



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Dacepton (apomorfina)
we wskazaniu:

Leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych
(zjawisk on/off) u osób z chorobą Parkinsona,
które utrzymują się pomimo stosowania doustnych leków
przeciw chorobie Parkinsona

Nr: OT.4351.36.2017

Data ukończenia: 9 listopada 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (EVER Neuro Pharma/ Ewopharma AG Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem EVER Neuro Pharma/ Ewopharma AG Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: EVER Neuro Pharma/ Ewopharma AG Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Abbott Products GmbH., Britannia Pharmaceuticals Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Abbott Products GmbH, Britannia Pharmaceuticals Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Abbott Products GmbH, Britannia Pharmaceuticals Limited

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|---|
| AAN | American Academy of Neurology |
| AWB | Analiza wpływu na budżet |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (adverse events) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AHRQ | Agency for Healthcare Research and Quality |
| AIAT | aminotransferaza alaninowa |
| AIMS | (ang. Abnormal Involuntary Movement Scale) |
| AKL | analiza kliniczna |
| APO | apomorfina |
| APO-CSI | apomorfina stosowana w ciągłym wlewie podskórnym |
| SC | podanie podskórne |
| AR | analiza racjonalizacyjna |
| AspAT | aminotransferaza asparaginowa |
| ATC | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| BDI | (ang. Beck Depression Inventory) |
| BSC | najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care) |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CCA | analiza kosztów i konsekwencji |
| CD | cena detaliczna |
| CEA | analiza kosztów-użyteczności |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| ChP | Choroba Parkinsona |
| CI | przedział ufności (confidence interval) |
| CRD | Centre for Reviews and Dissemination |
| CRP | białko C-reaktywne |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis) |
| CVZ | College Voor Zorgverzekeringen |
| CZN | cena zbytu netto |
| DACEHTA | Danish Centre for Health Technology Assessment |
| DBS | głęboka stymulacja mózgu |
| DDD | określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose) |
| DDS | zespół dysregulacji dopaminowej |
| DKMA | Danish Medicines Agency |
| DN | działania niepożądane |

| | |
|-------------------------|---|
| DUO | Duodopa |
| EFNS/MDS-ES | European Federation of Neurological Societies Movement Disorder Society–European Section |
| EKG | elektrokardiografia |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| GMMM | Greater Manchester Medicines Management Group |
| GPP | Dobra praktyka |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| H&Y | skala Hoehn and Yahr |
| HSAC | Health Services Assessment Collaboration |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| Inhibitory COMT | inhibitory O-metylotransferazy katecholowej |
| Inhibitory MAO-B | inhibitory monoaminooksydazy typu B |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| JGP | Jednorodne grupy pacjentów |
| KATH-S | zestaw do infuzji podskórnej |
| KCE | Belgian Federal Health Care Knowledge Centre |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.) |
| MD | różnica średnich (mean difference) |
| MMSE | (ang. Mini mental state examination) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NHS | National Health Service |
| NHSC | National Horizon Scanning Centre |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NMSS | ang. Non-Motor Symptom Scale |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm) |
| NNMS | skala symptomów niemotorycznych (ang. non-motor symptoms scale) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat) |
| no | brak możliwości dokonania obliczeń |
| OB | Odczyn Biernackiego |
| OFF | czas spędzony w czasie off |
| OR | iloraz szans (odds ratio) |
| OTD | optymalna terapia doustna |

| | |
|--|---|
| OUN | ośrodkowy układ nerwowy |
| PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee |
| PBRS | (ang. Brief Psychiatric Rating Scale) |
| PDQ-39 | kwestionariusz oceny jakości życia u chorych na ChP |
| PRAC | The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PO | poziom odpłatności |
| PSA | wielokierunkowej analizy wrażliwości |
| PSC | Parkinson Society Canada |
| PTAC | Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| PEG | Przełskórna gastrostomia endoskopowa |
| PTChP | Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| RD | Różnica ryzyk (risk difference) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme) |
| SD | odchylenie standardowe (standard deviation) |
| SG | standard gamble |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| SNS | Swiss Neurological Society |
| STN DBS | obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych |
| SUKL | Státní ústav pro kontrolu léčiv |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| TLV | The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| UPDRS | Unified Parkinson's Disease Rating Scale |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.) |
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |

| | |
|------------------------|--|
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 7 |
| 1. Informacje o wniosku | 9 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 10 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 10 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 10 |
| 3. Problem decyzyjny | 12 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 12 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 12 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 13 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 13 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 14 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 15 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 17 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 17 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 19 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 21 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 21 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 27 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 27 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 28 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 30 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 30 |
| 4.1.1. Ocena strategii wyszukiwania | 30 |
| 4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 30 |
| 4.1.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 31 |
| 4.1.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 33 |
| 4.1.3. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 34 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 37 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 37 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 37 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 37 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 40 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 41 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 41 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.2.2.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 43 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 44 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej | 46 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 46 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy | 46 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 48 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 52 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 52 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 52 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości | 53 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 55 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 56 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 58 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 59 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 59 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 59 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet | 61 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy..... | 61 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy..... | 61 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu..... | 62 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy..... | 62 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy..... | 63 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy..... | 64 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 66 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji..... | 67 |
| 6.4. | Komentarz Agencji..... | 68 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 71 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 72 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych | 74 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 77 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 79 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 82 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 84 |
| 14. | Źródła | 85 |
| 15. | Załączniki | 88 |
| | Siła zaleceń | 88 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.08.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.443.2017.12.MB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Dacepton (apomorphini hydrochloridum hemihydricum), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 fiolek zawierających 20 ml, kod EAN: 5909991247904
 - Wnioskowane wskazanie:

