (nierefundowany) (PLN)	0,103	min	0,08	Warianty testujące wartość minimalną i maksymalną kosztu 1 mg domperidonu z danych zebranych z aptek internetowych	Apteki internetowe [5]
koszt 1 mg domperidonu (nierefundowany) (PLN)	0,103	alter	0,13		
dawka dobową APO CSI (mg)	100,00	alter	72,20	Przyjęcie średniej dobowej dawki APO na podstawie danych zebranych z odnalezionych badań klinicznych (Rozdział 10.2.1.1)	Analiza Kliniczna [22]
początkowa dawka dobową lewodopy w leczeniu ciągłym (mg)	892,95	min	788,35	Testowanie wartości minimalnej i maksymalnej na podstawie danych zebranych z odnalezionych badań klinicznych (Rozdział 10.2.1.2)	Analiza Kliniczna [22]
początkowa dawka dobową lewodopy w leczeniu ciągłym (mg)	892,95	max	997,54		
dzienna zmiana dawki lewodopy w leczeniu ciągłym (mg)	-0,56	min	-0,13	Testowanie wartości minimalnej i maksymalnej na podstawie danych zebranych z odnalezionych badań klinicznych (Rozdział 10.2.1.2)	Analiza Kliniczna [22]
dzienna zmiana dawki lewodopy w leczeniu ciągłym (mg)	-0,56	max	-0,98		

Parametr	Wartość podstawowa	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Zużycie zasobów opieki zdrowotnej związane ze stanem zdrowia	Regresja liniowa	alter	Koszt zerowy dla stanów H&Y 1 i H&Y 2	Testowanie alternatywnych wariantów kosztów choroby Parkinsona związanymi ze stanami zdrowia H&Y I-II. Wariant obarczony ryzykiem niedokładności ze względu na brak szczegółowych danych (Rozdział 10.3.6)	Założenie
Zużycie zasobów opieki zdrowotnej związane ze stanem zdrowia	Regresja liniowa	alter	Koszt dla stanów H&Y 1 i H&Y 2 taki jak dla stanu H&Y 3		
Zestaw użyteczności	Lowin 2011 i Palmer 2000 (SG)	alter	Lowin 2011 i Palmer 2000 (VAS)	Testowanie alternatywnych zestawów użyteczności (Rozdział 9.4)	Lowin 2011 [23], Palmer 2000 [31], Walter 2014 [44]
Zestaw użyteczności	Lowin 2011 i Palmer 2000 (SG)	alter	Walter 2014 i Palmer 2000 (SG)		
Zestaw użyteczności	Lowin 2011 i Palmer 2000 (SG)	alter	Walter 2014 i Palmer 2000 (VAS)		
Macierz przejścia	Davey 2001 - brak przejścia do lepszych stanów	alter	Davey 2001 - brak przejścia do lepszych stanów i brak przejścia o więcej niż jeden stan	Testowanie alternatywnych macierzy przejścia w modelu Markowa.	Davey 2001 [9]
Macierz przejścia	Davey 2001 - brak przejścia do lepszych stanów	alter	Eggington 2013 - brak przejścia do lepszych stanów i brak przejścia o więcej niż jeden stan	Testowanie alternatywnych macierzy przejścia w modelu Markowa	Eggington 2013 [11]
Macierz przejścia	Davey 2001 - brak przejścia do lepszych stanów	alter	Johnson 2013 - brak przejścia do lepszych stanów i brak przejścia o więcej niż jeden stan	Testowanie alternatywnych macierzy przejścia w modelu Markowa	Johnson 2013 [19]

Parametr	Wartość podstawowa	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Roczny koszt monitorowania w ramieniu APO (PLN)	520,00	max	2 392,00	Testowanie alternatywnych rodzajów świadczeń (rozdział 10.3.4.)	Założenie
Roczny koszt leczenia DN (PLN)	15,42	max	43,33	Testowanie alternatywnych rodzajów świadczeń (rozdział 10.3.5.)	Założenie
Koszt 1 mg lewodopy ponoszony przez NFZ (PLN)	0,00393	min	0,00387	Minimalny koszt NFZ wynikający z udziału chorych 75+	Założenie
Koszt 1 mg lewodopy ponoszony przez NFZ (PLN)	0,00393	max	0,00398	Maksymalny koszt NFZ wynikający z udziału chorych 75+	Założenie

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy w perspektywie wspólnej mają następujące parametry⁶:



W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynników ICUR o mniej niż 5%.

Interpretacja analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego jest analogiczna.

14. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników przeprowadzono wielokierunkową probabilistyczną analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej wpływ zmiany wartości następujących parametrów na wartość ICUR:



⁶ Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale (Rozdział 12.).

[REDACTED]

[REDACTED] W tabeli poniżej przedstawiono współczynniki wykorzystanych rozkładów.

Tabela 65.
Parametry i rozkłady wykorzystane w wielokierunkowej analizie wrażliwości

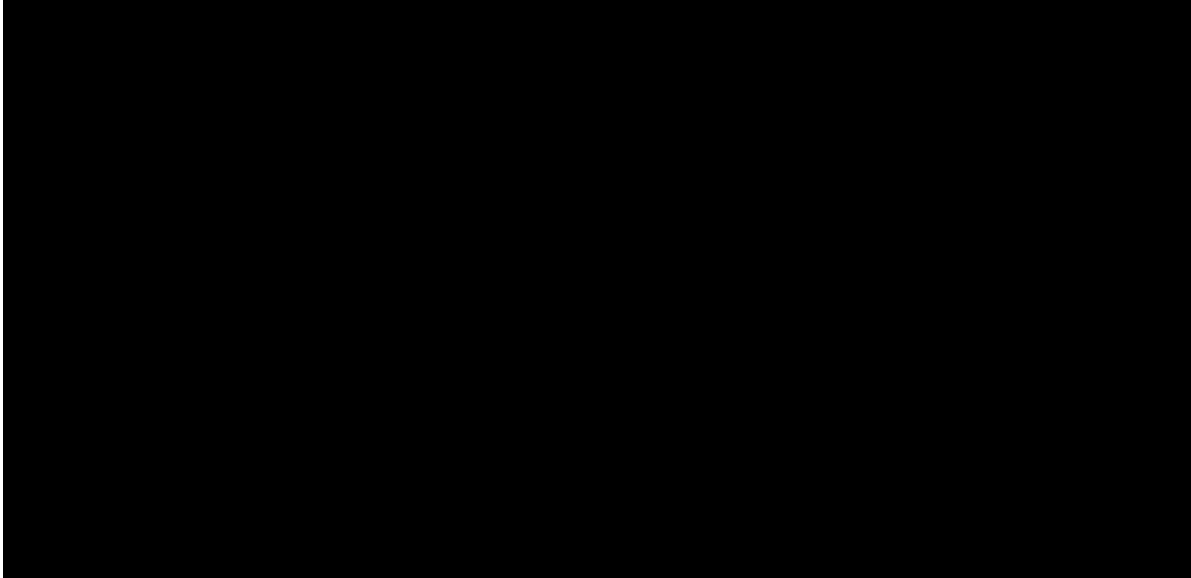
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

[REDACTED]

W modelu przeprowadzono tysiąc symulacji (losując z rozkładu teoretycznego nowe wartości zmiennych przedstawionych powyżej) metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel). Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla współczynnika ICUR w perspektywie płatnika publicznego, w z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS przedstawiono na poniższych wykresach:

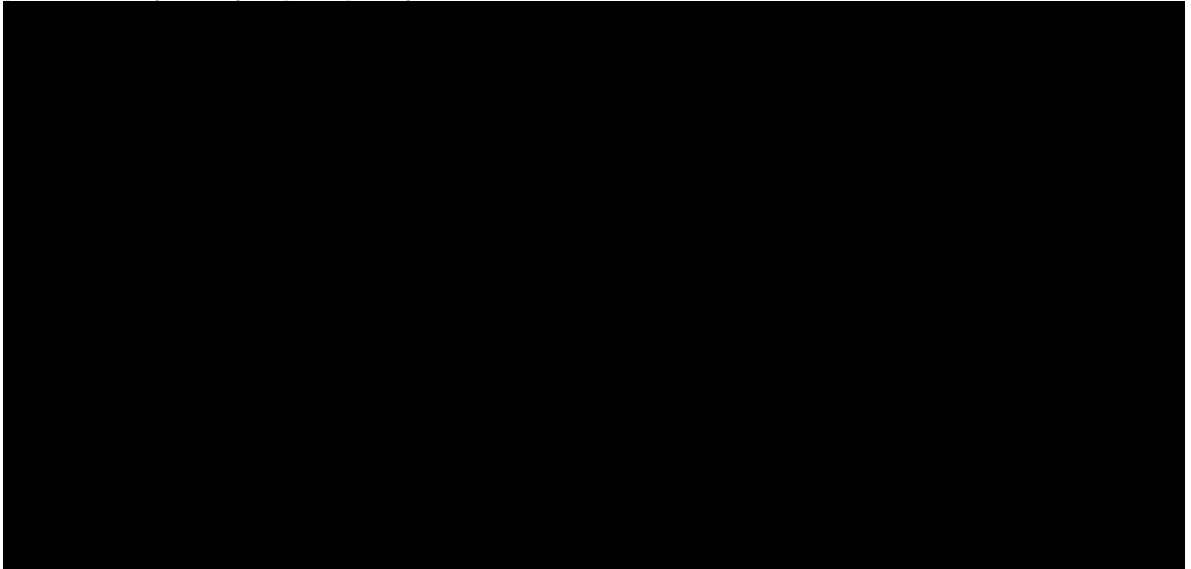
Rysunek 2.

Rozkład możliwych wyników dla współczynnika ICUR będących rezultatem analizy probabilistycznej w perspektywie NFZ, z RSS



Rysunek 3.

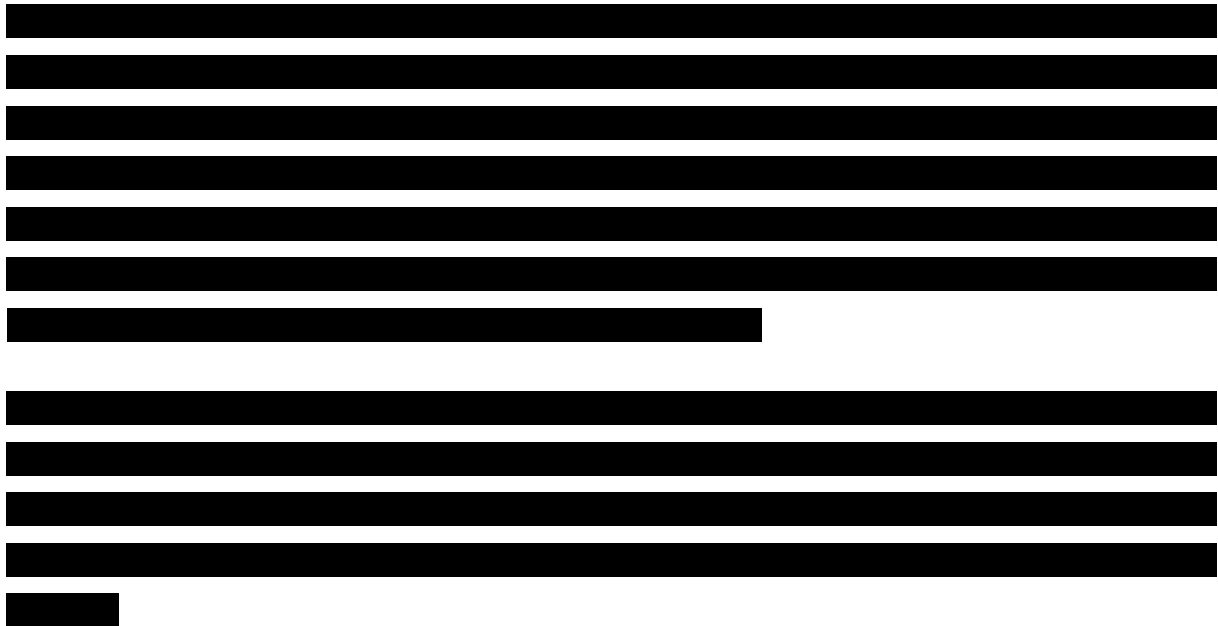
Rozkład możliwych wyników dla współczynnika ICUR będących rezultatem analizy probabilistycznej w perspektywie NFZ, bez RSS



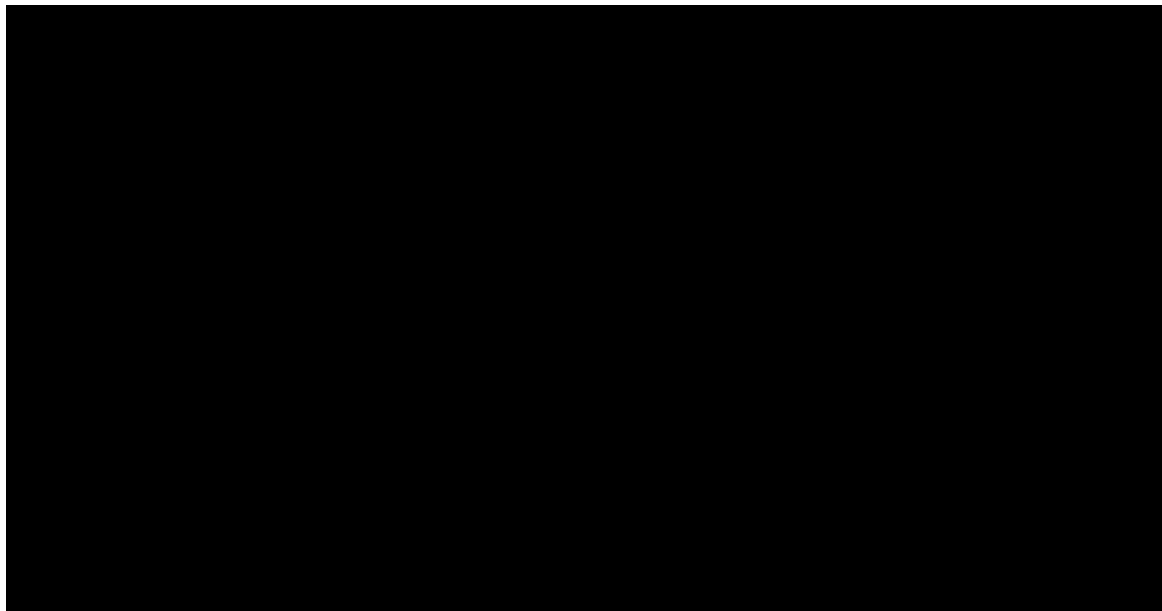
Na powyższym wykresach przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

Jednym z możliwych podejść umożliwiających oszacowanie progu opłacalności jest odniesienie się do wartości równej trzykrotnej wartości Produktu Krajowego Brutto na 1