Zgodnie z treścią uzgodnionego Programu Lekowego – Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym (ICD -10 G20)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Dacepton (apomorphini hydrochloridum hemihydricum), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 fiolek zawierających 20 ml, kod EAN: 5909991247904 –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego,
 - analiza kliniczna,
 - analiza ekonomiczna,
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia,
 - analiza racjonalizacyjna.
-

Podmiot odpowiedzialny:

EVER Neuro Pharma GmbH

Oberburgau 3

4866 Unterach am Attersee

Austria

Wnioskodawca:

EVER Neuro Pharma

ul. Dygasińskiego 31

01-603 Warszawa, Poland

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.08.2017 r., znak PLR.4600.443.2017.12.MB (data wpływu do AOTMiT 31.08.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Dacepton (apomorphini hydrochloridum hemihydricum), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 fiolek zawierających 20 ml, kod EAN: 5909991247904

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.09.2017 r., znak: OT.4351.36.2017.JW.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.10.2017 r. (pismo z dnia 13.10.2017 r.).

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku 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, ██████████, Warszawa, 2017, wersja 1.1
- Analiza kliniczna dla leku dla leku 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, ██████████, Warszawa, 2017, wersja 1.1
- Analiza ekonomiczna dla leku dla leku 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, ██████████, Warszawa, 2017, wersja 1.1
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku dla leku 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, ██████████, Warszawa, 2017, wersja 1.1
- Analiza racjonalizacyjna dla leku 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 ██████████, Warszawa, 2017, wersja 1.1
- Analiza problemu decyzyjnego dla leku 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, ██████████, Warszawa, 2017, wersja 1.2
- Analiza ekonomiczna dla leku dla leku 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, ██████████, Warszawa, 2017, wersja 1.2
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku dla leku 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, ██████████, Warszawa, 2017, wersja 1.2

- Analiza racjonalizacyjna dla leku 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 [redacted], Warszawa, 2017, wersja 1.2

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Dacepton, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 fiolek zawierających 20 ml, kod EAN: 5909991247904 |
| Kod ATC | N04B C07 |
| Substancja czynna | Apomorphini hydrochloridum hemihydricum |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym (ICD -10 G20)* |
| Dawkowanie | <u>Ciągła infuzja</u> W przypadku pacjentów, u których odpowiedź w okresie „on” podczas etapu rozpoczynania dawkowania apomorfiny jest dobra, lecz u których podczas leczenia za pomocą przerywanych iniekcji ogólny stopień opanowania objawów pozostawał niewystarczający lub wymagających wielu i częstych iniekcji (ponad 10 na dobę) można rozpocząć lub przejść na ciągłą infuzję podskórną za pomocą minipompy i (lub) pompy strzykawkowej w następujący sposób: Wybór minipompy i (lub) pompy strzykawkowej oraz warunków dawkowania określi lekarz zależnie od indywidualnych potrzeb pacjenta. Wyznaczenie dawki progowej Wyznaczenie dawki progowej infuzji ciągłej należy przeprowadzić w następujący sposób: Infuzję ciągłą rozpoczyna się z szybkością 1 mg chlorowodoru apomorfiny (0,2 ml) na godzinę, a następnie zwiększa każdego dnia zależnie od odpowiedzi pacjenta. Zwiększenie szybkości infuzji nie powinno przekraczać 0,5 mg na godzinę w odstępach nie mniejszych niż 4 godziny. Dawka podawana w infuzji w ciągu godziny może wynosić w zakresie od 1 mg do 4 mg (0,2 ml do 0,8 ml), czyli 0,014-0,06 mg/kg mc/h. Infuzję należy podawać wyłącznie w czasie czuwania. Jeśli pacjent nie odczuwa silnych dolegliwości w nocy, nie zaleca się infuzji 24-godzinnych. Wydaje się, że tolerancja na leczenie nie występuje, jeśli okres bez leczenia w nocy wynosi co najmniej 4 godziny. W każdym razie, miejsce infuzji należy zmieniać co 12 godzin. |
| Droga podania | Wlew ciągły za pomocą minipompy i (lub) pompy strzykawkowej |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Apomorfina bezpośrednio pobudza receptory dopaminowe; jakkolwiek ma właściwości agonistyczne wobec receptorów D1 i D2, nie podziela z lewodopą szlaków transportu ani metabolicznych. Chociaż podawanie apomorfiny u zdrowych zwierząt doświadczalnych zmniejsza szybkość uwalniania impulsów z komórek nigrostriatalnych, a w przypadku małej dawki stwierdzono, że zmniejsza aktywność lokomotoryczną (uważa się, że oznacza to presynaptyczne hamowanie endogenne uwalniania dopaminy), jej działanie w przypadku utraty zdolności ruchowych w parkinsonizmie może wynikać z działania na receptory postsynaptyczne. Takie działanie dwufazowe stwierdza się także u ludzi. |

Źródło: ChPL Dacepton

*Wskazanie zgodne z treścią Programu Lekowego. Wskazanie zgodne z wnioskiem w brzmieniu: Leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk on/off) u osób z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo stosowania doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 12.11.2015, EMA |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo stosowania doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona. |
| Status leku sierociego | nie dotyczy* |

| | |
|---------------------------------------|-------------|
| Warunki dopuszczenia do obrotu | nie dotyczy |
|---------------------------------------|-------------|