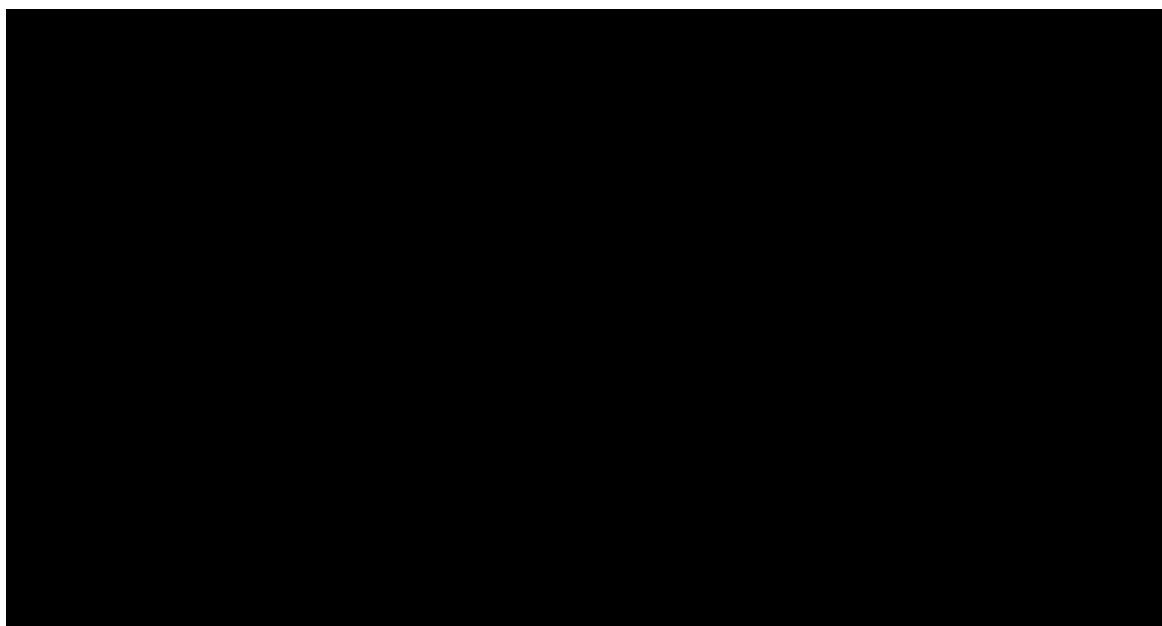
mieszkańca (PKB *per capita*). Zgodnie z artykułem 12. *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [41] tak ustalany próg opłacalności jest jednym z kryteriów uwzględnianych przy wydawanej przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją. Wartość progu opłacalności w Polsce wynosi na dzień przeprowadzania analizy 130 002 PLN. Wszystkie punkty leżące poniżej i na prawo od tej krzywej oznaczają sytuację, w której analizowana interwencja jest opłacalna.



Rysunek 4.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej APO względem OTD, perspektywa NFZ, z RSS



Rysunek 5.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej APO względem OTD, perspektywa NFZ, bez RSS



15. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 13.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

15.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 66.).

Tabela 66.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁷

Kod	Kategoria	Klasa	Kryterium 1		Kryterium 2		Kryterium 3		Kryterium 4		Wartość
			Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	

⁷ Walidację wewnętrzną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w wariacie bez RSS.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono 6 równań:

W ramieniu APO:

- ☉ suma odsetków chorych w stanach 1-5 w skali H&Y + skumulowany odsetek zgonów + skumulowany odsetek chorych przechodzących na OTD = 1;
- ☉ suma odsetków chorych w stanach OFF I-IV = 1;

W ramieniu OTD:

- ☉ suma odsetków chorych w stanach 1-5 w skali H&Y + skumulowany odsetek zgonów = 1;
- ☉ suma odsetków chorych w stanach OFF I-IV = 1.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

15.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – apomorfiny podawanej w ciągłych wlewie podskórnym (Walter 2014 [44]). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 67.).

Tabela 67.

Wyniki analizy z badania Walter 2014 – perspektywa płatnika brytyjskiego

Kategoria kosztowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego pacjenta			
	APO CSI	LCIG ⁸	DBS ⁹	SOC ¹⁰
Koszty ogółem (GBP)	78 251	130 011	87 730	76 793

⁸ ang. *levodopa/carbidopa intestinal gel* – żel dojelitowy lewodopy/karbidopy

⁹ ang. *deep brain stimulation* – głęboka stymulacja mózgu

¹⁰ ang. *standard of care* – standardowa terapia doustna

Kategoria kosztowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego pacjenta			
	APO CSI	LCIG ⁸	DBS ⁹	SOC ¹⁰
QALY	2,85	3,06	2,75	2,62
LY	6,28	6,93	6,38	5,76
ICER (GBP/QALY)		244 685	dominujący	6 440

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu na dolary amerykańskie (USD)

Wyniki analizy przedstawione w publikacji *Walter 2014* wskazują, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia w wyniku zastąpienia OTD technologią APO w leczeniu osób z chorobą Parkinsona wynosi 6 440 GBP, co mieści się w przyjętym w Wielkiej Brytanii progu opłacalności określonym na poziomie 20 000 GBP. Co więcej, w wyniku zastosowania wnioskowanej terapii APO zwiększa się długość życia skorygowana jakością względem technologii OTD (o równowartość ok. 0,23 lat w pełnym zdrowiu). Ostateczna konkluzja badania *Walter 2014* opiera się na stwierdzeniu, że przy uwzględnieniu kryterium progu opłacalności, APO jest terapią efektywną kosztowo oraz przynoszącą dodatkowe korzyści zdrowotne schematem leczenia osób z chorobą Parkinsona. Wniosek o efektywności kosztowej APO względem OTD sformułowany na podstawie badania *Walter 2014* stoi w sprzeczności z ostateczną konkluzją o braku efektywności kosztowej wynikającą z niniejszej analizy.

Zróznicowanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej oraz wyników z badania *Walter 2014* opiera się na kilku przyczynach. Po pierwsze, w badaniu *Walter 2014* uwzględniono mniejsze średnie dawkowanie APO wynoszące 75 mg na dobę. Po drugie, standardowa terapia doustna charakteryzuje się znacznie wyższym kosztem w Wielkiej Brytanii w stosunku do warunków polskich.

Podobne wnioski można wyciągnąć z analizy przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego w Niemczech, które również opisano w publikacji *Walter 2014*.

15.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Główny cel niniejszej walidacji polegał na udowodnieniu, że wykorzystane w ramach niniejszej analizy modelowanie stanów zdrowia jest zgodne z długoterminowymi wynikami badań obserwacyjnych.

Z kolei w badaniu *Hughes 1993* [16] autorzy zaobserwowali utrzymującą się w kolejnych latach ciągłego stosowania apomorfiny we wlewie podskórnym (do 5 lat) niską wartość liczby godzin w ciągu dnia w stanie *off* – przeciętnie od 3 do 4 godzin. Wyniki tego długoterminowego badania są zgodne z przyjętym w niniejszej analizie modelowaniu prawdopodobieństwa pozostania w stanie *off* w ciągu dnia, w którym po 5 latach w ramieniu APO wciąż u ponad połowy chorych długość trwania stanów *off* w ciągu dnia jest niższa niż 25% części dnia.

16. Ograniczenia i założenia

Jedno z podstawowych ograniczeń analizy ekonomicznej wynika z faktu, że dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności stosowania apomorfiny dotyczą nierandomizowanych grup pacjentów z grupą kontrolną. Przede wszystkim przejawia się to w nierównomiernym rozłożeniu chorych leczonych porównywanymi interwencjami w poszczególnych stanach zdrowia mierzonych w skali UPDRS III, a co za tym idzie różnych rozkładach początkowych populacji chorych dla porównywanych interwencji w prezentowanym modelu. Grupy pacjentów, którzy byli leczeni APO, mieli zwykle wyższy wynik w skali UPDRS III (czyli charakteryzowali się gorszym stanem zdrowia; wszystkie różnice były istotne statystycznie). W związku z tym konieczne było wprowadzenie korekty uzysku QALY związanego z różnym rozkładem początkowym chorych. W tym celu w modelu oszacowano różnicę QALY między obiema grupami chorych w przypadku braku aktywnego leczenia, czyli uzysk wynikający wyłącznie z różnicy w rozkładach początkowych. Takie podejście ma na celu minimalizację błędów oszacowania wyników. Należy jednak podkreślić, że ze względu na fakt, że APO było podawane pacjentom w średnio gorszym stanie, zastosowana metody analityczna może działać co najwyżej na niekorzyść ocenianej interwencji¹¹.

¹¹ Gdyż osiągnięcie poprawy zdrowia przy gorszym, początkowym stanie pacjenta wydaje się być trudniejsze do osiągnięcia niż w wypadku, gdy początkowy przebieg choroby nie jest na tyle zaawansowany.