Źródło: ChPL Dacepton

*lek nie posiada statusu leku sierocznego, natomiast populacja wnioskowana obejmuje pacjentów z chorobą rzadką.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Dacepton był oceniany w Agencji w 2013 r. we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego („Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie (ICD-10 G-20)”). Rozpatrywany wówczas wniosek refundacyjny dotyczył prezentacji leku w postaci roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 10 mg/ml, ampułki 5ml, kod EAN: 59099909599600, której pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Polsce wygasło 19 marca 2017 r. Obecnie oceniane wskazanie różni się od poprzedniego wybranymi zapisami programu lekowego. Dotyczą one kryteriów kwalifikacji do programu w zakresie optymalnego leczenia farmakologicznego, którego spektrum zostało obecnie poszerzone o brak skuteczności leczenia wszystkimi lekami przeciwparkinsonowymi. Proponowany w 2013 r. program lekowy przewidywał jedynie wyczerpanie możliwości optymalnej terapii za pomocą skojarzenia lewodopy z inhibitorem dekarboksylazy lub agonisty receptora dopaminowego. Kryteria włączenia do obecnie proponowanego programu nie przewidują konieczności pozytywnej odpowiedzi pacjenta na iniekcję apomorfiny. W kwestii przeciwwskazań do włączenia do programu, poprzednie zapisy wskazywały na umiarkowane i nasilone otępienie, obecnie zaś pozostawiono jedynie nasilone otępienie, poszerzono je jednak o jednoczesne leczenie za pomocą wlewów dojelitowych lewodopy. Pozostałe różnice dotyczą kryteriów wykluczenia z programu.

Poza produktem Dacepton, przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach zbliżonych do ocenianego były następujące produkty lecznicze:

- Duodopa (levodopum + carbidopum) – w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G20)”,
- APO-go PFS (apomorphini hydrochloridum) oraz APO-go PEN (apomorphini hydrochloridum) we wskazaniu leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Szczegóły wydanych stanowisk, opinii i rekomendacji prezentuje tabela poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące omawianego zagadnienia

| Rok oceny | Stanowisko RK/RP | Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT |
|---|--|--|
| Apomorfina (Dacepton) | | |
| 2013 r. | Warunkowo pozytywne | Warunkowo pozytywna |
| | <p><u>Uzasadnienie:</u> Podawanie apomorfiny w postaci iniekcji lub wlewów stanowi podstawową, rekomendowaną przez towarzystwa naukowe opcję terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu, mimo niewystarczających dowodów najwyższej jakości. Wyniki badań niższej jakości potwierdzają skuteczność apomorfiny u pacjentów z chorobą Parkinsona w zaawansowanym stadium z obecnością powikłań ruchowych.</p> <p>Warunek: obniżenie kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej.</p> | |
| Apomorfina (APO-go PFS, APO-go PEN) | | |
| 2014 r. | Warunkowo pozytywne | Warunkowo pozytywna |
| | <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność leku udowodniona w badaniach nierandomizowanych i obserwacyjnych (APO-go PFS) oraz randomizowanych i obserwacyjnych (APO-go PEN). Możliwość zaistnienia konieczności podawania leków przeciwwymiotnych, korzyści z obserwacji pacjenta, a także niespójne dane dot. liczebności pacjentów wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego.</p> <p>Warunek: zastosowanie korzystniejszego instrumentu podziału ryzyka w celu poprawy efektywności kosztowej.</p> | |
| Lewodopa + karbidopa, żel dojelitowy (Duodopa) | | |
| 2017 r. | Warunkowo pozytywne | Warunkowo pozytywna |
| | <p><u>Uzasadnienie:</u> Istotnie statystycznie wyniki badań dobrej jakości wskazują na przewagę technologii Duodopa nad BSC (ang. <i>best supportive care</i>). Ryzyko powikłań uznano za akceptowalne. Zwrócono uwagę, iż część populacji, ze względu na brak opiekuna nie będzie mogła skorzystać z ocenianej technologii. W stanowisku podkreślono, że koszt wlewów apomorfiny jest znacznie niższy.</p> <p>Warunek: obniżenie kosztów terapii.</p> | |
| | | <p><u>Uzasadnienie:</u> Podobnie jak w przypadku stanowiska RP. Podkreślono również, że refundacja technologii wiązać się będzie z korzyściami klinicznymi wśród wąskiej, wyselekcjonowanej grupy chorych.</p> <p>Warunek: zaproponowanie mechanizmu podziału ryzyka, zapewniającego efektywność kosztową.</p> |

| Rok oceny | Stanowisko RK/RP | Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT |
|-----------|---|--|
| 2012 r. | Warunkowo pozytywne | Warunkowo pozytywna |
| | <p>Uzasadnienie: Wyniki badań wskazują, że dojelitowe wlewy lewodopy są terapią prawdopodobnie skuteczną w przypadku fluktuacji ruchowych i dyskinez. Wskazano, że technologia ma status leku sierocego.</p> <p>Warunek: zawężenia wskazań do osób, które mają przeciwwskazania do stosowania głębokiej stymulacji mózgu, przyjęcie mechanizmu ryzyka prowadzącego do zapewnienia efektywności kosztowej poprzez obniżenie ceny leku do [REDAKT] (cena progowa dla progu opłacalności wynoszącego 99 543 zł/QALY).</p> | <p>Uzasadnienie: Wskazano zasadność refundacji z uwagi na spodziewane korzyści kliniczne w wąskiej, wyselekcjonowanej grupie chorych, u których inne metody leczenia przyjęte w tym wskazaniu przestały być skuteczne lub są nietolerowane. Ryzyko powikłań zostało uznane za akceptowalne.</p> <p>Warunek: zmniejszenia kosztów terapii ocenianej technologii medycznej do poziomu progu opłacalności kosztowej poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie odpowiednich mechanizmów RSS.</p> |