[REDACTED]

[REDACTED]

Kolejnym ograniczeniem analizy jest fakt, że we wnioskowanym Programie Lekowym jednym z kryteriów włączenia jest stan zdrowia ≥ 3 w skali H&Y. W niniejszej analizie było niemożliwe uwzględnienie takiego kryterium ze względu na brak szczegółowych danych w badaniach.

W związku z faktem, iż stosowanie APO wiąże się z możliwością przerwania tego leczenia i powrotu do standardowej terapii. W niniejszej przyjęto, że w wyniku zaprzestania terapii stan pacjenta pogarsza się do stanu, który osiągnąłby bez stosowania tych preparatów, co jest założeniem konserwatywnym.

Kolejnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont czasowy obserwowany w badaniach klinicznych. Najdłuższy okres obserwacji chorych w badaniach klinicznych wynosił 2 lata. Tymczasem leczenie choroby Parkinsona ma charakter praktycznie dożywotni. W związku z brakiem badań długookresowych, w analizie ekonomicznej ekstrapolowano wyniki skuteczności. Ekstrapolacji tej dokonano na podstawie danych rocznych lub dwuletnich. Wnioskowanie na podstawie tych wyników obarczone jest zatem niepewnością. Podkreślić jednak należy, że jest ono oparte na najlepszych, spośród dostępnych, dowodach naukowych (ang. *Best Available Evidence*).

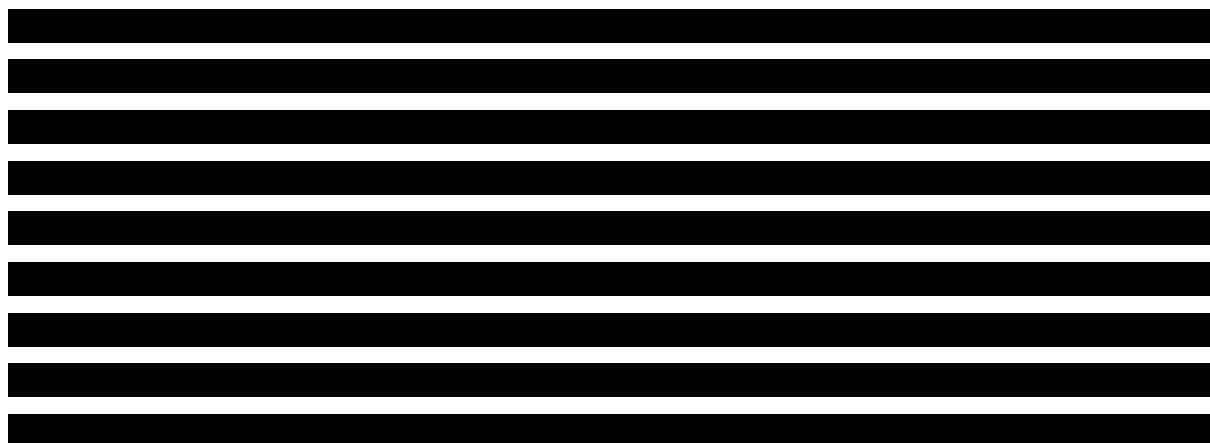
17. Podsumowanie i wnioski końcowe

Apomorfinie w analizowanym wskazaniu można przypisać status leku sierocego. Jest bowiem przeznaczona dla wąskiej grupy chorych, którzy aktualnie nie otrzymują odpowiedniego leczenia. Wnioskowane wskazanie, zgodnie z kryteriami przyjmowanymi w Unii Europejskiej, należy do chorób rzadkich.

W związku z tym w części pierwszej (głównej) przedstawiono uzasadnienie ceny produktu Dacepton®, zakładając właściwsze podejście egalitarne do podejmowania decyzji refundacyjnej w tym przypadku.

Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie czynią obecnie wyjątków dla technologii lekowych stosowanych w chorobach rzadkich oraz ultraradkich i nie zwalniają w tym przypadku z konieczności przedstawienia pełnej analizy ekonomicznej. W związku z tym, aby pozostać w zgodzie w tymi Wytycznymi przedstawiono również ocenę opłacalności apomorfiny względem komparatorów. Jej wyniki nie powinny być jednak podstawą do podejmowania decyzji refundacyjnej.

Celem analizy ekonomicznej było dokonanie oceny opłacalności stosowania w Polsce apomorfiny (produktu Dacepton®) w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych w przebiegu choroby Parkinsona. Do oceny efektywności kosztowej APO względem OTD zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której jako miarę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). W tym celu skonstruowana model Markowa w oparciu o dostępne badania.



[Redacted text block]

18. Dyskusja

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W wykonanym przeglądzie systematycznym innych analiz ekonomicznych odnaleziono 1 publikację spełniającą kryteria wyszukania, tj. *Walter 2014* [52]. Dla porównania przedstawiono wnioski z publikacji *Walter 2014*.

W Wielkiej Brytanii, inkrementalny współczynnik efektywności kosztów terapii CSAI w stosunku do OTD wyniósł 6 440,45 GBP/QALY, natomiast w Niemczech 74 695,62 EUR/QALY

Koszt terapii CSAI wynosi 78 251,49 GBP oraz 104 500,08 EUR, a wartości QALY 2,85 i 2,92 (odpowiednio dla Wielkiej Brytanii oraz Niemiec).

Koszt terapii OTD wynosi 76 793,49 GBP oraz 90 011,91 EUR, a wartości QALY 2,62 i 2,73 (odpowiednio dla Wielkiej Brytanii oraz Niemiec).

[REDACTED]

19. Załączniki

19.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

19.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊖ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊖ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

19.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 68.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia analiz dotyczących jakości życia.

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR QoL OR "quality of life" OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D OR HUI OR "health utilities index"	449 704
2	Parkinson OR "Parkinson's disease" OR "Parkinson disease" OR "Parkinson's syndrome" OR "paralysis agitans" OR "shaking palsy"	99 020
3	"Advanced parkinson" OR "advanced parkinson's" OR "motor fluctuations" OR "motor fluctuation" OR "on-off" OR "on/off" OR "on off" OR "time off" OR "times off" OR "off times" OR "off time" OR "off state" OR "off period" OR "off periods" OR "off fluctuation" OR "off fluctuations" OR "off episode" OR "off episodes" OR fenomenon OR Phenomenon OR phenomena OR fluctuating OR fluctuate*	761 847
4	1 AND 2 AND 3	814

Data ostatniego wyszukiwania: 18.04.2017

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

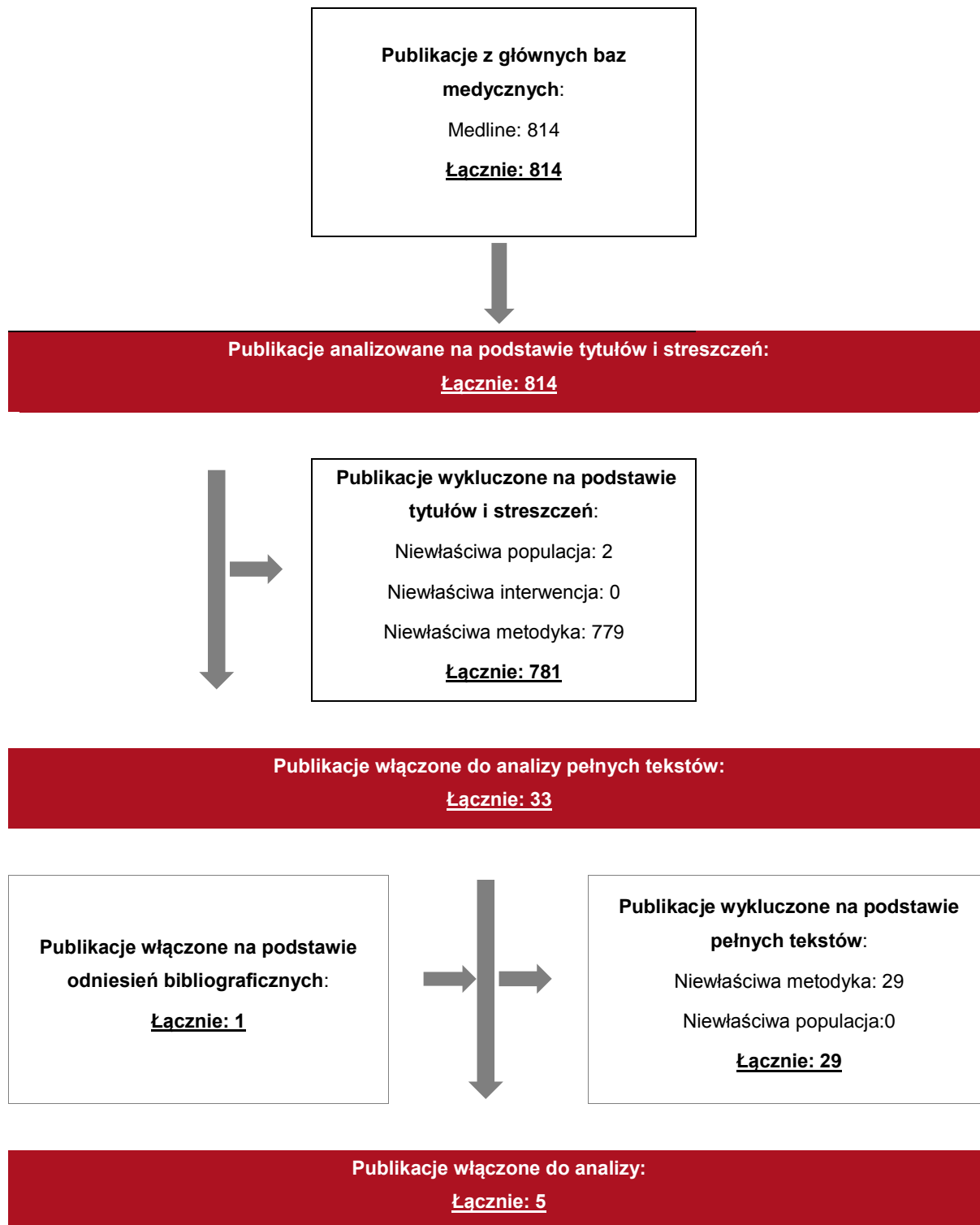
19.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 6.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu



19.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 814 publikacji w bazie Medline w formie tytułów i abstraktów.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych.

19.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie w przeglądzie systematycznym odnaleziono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych, 4 z nich na podstawie analizy pełnych tekstów: *Bolanos 2015* [3], *Eggington 2013* [11], *Findley 2005* [13], *Lowin 2011* [23] oraz 1 na podstawie odniesień bibliograficznych: *Siderowf 2002* [38].

Jedną z publikacji, w których raportowano jakość życia u chorych na Parkinsona w różnych stanach jest publikacja *Lowin 2011*. W badaniu tym przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

We włączonym opracowaniu autorzy oceniali za pomocą modelu Markowa terapię preparatem Duodopa® w porównaniu z OTD u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Wartości jakości życia zostały przedstawione jako wartości użyteczności obliczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D (ang. *European Quality of Life – 5 Dimensions*).

EQ-5D jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej. Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

Wartości użyteczności przedstawiono dla 13 stanów: 3 stanów zaawansowania choroby według skali Hoehn-Yahra (H&Y III-V), a w ramach każdego z nich dla 4 stanów opisujących długość trwania epizodów *off* w ciągu dnia oraz stan „zgon”.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 69.).

Tabela 69.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie badania *Lowin 2011* oceniającego jakość życia chorych na chorobę Parkinsona

	OFF 1	OFF 2	OFF 3	OFF 4
H&Y III	0,643	0,555	0,467	0,379
H&Y IV	0,387	0,299	0,211	0,123
H&Y V	0,131	0,043	-0,045	-0,133
Zgon	0			

Badanie *Lowin 2011* [23] posłużyło jako źródło założeń do modelu, które przedstawiono i dokładnie scharakteryzowano w dalszym rozdziale (Rozdział 9.4.).

Kolejnym opracowaniem, w której estymowana jest jakość życia u chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona jest publikacja *Bolanos 2015*.

Jakości życia zostały obliczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L oraz PDQ-8.W badaniu wzięło udział 585 meksykańskich pacjentów z chorobą Parkinsona (54,4% mężczyzn i 45,5% kobiet), średnio 7,6 lat od diagnozy. Raportowane są w niej wyniki badania przekrojowego pacjentów z 5 ośrodków w Meksyku. Średni wiek pacjentów wynosił 62,9 lat.

Nasilenie choroby określano według skali Hoehn & Yahr. Wszyscy pacjenci przeszli leczenie antyparkinsonowskie (75,7% lewodopą i 60,3% agonistą dopaminy). Procentowy udział pacjentów z kolejnymi stadiami choroby według skali H&Y wyglądał w następujący sposób: 59,2% łagodna choroba (etapy I-II), 30,6% umiarkowane stadium choroby (III) i 10,2% zaawansowana choroba (etapy IV i V).

Wyniki kwestionariusza EQ-5D wśród badanych przedstawione są w poniższej tabeli:

Tabela 70.
Użyteczności kwestionariusza EQ-5D-5L raportowane w badaniu *Bolanos 2015*.

	Wartości użyteczności (średnia ± SD)
H&Y I-II	0.77 ± 0.13
H&Y III	0.65 ± 0.18
H&Y IV-V	0.47 ± 0.22

SD – ang. *Standard Deviation* – odchylenie standardowe

Publikacja *Eggington 2013* przedstawia wartości jakości życia w poszczególnych stanach chorobowych i czasach trwania stanów OFF.

W badaniu zastosowano 5-letni horyzont czasowy. Koszty oraz efektywność terapii oceniono za pomocą modelu Markowa. Wartości użyteczności dla dwóch pierwszych stadiów choroby w skali H&Y (I i II) zaczerpnięto z publikacji *Palmer 2000* [31], a dla stanów III, IV, V z badania *Lowin 2011*.

Tabela 71.
Jakość życia raportowana w publikacji *Eggington 2013*

	OFF 1	OFF 2	OFF 3	OFF 4
H&Y I*	0.78	0.74	0.68	0.51
H&Y II	0.72	0.72	0.66	0.49
H&Y III	0,643	0,555	0,467	0,379
H&Y IV	0,387	0,299	0,211	0,123
H&Y V	0,131	0,043	-0,045	-0,133

*dla tego stanu przytoczono błędne wartości użyteczności w publikacji *Eggington 2013*. Na podstawie publikacji *Palmer 2000*, na którą powołują się autorzy publikacji *Eggington 2013* zestaw użyteczności (mierzony metodą *standard gamble*) wynosi 0,78; 0,74; 0,68 i 0,51 odpowiednio dla stanów OFF 1; OFF 2; OFF 3 i OFF 4, nie zaś 0,74; 0,68; 0,64 i 0,52 jak podają autorzy publikacji *Eggington 2013*.

Kolejnym badaniem dostarczającym informacji o jakości życia pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona jest publikacją *Findley 2005* [13].

W badaniu brało udział 97 Brytyjczyków cierpiących na chorobę Parkinsona (w tym 50 mężczyzn). Jakość życia określano na podstawie kwestionariusza EQ-5D, SF-36 oraz PDQ-39. Stopień zaawansowania choroby badano za pomocą skali H&Y. Średni wiek badanych wynosił 73 lata (36-94 lat), a czas od postawienia diagnozy 5,8±4,9 lat.

Tabela 72.

Użyteczności z kwestionariusza EQ-5D raportowane w badaniu *Findley 2005*.