RK – Rada Konsultacyjna, RP – Rada Przejrzystości

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|---|--|
| Proponowana cena zbytu netto | [REDAKT] |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek stosowany w ramach programu lekowego |
| Poziom odpłatności | Bezpłatnie |
| Grupa limitowa | Nowa grupa limitowa |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | [REDAKT] |

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

| | |
|---|---|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym (ICD-10 G20)** |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | <p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynujący do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z chorobą Parkinsona, spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek >18. r.ż.; 2) rozpoznana idiopatyczna postać choroby Parkinsona według przyjętych kryteriów (<i>United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank Criteria</i>); 3) zaawansowana choroba Parkinsona – stadium ≥ 3 według skali Hoehn i Yahr, z fluktuacjami ruchowymi, które utrzymują się mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego (stany <i>off</i> łącznie \geq połowy czasu aktywności dobowej pacjenta) za pomocą doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona; 4) czas trwania choroby co najmniej 5 lat od początku objawów; 5) brak przeciwwskazań do stosowania apomorfiny, wynikających z: <ol style="list-style-type: none"> a) istotnych klinicznie zaburzeń psychotycznych stwierdzonych w wywiadzie; b) istotnych klinicznie objawów hipotonii ortostatycznej; c) istotnych klinicznie zaburzeń rytmu serca; 6) obecność przeciwwskazań do wszczepienia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu; 7) uzyskanie pisemnej zgody na leczenie; 8) współpraca pacjenta lub jego opiekuna w trakcie terapii. |
| Kryteria wyłączenia | <ol style="list-style-type: none"> 1) brak zgody chorego; 2) ciężka depresja; 3) brak współpracy pacjenta lub opiekuna; 4) niepełna lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie, tj. nieosiągnięcie w ciągu 3 miesięcy leczenia obu poniższych parametrów: <ol style="list-style-type: none"> a) poprawy w stanie <i>on</i> w stosunku do stanu <i>off</i>, wyrażającej się obniżeniem wyn. ku III części skali UPDRS o co najmniej 20% po ustaleniu dawki optymalnej; b) skrócenia łącznego okresu stanów <i>off</i> o co najmniej 50%; 5) pogorszenie w trakcie kontynuacji leczenia osiągniętego poziomu sprawności określonej w definicji odpowiedzi na leczenie; 6) wystąpienie nadwrażliwości na chlorowodorek apomorfiny lub substancje pomocnicze; 7) chorzy, u których występuje odpowiedź <i>on</i> na lewodopę zakłócona ciężkimi dyskinezami lub dystonią; 8) dyskwalifikacja z powodu działań niepożądanych; 9) rezygnacja pacjenta. |
| Określenie czasu leczenia w programie | <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>Nie ma zaleceń dotyczących maksymalnego okresu leczenia, jednak ze względu na przewlekły charakter choroby, leczenie może trwać kilka lat.</p> |
| Kryteria wyłączenia z programu | <ol style="list-style-type: none"> 1) brak zgody chorego; 2) ciężka depresja; 3) brak współpracy pacjenta lub opiekuna; 4) niepełna lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie, tj. nieosiągnięcie w ciągu 3 miesięcy leczenia obu poniższych parametrów: <ol style="list-style-type: none"> a) poprawy w stanie <i>on</i> w stosunku do stanu <i>off</i>, wyrażającej się obniżeniem wyn. ku III części skali UPDRS o co najmniej 20% po ustaleniu dawki optymalnej; b) skrócenia łącznego okresu stanów <i>off</i> o co najmniej 50%; 5) pogorszenie w trakcie kontynuacji leczenia osiągniętego poziomu sprawności określonej w definicji odpowiedzi na leczenie; 6) wystąpienie nadwrażliwości na chlorowodorek apomorfiny lub substancje pomocnicze; 7) chorzy, u których występuje odpowiedź <i>on</i> na lewodopę zakłócona ciężkimi dyskinezami lub dystonią; 8) dyskwalifikacja z powodu działań niepożądanych; 9) rezygnacja pacjenta. |
| Substancja czynna | apomorfiny chlorowodorek półwodny |
| Sposób podania | wlew podskórny |
| Dawkowanie | Ciągła infuzja podskórna apomorfiny (fiolki 100 mg/20 ml): |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <ol style="list-style-type: none"> 1) Dawka początkowa 1 mg/godz.(0,2 ml/godz.). Dawkę początkową zwiększa się w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie; 2) Zwiększenie szybkości infuzji nie przekracza 0,5 mg/godz. i następuje w odstępach nie mniejszych niż 4 godz.; 3) W programie zwykle stosuje się dawkę od 1 mg/godz. do 4 mg/godz. (od 0,2 ml/godz. do 0,8 ml/godz.); 4) Wlew stosuje się w stanie czuwania pacjenta, nie zaleca się stosowania infuzji 24-godz.; 5) Miejsce wkłucia infuzji zmienia się co 12 godz. w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia reakcji skórnych; 6) Maksymalna dobową dawką apomorfiny nie powinna przekraczać 100 mg. <p>W czasie prowadzenia leczenia apomorfiną modyfikuje się, stosownie do potrzeb, dawki leków doustnych.</p> <p>Niezbędne jest ustalone podawanie pacjentowi domperidonu, zazwyczaj 20 mg trzy razy na dobę. Terapię domperidonem należy rozpocząć dzień przed rozpoczęciem terapii apomorfiną oraz kontynuować tak, aby łączny okres przyjmowania domperidonu trwał od 3 do maksymalnie 7 dni.</p> |
| Badania przy kwalifikacji | <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stanu pacjenta w skali: <ol style="list-style-type: none"> a) UPDRS część III-IV – ocena zaburzeń ruchowych i zaburzeń okresu późnego; b) Becka – ocena nastroju; 2) ocena funkcji poznawczych (stopień otępienia) w ocenie psychologa 3) w ramach kwalifikacji pacjenta do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) aminotransferaza asparaginowa AspAT; c) aminotransferaza alaninowa AlAT; d) poziom kreatyniny i mocznika w surowicy; e) badanie mające na celu wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym; f) badanie EKG; g) badanie CRP. |
| Monitorowanie leczenia | <ol style="list-style-type: none"> 1) monitorowanie leczenia obejmuje ocenę stanu pacjenta w skali ruchowej (Część III) UPDRS (<i>United Parkinson's Disease Rating Scale</i>). Pierwsza ocena efektywności leczenia apomorfiną następuje po 3 miesiącach od włączenia pacjenta do programu. Terapię uznaje się za skuteczną, gdy po 3 miesiącach leczenia osiągnięte są łącznie następujące parametry: <ol style="list-style-type: none"> a) uzyskanie poprawy w stanie <i>on</i> w stosunku do stanu <i>off</i>, wyrażającej się obniżeniem wyniku III części skali UPDRS o co najmniej 20% po ustaleniu dawki optymalnej; b) skrócenie łącznego okresu stanów <i>off</i> o co najmniej 50%. <p>W trakcie kontynuacji leczenia, po osiągnięciu parametrów określonych w ust. 2 pkt 1. lit a i b, konieczne jest utrzymanie poziomu parametrów zgodnego z definicją odpowiedzi na leczenie,</p> 2) monitorowanie obejmuje również wykonanie po 30 dniach od pierwszego podania apomorfiny następujących badań: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) badanie ogólne moczu; c) odczyn Biernackiego OB; d) aminotransferaza asparaginowa AspAT; e) aminotransferaza alaninowa AlAT; f) poziom kreatyniny i mocznika w surowicy; g) poziom bilirubiny; h) badanie EKG. 3) ocena poprawy stanu pacjenta w skali ruchowej (Część III) UPDRS odbywa się nie rzadziej niż co 3 miesiące. 4) kontrola stanu pacjenta co miesiąc w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące; 5) po ustaleniu sposobu dawkowania powtarza się co 12 miesięcy badania: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) aminotransferaza asparaginowa AspAT; c) aminotransferaza alaninowa AlAT; d) poziom kreatyniny i mocznika w surowicy; e) badanie EKG; f) badanie CRP. |
| Monitorowanie programu | <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej chorego danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ. |