	Użyteczność: Średnia (SD)
H&Y I	0.96 (0,13)
H&Y I.5	0.77 (0,20)
H&Y II	0.65 (0,34)
H&Y II.5	0.56 (0,29)
H&Y III	0.26 (0,32)
H&Y IV	0.19 (0,62)
H&Y V	- 0.21 (0,17)

Ostatnim badaniem raportującym jakość życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D, w chorobie Parkinsona jest publikacja *Siderowf 2002*. Do badania zakwalifikowano 97 chorych, w wieku średnio 69,4 lata (67% mężczyzn). Średni czas jaki minął od rozpoznania choroby wynosił 8,7 ±7lat.

Tabela 73.

Jakość życia z kwestionariusza EQ-5D raportowana w publikacji *Siderowf 2002*

	Użyteczność: Średnia (SD)
H&Y 1 i 1,5	0.63 (0.29)
H&Y II	0.70 (0.22)
H&Y 2.5	0.65 (0.10)
H&Y III	0.45 (0.25)
H&Y IV i V	0.34 (0.27)

SD – ang. *Standard Deviation* – odchylenie standardowe

19.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [36] i *Wytycznymi AOTMiT* [1], w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

19.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączone badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ✳ **populacja:** chorzy ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (stany *on-off*), które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy;
- ✳ **interwencja:** apomorfina;
- ✳ **komparatory:** Optymalna Terapia Doustna (OTD)
- ✳ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ✳ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ✳ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ✳ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ✳ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

19.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 74.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazach Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	965 832	83 964
2	Parkinson OR "Parkinson's disease" OR "Parkinson disease" OR "Parkinson's syndrome" OR "paralysis agitans" OR "shaking palsy"	99 020	6 058
3	"Advanced parkinson" OR "advanced parkinson's" OR "motor fluctuations" OR "motor fluctuation" OR "on-off" OR "on/off" OR "on off" OR "time off" OR "times off" OR "off times" OR "off time" OR "off state" OR "off period" OR "off periods" OR "off fluctuation" OR "off fluctuations" OR "off episode" OR "off episodes" OR fenomenon OR Phenomenon OR phenomena OR fluctuating OR fluctuate*	761 847	13 464
4	Apomorphine OR apomorfine OR Apomorphin* OR Apokinin OR Britaject OR "apo-go" OR dacepton OR apokyn	17 158	313
3	1 AND 2 AND 3 AND 4	18	6

Data ostatniego wyszukiwania: 18.04.2017

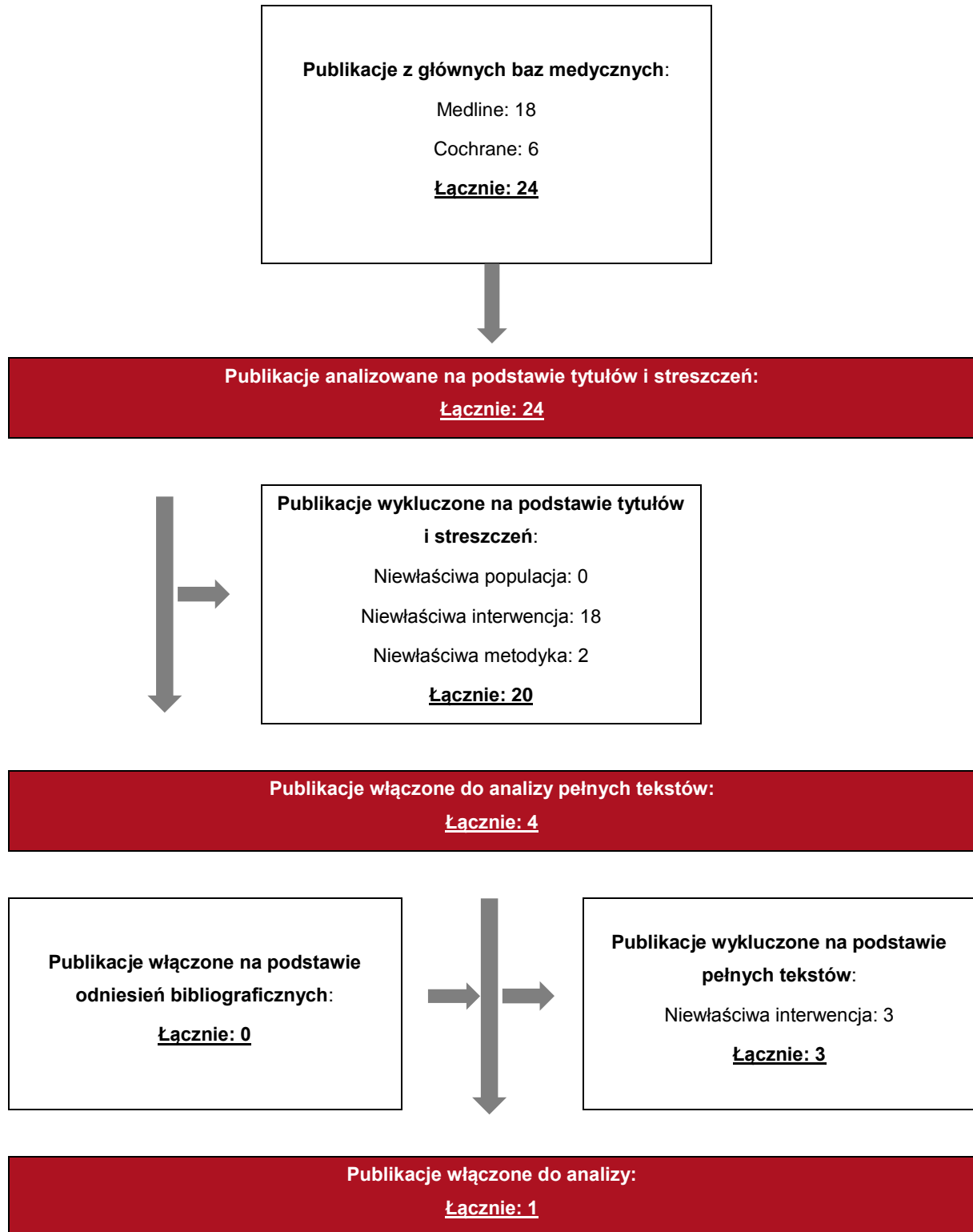
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

19.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia analiz ekonomicznych



19.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 24 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ✿ w bazie Medline odnaleziono 18 publikacji;
- ✿ w bazie Cochrane Library odnaleziono 6 publikacji.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację analizy ekonomicznej.

19.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania apomorfiny w porównaniu z lewodopą/karbidopą w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych w przebiegu choroby Parkinsona.

Celem publikacji *Walter 2014* [44] była ocena kosztowej efektywności zastosowania dwóch schematów leczenia: terapii apomorfina (CSAI Continuous subcutaneous apomorphine) w porównaniu z zastosowaniem terapii lewodopą/karbidopą (LCIG - Levodopa/carbidopa intestinal gel) z perspektywy płatnika publicznego w krajach Wielka Brytania oraz Niemcy.

W tym celu skonstruowano model Markowa, który zakłada, że pacjenci z PD znajdują się w stadium zaawansowania choroby III, IV lub V zgodnie ze skalą H & Y i na początku leczenia spędzają więcej niż 50% czasu po przebudzeniu (14 godzin) w stanie OFF. Przejścia od stanu do stanu odbywają się zgodnie ze zbiorem prawdopodobieństw przejścia.

Skonstruowany model obejmował 13 stanów chorobowych: 3 stanów zaawansowania choroby według skali Hoehn-Yahra (H&Y III-V), a w ramach każdego z nich dla 4 stanów opisujących długość trwania epizodów *off* w ciągu dnia oraz stan „zgon”.

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Pierwotny podział chorych przyjęto na 25% w H&Y 3, 50% w H&Y 4, and 25% w H&Y 5, według danych z publikacji *Lowin 2011*. Średni wiek pacjentów wynosił 59,1 lat (52-67 lat).

W celu oszacowania kosztów związanych z leczeniem PD, w modelu zostały uwzględnione koszty bezpośrednie, w tym koszty leczenia powikłań oraz zdarzeń niepożądanych.