*W tabeli podano wskazanie zgodne z treścią Programu Lekowego. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym lek miałby być stosowany w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk on/off) u osób z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo stosowania doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zgodnie z wnioskiem lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie, co jest zgodne z kategorią refundacyjną – lek dostępny w ramach programu lekowego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu obejmują włączenie leku do nowej grupy limitowej, co jest zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

Wskazanie z wniosku jest zgodne ze wskazaniem z 2013 r. Warto zauważyć, iż w obecnym programie jako kryterium włączenia do programu dodano obecność przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu, co jest zgodne z kryteriami kwalifikacji pacjentów do obecnie obowiązującego programu lekowego leczenia pacjentów z chorobą Parkinsona dojelitowymi wlewami leku Duodopa.

W 2014 r. oceniany był również inny lek zawierający apomorfinę stosowaną w ciągłym wlewie. APO-go PFS (apomorphini hydrochloridum), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampułko-strzykawkę po 10 ml, którego proponowana cena zbytu netto wynosiła [REDACTED]. Obecnie wnioskowana prezentacja leku Dacepton zawiera dwukrotnie więcej substancji czynnej. W związku z powyższym przyjmując adekwatną cenę za mg leku Dacepton do leku APO-go PFS cena zbytu netto dla Daceptonu wyniosłaby [REDACTED].

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Choroba Parkinsona (ChP) należy do chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego. Jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych OUN (stanowi około 80% wszystkich zespołów parkinsonowskich), która związana jest z uszkodzeniem układu pozapiramidowego. Istotą choroby jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowiu. Kliniczne objawy pojawiają się po zniszczeniu ok. 50% komórek istoty czarnej i spadku produkcji dopaminy. Charakterystyczne dla tej choroby są spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu oraz postawy. Ponadto u chorych występują omamy wzrokowe lub słuchowe, deficyt uwagi oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Objawami towarzyszącymi są zazwyczaj zaburzenia żywieniowe. U połowy pacjentów z ChP dochodzi do rozwoju otępienia.

[Źródła: Szczeklik 2015, Stępień 2014, Pasek 2010, Pączek 2009, Fiszer 2006, Rowland 2005, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016, OT.434.4.2017]

Epidemiologia

Częstość występowania choroby Parkinsona szacuje się na 120/100 000, z kolei zapadalność roczna wynosi 5-24/100 000. Choroba Parkinsona dotyka zwykle osób po 50. r.ż. i dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet (3:2). U osób po 70. r.ż. częstość zachorowań na ChP jest dziesięciokrotnie wyższa w porównaniu do populacji ogólnej. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących liczby pacjentów z zaawansowaną postacią ChP w Polsce.