Z ekonomicznego punktu widzenia, terapia apomorfina jest opłacalna kosztowo i efektywnie oraz może być stosowana jako alternatywa leczenia lewodopą u pacjentów z zaawansowanym PD.

W Wielkiej Brytanii, inkrementalny współczynnik efektywności kosztów terapii CSAI w stosunku do OTD wyniósł 6 440,45 GBP/QALY, natomiast w Niemczech 74 695,62 EUR/QALY

Koszt terapii CSAI wynosi 78 251,49 GBP oraz 104 500,08 EUR, a wartości QALY 2,85 i 2,92 (odpowiednio dla Wielkiej Brytanii oraz Niemiec).

Koszt terapii OTD wynosi 76 793,49 GBP oraz 90 011,91 EUR, a wartości QALY 2,62 i 2,73 (odpowiednio dla Wielkiej Brytanii oraz Niemiec).

19.3. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu

W niniejszej analizie parametry, które można uznać za kluczowe i które powinny być przedmiotem przeglądu systematycznego to:

- ⊕ Przeciętna dzienna dawka apomorfiny;
- ⊕ Przeciętna dzienna dawka lewodopy;
- ⊕ Przeciętna początkowa dawka lewodopy stosowanej w trakcie terapii apomorfina.

Z uwagi na to, iż wymienione parametry zostały oszacowane przy wykorzystaniu licznych publikacji włączonych do *Analizy klinicznej*, a także zostały testowane w analizie wrażliwości odstąpiono w wykonaniu przeglądów systematycznych dedykowanych tym parametrom. Tak wykonane przeglądy nie wiązałyby się z większą precyzją obliczeń tych parametrów, a odnalezione w przeglądach wartości nie wpłynęłyby na wyniki analizy w sposób znaczący.

19.4. Uzasadnienie utworzenia wspólnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych należy stwierdzić, że leku Dacepton® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [41]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją apomorfiny może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Dacepton® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 Ustawy o refundacji. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 75.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 12
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 13.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 19.1.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z 	TAK, rozdział 12.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	technologii	
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 12.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 13
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	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	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	technologii	
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 19.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 13.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 13.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 13., rozdział 14
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

20. Spis tabel

Tabela 1. [REDACTED]	16
Tabela 2. Cena leku Dacepton® (PLN)	17
Tabela 3. Koszty terapii za pomocą apomorfiny	18
Tabela 4. [REDACTED]	19
Tabela 5. [REDACTED]	19
Tabela 6. Wszystkie stany modelu Markowa	29
Tabela 7. Wyniki badań klinicznych dla efektów zdrowotnych według skali UPDRS III	30
Tabela 8. Wyniki badań klinicznych dla efektów zdrowotnych według długości trwania stanów off dla porównania APO vs OTD	31
Tabela 9. Skala H&Y a skala UPDRS III	31
Tabela 10. Rozkłady początkowe populacji w modelu według stanów H&Y	32
Tabela 11. Rozkłady początkowe populacji w modelu według długości trwania stanów off w porównaniu APO vs OTD	32
Tabela 12. Rozkład początkowych efektów zdrowotnych według stanów H&Y vs rozkład uwzględniający efekty leczenia po 12 miesiącach terapii	33
Tabela 13. Efekty zdrowotne w pierwszych cyklach modelu według długości trwania stanów off dla APO i OTD	33
Tabela 14. 6-miesięczne prawdopodobieństwo przejść między stanami OFF z publikacji <i>Lowin 2011</i>	33
Tabela 15. 6-miesięczne prawdopodobieństwo przejść między stanami H&Y z publikacji <i>Davey 2001</i>	34

Tabela 16. 3-miesięczne prawdopodobieństwo przejść między stanami OFF uwzględnione w modelu w ramieniu APO i OTD.....	34
Tabela 17. 3-miesięczne prawdopodobieństwo przejść między stanami H&Y uwzględnione w modelu w ramieniu APO.....	34
Tabela 18. 3-miesięczne prawdopodobieństwo przejść między stanami H&Y uwzględnione w modelu w ramieniu OTD.....	35
Tabela 19. Prawdopodobieństwo przerwania terapii APO w pierwszym cyklu.....	35
Tabela 20. Prawdopodobieństwo przerwania terapii APO w kolejnych cyklach.....	36
Tabela 21. Zestaw użyteczności wykorzystany w analizie podstawowej – <i>Lowin 2011</i> i <i>Palmer 2000</i> (SG).....	37
Tabela 22. Zestaw użyteczności wykorzystany w analizie wrażliwości – <i>Lowin 2011</i> i <i>Palmer 2000</i> (VAS).....	37
Tabela 23. Zestaw użyteczności wykorzystany w analizie wrażliwości – <i>Walter 2014</i> i <i>Palmer 2000</i> (SG).....	37
Tabela 24. Zestaw użyteczności wykorzystany w analizie wrażliwości – <i>Walter 2014</i> i <i>Palmer 2000</i> (VAS).....	38
Tabela 25. Kursy walut użyte w analizie (PLN).....	40
Tabela 26. Dzielne dawkowanie apomorfiny przyjęte w analizie.....	41
Tabela 27. Dawkowanie apomorfiny użyte w analizie (mg).....	41
Tabela 28. Wartości z badań wykorzystane do wyznaczenia średniej dobowej dawki apomorfiny w analizie wrażliwości.....	41
Tabela 29. Średnia dobowe dawka apomorfiny użyta w analizie wrażliwości.....	42
Tabela 30. Wartości z badań wykorzystane do wyznaczenia średniej dobowej dawki lewodopy.....	43
Tabela 31. Średnie dzienna zmiana dawki lewodopy w terapii apomorfina.....	43

Tabela 32. Średnie dobowe dawki lewodopy w OTD użyte w analizie	44
Tabela 33. Cena leku Dacepton® (PLN)	44
Tabela 34. Charakterystyka grupy limitowej 168.0.....	45
Tabela 35. Koszty lewodopy.....	46
Tabela 36. Koszty podania apomorfiny w leczeniu jednego pacjenta	46
Tabela 37. Średnia dawka domperidonu użyta w analizie oraz wartości z badań wykorzystane do jej wyznaczenia	47
Tabela 38. Zestawienie cen prezentacji leków zawierających domperidon zebranych ze stron zagranicznych aptek internetowych	47
Tabela 39. Cena 1 mg domperidon wykorzystana w analizie (PLN)	48
Tabela 40. Koszty domperidonu wykorzystane w analizie (PLN).....	48
Tabela 41. Świadczenia wykonywane w ramach kwalifikacji do <i>Programu lekowego</i>	49
Tabela 42. Świadczenia wykonywane w ramach kwalifikacji do <i>Programu lekowego</i>	50
Tabela 43. Koszt monitorowania chorych w ramieniu APO i OTD.....	50
Tabela 44. Roczne koszty leczenia działań niepożądanych	51
Tabela 45. Wycena hospitalizacji grupy JGP A35C	52
Tabela 46. Roczne koszty hospitalizacji	52
Tabela 47. Wycena wizyty u neurologa	53
Tabela 48. Roczne koszty opieki specjalistycznej.....	53
Tabela 49. Wycena badań diagnostycznych.....	54
Tabela 50. Roczne koszty badań diagnostycznych	55
Tabela 51. Roczne koszty stanów zdrowia (PLN).....	55

Tabela 52. Koszty stanów zdrowia w cyklu 3-miesięcznym (PLN)	56
Tabela 53. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN)	56
Tabela 54. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	57
Tabela 55. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie NFZ i wspólnej – wariant z RSS	59
Tabela 56. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie NFZ i wspólnej – wariant bez RSS	60
Tabela 57. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym – wariant z RSS	61
Tabela 58. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu – wariant bez RSS	63
Tabela 59. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania APO z OTD	66
Tabela 60. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	68
Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania APO vs OTD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	72
Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania APO vs OTD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie NFZ.....	74
Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania APO vs OTD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	77

Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania APO vs OTD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie NFZ.....	79
Tabela 65. Parametry i rozkłady wykorzystane w wielokierunkowej analizie wrażliwości	83
Tabela 66. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	88
Tabela 67. Wyniki analizy z badania <i>Walter 2014</i> – perspektywa płatnika brytyjskiego	89
Tabela 68. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia analiz dotyczących jakości życia.....	96
Tabela 69. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie badania <i>Lowin 2011</i> oceniającego jakość życia chorych na chorobę Parkinsona	99
Tabela 70. Użyteczności kwestionariusza EQ-5D-5L raportowane w badaniu <i>Bolanos 2015</i>	100
Tabela 71. Jakość życia raportowana w publikacji <i>Eggington 2013</i>	100
Tabela 72. Użyteczności z kwestionariusza EQ-5D raportowane w badaniu <i>Findley 2005</i>	101
Tabela 73. Jakość życia z kwestionariusza EQ-5D raportowana w publikacji <i>Siderowf 2002</i>	101
Tabela 74. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazach Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia analiz ekonomicznych.....	103
Tabela 75. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	107

21. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	28
---	----

Rysunek 2. Rozkład możliwych wyników dla współczynnika ICUR będących rezultatem analizy probabilistycznej w perspektywie NFZ, z RSS	84
Rysunek 3. Rozkład możliwych wyników dla współczynnika ICUR będących rezultatem analizy probabilistycznej w perspektywie NFZ, bez RSS	84
Rysunek 4. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej APO względem OTD, perspektywa NFZ, z RSS.....	86
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej APO względem OTD, perspektywa NFZ, bez RSS.....	86
Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu	97
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia analiz ekonomicznych.....	104

22. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Ahlskog J. E., Muenter M. D., *Frequency of Levodopa-Related Dyskinesias and Motor Fluctuations as Estimated From the Cumulative Literature*; *Movement Disorders* 2001, 16 (3): 448-458
3. Alvarado-Bolaños A., Cervantes-Arriaga A., Rodríguez-Violante M. i in., *Convergent validation of EQ-5D-5L in patients with Parkinson's disease*; *Journal of the Neurological Sciences* 358; 2015; 53–57
4. American Academy of Neurology, *Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*, *Neurology* 2006; 66: 983 (data dostępu: 23.08.2012 r.)
<http://www.neurology.org/content/66/7/983.full.html>
5. Apteki internetowe <http://apteka.lv/show-instrukcija-cena-pirkt-buy-price-annotation.php?id=13642&Linkid=2083&Lang=EN&medicament=OROPERIDYS&ttyp=s how-cena;>
<http://apotheekdeschrijver.mypharma.be/nl/default/1000682/Zoek%20op%20actief%20b estanddeel/D/Domperidon.aspx>
6. Archiwalne kursy walut, NBP (data dostępu: 04.04.2017 r.)
<http://www.nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/ArchWal.ascx&111170301170331052118>
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dacepton®, zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
8. Dane dostarczone przez Zamawiającego
9. Davey P., Rajan N., Lees M. i in., *Cost-Effectiveness of Pergolide Compared to Bromocriptine in the Treatment of Parkinson's Disease: A Decision-Analytic Model*, *Value in Health* 2001, Vol. 4 No 4
10. Di Rosa A.E., Epifanio A., Antonini A. i in., *Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease*; *Neurological Sciences* 2003, 24: 174-175

11. Eggington S., Valdeoriola F., i in., *The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease*; J Neurol 2014, 261:106–116
12. European Medicines Agency, Orphan designation (data dostępu: 16.10.2012 r.) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce&jseabled=true
13. Findley J., Lees A., Apajasalo M., i in., *Cost-effectiveness of levodopa/carbidopa/entacapone (Stalevo*) compared to standard care in UK Parkinson's disease patients with wearing-off*, Current medical research and opinion® 2005; Vol. 21, No. 7, 1005–1014
14. Frankel J.P., Lees A.J., Kempster P.A. i in., *Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease*; Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1990, 53: 96-101
15. GRADE Working Group, Grading quality of evidence and strength of recommendations; British Medical Journal 2004, 328: 1490
16. Hughes A.J., Bishop S., Kleedorfer B. i in., *Subcutaneous Apomorphine in Parkinson's Disease: response to Chronic Administration for up to Five Years*; movement Disorders 1993, 8 (2): 165-170
17. Informator o umowach NFZ 2017 r.
18. Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna 2011
19. Johnson S., Diener M., Kaltenbeck A, i in., *An Economic Model of Parkinson's Disease: Implications for Slowing Progression in the United States*; Movement Disorders 2013, Vol. 28, No. 3
20. ██████████, *Dacepton® (apomorfina) stosowany w postaci wlewów podskórnych w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych – analiza wpływu na budżet*
21. ██████████, *Dacepton® (apomorfina) w postaci ciągłych wlewów podskórnych w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują*

fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych – analiza problemu decyzyjnego

22. ██████████, Dacepton® (apomorfina) w postaci ciągłych wlewów podskórnych w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych – analiza kliniczna
23. Lowin J., Bergmann A., Chaudhuri K.R. i in., *A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's disease in the UK*; Journal of Medical Economics 2011, 14 (5): 584-593
24. Łanda K. (red.) i in., *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*; CEESTAHC, Kraków 2008
25. Manson A.J., Turner K., Lees A.J., *Apomorphine Monotherapy in the Treatment of Refractory Motor Complications of Parkinson's Disease: Long-Term Follow-Up Study of 64 Patients*; Movement Disorders 2002, 17 (6): 1235-1241
26. Martinez-Martin P., Reddy P., Antonini A. i in., *Chronic Subcutaneous Infusion Therapy with Apomorphine in Advanced Parkinson's Disease Compared to Conventional therapy: A real Life Study of Non Motor Effects*; Journal of Parkinson's Disease 2011, 1: 197-203
27. Morgante L., Basile G., Epifanio A. i in., *Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years.*; Archives of Gerontology and Geriatrics 2004, Suppl. 9: 291-296
28. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r.
30. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014
31. Palmer C., Schmier J., Snyder E. i in., *Patient preferences and utilities for 'off-time' outcomes in the treatment of Parkinson's disease*; Qual Life Res. 2000; 9(7):819-27

-
32. Parkinson's Australia Submission to The Productivity Commission Inquiry into Aged Care Services,
<http://www.pc.gov.au/inquiries/completed/aged-care/submissions/sub122.pdf>
 33. Phase 3 Clinical Trial Costs (data dostępu: 16.10.2012 r.)
<http://www.lifesciencesworld.com/news/view/11080>
 34. Pietz K., Hagell P., Odin P., *Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up*; Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1998, 65: 709-716
 35. Rambour M., Moreau C., Salleron J. i in., *Continuous subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease: retrospective analysis of a series of 81 patients*, Rev Neurol (Paris) 2014 Mar; 170(3):205-15
 36. 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
 37. Shulman L.M., Gruber-Baldini A.L., Anderson K. i in., *The Clinically Important Difference on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; Archives of Neurology 2010, 67 (1): 64-70
 38. Siderowf A., Ravina B., Glick A., *Preference-based quality-of-life in patients with Parkinson's disease*; Neurology 2002;59;103-108
 39. Sławek J., Friedman A., Białecka M. i in., *Lewodopa – złoty standard leczenia choroby Parkinsona* – Materiały z sesji plenarnej na II Zjeździe Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz VI Zjeździe Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych PTN; Warszawa 2015
 40. Strona domowa firmy Ever Neuro Pharma GmbH (data dostępu 06.04.2017 r.)
<http://www.everpharma.com/en/>
 41. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z poz. zm.)
-

-
42. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 43. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 44. Walter E., Odin P., *Cost-effectiveness of continuous subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease in the UK and Germany*; Journal of Medical Economics 2014, 1–11
 45. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. *zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne*
 46. Zarządzenie Nr 14/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2017 r. *zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)*
 47. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
-