[Źródła: Szczeklik 2014, Stępień 2014, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016, OT.434.4.2017]

Etiologia i patogeneza

Etiologia nie została jednoznacznie ustalona. W większości przypadków jest zapewne wieloczynnikowa i zależy od współdziałania licznych czynników genetycznych i środowiskowych.

[Źródło: Szczeklik 2011, OT.4351.05.12]

Początek procesu zwyrodnieniowego wyprzedza na wiele lat pojawienie się choroby. Bezpośrednią przyczyną wystąpienia typowych dla ChP objawów jest niedobór dopaminy w mózgu, substancji produkowanej przez komórki nerwowe w bardzo małym regionie mózgu zwanym substancją czarną i służącej komunikacji

(przekazywaniu sygnałów) komórkom nerwowym w innych regionach mózgu. Objawy ChP ujawniają się dopiero gdy zniszczonych jest około 60 - 80% komórek substancji czarnej.

[Źródło: Rudzińska 2007, OT.4351.05.12]

Obraz kliniczny

Objawy ruchowe choroby Parkinsona

Cztery główne objawy choroby, które są podstawą rozpoznania choroby to:

- drżenie występujące w spoczynku,
- spowolnienie ruchowe,
- sztywność mięśni,
- zaburzenia stabilności postawy.

[Źródło: Rudzińska 2007, OT.4351.05.12]

Powikłania ruchowe późnego okresu choroby Parkinsona

– fluktuacje:

- opóźnienie działania leku (delayed on)
- skrócenie działania leku (wearing off)
- brak efektu (dose failure)
- nagłe pogorszenia niezwiązane z lekiem - tak zwany zespół przełączenia (on-off)

– dyskinezy:

- płasawicze (szczytu dawki, dwufazowe)
- dystoniczne (early morning dystonia, off dystonia during day)
- nagłe zatrzymanie chodu - w okresie działania leków (freezing-on) lub w okresie, kiedy leki już nie działają (freezing-off)

[Źródło: Sławek 2008, OT.4351.05.12]

Objawy pozaruchowe choroby Parkinsona

Najwcześniejszymi objawami pozaruchowymi, występującymi na początku choroby lub wyprzedzającymi typowe objawy ruchowe o nawet kilka lat, są: zaburzenia węchu i smaku, zaparcia i depresja. Objawy te nie są jednak swoiste dla ChP. Objawy uszkodzenia układu autonomicznego w ChP nasilają się wraz z czasem trwania choroby.

[Źródło: Rudzińska 2007, OT.4351.05.12]

Pozaruchowe objawy choroby Parkinsona charakterystyczne dla późnego stadium choroby

- zaburzenia autonomiczne (hipotonia ortostatyczna, częste nocne oddawanie moczu, impotencja, zaparcia, zaburzenia termoregulacji)
- zaburzenia nastroju (lęk, depresja, apatia)
- zaburzenia poznawcze (łagodne wybiórcze deficyty, otępienie)
- zaburzenia psychiatryczne (omamy, urojenia)
- zaburzenia snu;

[Źródło: Sławek 2008, OT.4351.05.12]

Powikłania polekowe w chorobie Parkinsona

Niektóre z późnych objawów ChP wiążą się z wieloletnim leczeniem lewodopą lub agonistami receptora dopaminowego. Początek terapii lewodopą powoduje z reguły dużą poprawę sprawności chorych, która utrzymuje się przez kilka lat (tzw. „miesiąc miodowy” leczenia). Zazwyczaj już po 3-5 latach leczenia aż u 50% chorych pojawiają się specyficzne zaburzenia ruchowe zwane fluktuacjami i dyskinezami. Fluktuacje polegają na występowaniu wyraźnych zmian sprawności ruchowej chorych w ciągu doby, natomiast dyskinezy to niekontrolowane przez chorego, mimowolne ruchy kończyn i tułowia występujące najczęściej w szczycie działania leku, w okresie najlepszej sprawności (tzw. dyskinezy szczytu dawki). Nasilenie fluktuacji i dyskinez może być bardzo różne, od trudnych do zaobserwowania do uniemożliwiających normalny chód czy jedzenie.

[Źródło: Rudzińska 2007, OT.4351.05.12]

Diagnostyka

Nie uzgodniono jak dotąd powszechnie obowiązujących kryteriów rozpoznania. Najczęściej stosowane kryteria rozpoznania idiopatycznej ChP, opracowane przez United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank przewidują proces diagnostyczny składający się z 3 etapów. W pierwszym należy ustalić ogólne rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego, w drugim – wykluczyć stany i objawy przemawiające przeciwko rozpoznaniu idiopatycznej ChP, w trzecim - wykazać objawy charakterystyczne dla ChP. Zgodnie z kryteriami przyjętymi przez Advisory Council of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, US National Institutes of Health na podstawie objawów klinicznych można ustalić jedynie możliwe lub prawdopodobne rozpoznanie ChP; pewne rozpoznanie wymaga wykazania charakterystycznych zmian histopatologicznych w wycinkach mózgu.

[Źródło: Szczeklik 2011, OT.4351.05.12]

Leczenie i cele leczenia

Leczenie przyczynowe nie jest znane, ale możliwe jest leczenie objawowe, łagodzące działania niepożądane stosowanej farmakoterapii. Leczenie objawowe obejmuje postępowanie nefarmakologiczne, farmakologiczne i operacyjne.

Leczenie farmakologiczne:

- lewodopa
- agoniści receptorów dopaminowych
- inhibitory O-metylotransferazy katecholowej (COMT)
- leki cholinolityczne
- amantadyna
- inhibitory monoaminoooksydazy typu B (MAO-B)

[Źródło: Szczeklik 2011, OT.4351.05.12]

Metody leczenia w zaawansowanej chorobie Parkinsona

- leki o przedłużonym okresie działania (nowe postacie agonistów: ropinirolu, pramipeksolu, postać transdermalna – rotigotylna);
- leki podawane we wlewach podskórnych (apomorfina) czy dojelitowych (Duodopa - lewodopa z karbidopą) - leki podawane w sposób ciągły za pomocą pomp;
- leczenie neurochirurgiczne – obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych (STN DBS, *subthalamic nucleus deep brain stimulation*).

[Źródło: Sławek 2008, OT.4351.05.12]

Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba ma charakter postępujący – narastają zaburzenia ruchowe, trudności w poruszaniu się, upadki. W zaawansowanym stadium choroba powoduje ciężką niesprawność, prowadzącą do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób.

U 80-90% nieleczonych chorych po 15 latach dochodzi do znacznej niepełnosprawności lub śmierci. Leczenie wydłuża okres sprawności o 7-10 lat. Czynnikiem pogarszającym rokowanie (szybsze nasilanie się zaburzeń ruchowych i krótsze przeżycie) u chorego ze świeżo rozpoznaną ChP są: starszy wiek z chwili ujawnienia się choroby, współistniejące choroby, sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe będące pierwszymi objawami i gorsza odpowiedź kliniczna na lewodopę.

[Źródło: Szczeklik 2011 OT.4351.05.12]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem zgodnym z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20) u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do głębokiej stymulacji mózgu – DBS.

Jednocześnie wykorzystano dane NFZ dotyczące wieku pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G.20 (choroba Parkinsona), u których wykonano wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/ stymulatora nerwu błędnego – kod produktu jednostkowego 5.51.01.0001003 (kod procedury – ICD 9) w latach 2012 – 2015 uzyskane w ramach prac nad analizą weryfikacyjną dla produktu leczniczego Duodopa.

Szczegółowe opinie ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie danych epidemiologicznych dot. liczby pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona

| Ekspert | Obecna liczba chorych w Polsce | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | Źródło |
|--|---|--|---|---|
| Prof. dr hab. Maria Ejma Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii | 70 tys. | 8 tys. | 5% | <i>Friedman A. Epidemiologia. [W:] Friedman A, red. Choroba Parkinsona, mechanizmy, rozpoznawanie, leczenie. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2005, str.1-5.</i> |
| Dr n.med. Dariusz Koziorowski Prezes Polskiego Towarzystwa Chorób Parkinsona i innych Zaburzeń Ruchowych | Ok. 40 000 | Do 1000 | Ok. 2% | <i>Dane NFZ/ informacje własne</i> |
| Dr hab. n.med. Anetta Lasek-Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii | <i>Choroba Parkinsona występuje u 0,15-0,3% populacji, w Polsce: 60-70 tys.</i> | - | <i>Kwalifikacja ok. 30 pacjentów rocznie</i> | <i>Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe. Pod red j. Sławka, Via Medica 2011 Raport NFZ 2016</i> |

W poniższej tabeli przedstawiono dane przekazane przez NFZ pismem z dnia 2 lutego 2017 r. znak DIAS.625.1.2017 2017.6790.MZB dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem G.20 (choroba Parkinsona), u których wykonano wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/ stymulatora nerwu błędnego w podziale na lata (2012–2015).

Tabela 7 Liczba pacjentów z rozpoznaniem G20, u których wykonano wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu w latach 2012–2015

| Rok | Liczba pacjentów |
|------|------------------|
| 2012 | 159 |
| 2013 | 163 |
| 2014 | 177 |
| 2015 | 178 |

Komentarz analityków Agencji dotyczący liczebności populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów w zakresie oszacowań liczebności populacji, w której wnioskowana technologia mogłaby zostać finansowana po objęciu jej refundacją charakteryzują się znacznymi rozbieżnościami. Można z nich wnioskować, iż liczebność populacji docelowej może mieścić się w zakresie od 30 do 3,5 tys. chorych. Górna granica oszacowań zdaje się jednak nie uwzględniać wszystkich kryteriów włączenia pacjentów do leczenia w ramach programu lekowego. Trudności w oszacowaniu ostatecznej populacji, u której wnioskowany lek będzie stosowany wynikają w dużej mierze z braku badań epidemiologicznych dotyczących występowania choroby Parkinsona w Polsce.

Biorąc pod uwagę informacje uzyskane od ekspertów w ramach prac nad analizą weryfikacyjną dla leku Duodopa, iż 20% chorych nie kwalifikuje się do zabiegu DBS, i dane NFZ można wnioskować, iż populacja wstępnie kwalifikująca się do leczenia lekiem Dacepton i systemem Duodopa wynosi około 45 chorych. W analizie dla leku Duodopa przyjęto również, na podstawie opinii eksperta klinicznego, iż w tej grupie ok. 50% pacjentów będzie miała przeciwwskazania do leczenia dojelitowymi wlewami lewodopy z karbidopą. Na tej

podstawie można przypuszczać, że liczba pacjentów leczonych lekiem Dacepton może obejmować około 23 pacjentów.

Analitycy Agencji zwracają jednak uwagę na fakt, iż w 2016 r. doszło do znacznego wzrostu (o 34%) liczby hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem G20 (choroba Parkinsona) w ramach grupy JGP A03 – Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu (wzrost z 230 w 2014 i 2015 r. do 307 w 2016 r.). Przyczyna tak gwałtownych zmian nie jest znana. Jednak biorąc pod uwagę rosnącą świadomość zdrowotną pacjentów oraz wzrastającą liczbę pacjentów z chorobą Parkinsona, zasadnym wydaje się uwzględnienie w oszacowaniach liczebności populacji docelowej również powyższych danych. Przy przyjęciu, iż populacja pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona jest wyższa od oszacowań dokonanych na podstawie danych NFZ z 2015 r. o 34% należy spodziewać się, iż liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii produktem Dacepton może wynosić około 30 pacjentów lub więcej.

[Źródło: Analiza weryfikacyjna OT.4351.42.2016]

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych analitycy Agencji przeszukali następujące źródła:

- <http://www.g-i-n.net/>
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- <http://www.prescrire.org/>
- www.english.prescrire.org
- <http://kce.fgov.be>
- www.guideline.gov
- <http://www.nzgg.org.nz/search->
- <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- www.tripdatabase.com
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>
- www.ean.org,
- www.guideline.gov,
- www.tripdatabase.com,
- Strony internetowe polskich i zagranicznych stowarzyszeń i organizacji.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3.11.2017 r. W jego wyniku odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej 7 organizacji: PTChP 2014, NICE 2017, SNS 2014, American Academy of Family Physicians 2013, EFNS/ MDS-ES 2013, PSC 2012, SIGN 2010.

Zgodnie z większością powyższych wytycznych w zaawansowanej postaci ChP z komplikacjami ruchowymi, nieodpowiadającymi na standardowe leczenie w pierwszej kolejności stosowana jest głęboka stymulacja mózgu (zabieg refundowany w Polsce). Innymi opcjami leczenia są: podskórne wlewy apomorfiny wskazywane przez 6 rekomendacji (poza American Academy of Family Physicians 2013) i dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą wskazywane przez 4 rekomendacje. Jedynie najnowsze brytyjskie wytyczne NICE z 2017 r. wskazują, iż głęboka stymulacja mózgu może być stosowana w przypadku braku możliwości kontroli objawów za pomocą

najlepszych dostępnych metod, wśród których wymieniono wstrzyknięcia apomorfiny i/lub podskórne wlewy apomorfiny. Europejskie wytyczne EGNS/MDS-ES wskazują stosowanie apomorfiny w pojedynczych wstrzyknięciach jako skuteczną metodę leczenia (oceny dokonano na podstawie co najmniej przekonującego badania RCT lub co najmniej dwóch, spójnych przekonujących prospektywnych badań kohortowych). Natomiast stosowanie apomorfiny we wlewie ciągłym oceniono jako przypuszczalnie skuteczne (ocena na podstawie co najmniej dwóch przekonujących badań z grupą kontrolną o niższej jakości niż wyżej wymienione). W rekomendacji SNS 2014 r. zwrócono uwagę, iż terapia z użyciem systemów do podawania apomorfiny i lewodopy z karbidopą zapewniają bardziej stabilne dostarczanie leków. Jednocześnie jednak wymagają specjalistycznego zespołu do rozpoczęcia leczenia i obserwacji. W najstarszej odnalezionej rekomendacji (SIGN 2010), podobnie jak w rekomendacji europejskiej EGNS/MDS-ES wskazano na niższą jakość dowodów dotyczących stosowania apomorfiny w ciągłym wlewie w porównaniu do jej stosowania w pojedynczych wstrzyknięciach. Autorzy wytycznych zaznaczyli, iż leczenie apomorfina można rozważyć w leczeniu ciężkich powikłań ruchowych, ale leczenie powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodkach posiadających wystarczające doświadczenie i możliwości. Kanadyjskie wytyczne z 2012 r. dopuszczają stosowanie apomorfiny tylko w sytuacjach nagłych, stąd należy podejrzewać, iż stosowana jest jedynie apomorfina w pojedynczych wstrzyknięciach.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region)* | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| <p>PTChP 2014 (Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń) (Polska)</p> | <p>Rekomendacje dotyczą leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona Rekomendacje wymieniają podskórne wlewy apomorfiny. Wszystkie metody leczenia zaawansowanej postaci choroby Parkinsona stosuje się po wyczerpaniu możliwości optymalnej terapii doustnej/transdermalnej lub wtedy, kiedy terapia ta powoduje niemożliwe do zaakceptowania lub groźne działania niepożądane.</p> <p>Głęboka stymulacja mózgu: Jako metoda leczenia <u>powinna być stosowana w pierwszej kolejności</u> u wszystkich pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji i u których nie występują przeciwwskazania. Kryteria kwalifikacji są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie choroby Parkinsona na podstawie kryteriów United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank, - co najmniej 5-letni czas trwania choroby; - wiek chorego <70 r.ż. (zastosowanie DBS u starszych pacjentów każdorazowo wymaga starannego rozważenia potencjalnych korzyści i objawów ubocznych); - wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej lekami doustnymi (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu trwania stanów off i/lub (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu trwania stanów on z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera); - zachowana odpowiedź na lewodopę (różnica wyn. ku III części skali UPDRS pomiędzy stanem off i on wynosząca ≥ 33%); - niewystępowanie objawów otępienia; - niewystępowanie depresji i zaburzeń nastroju innych niż związane ze stanem off; - niewystępowanie istotnych objawów psychiatrycznych; - niewystępowanie istotnych zmian zanikowych oraz hiperintensywnych w obrazie rezonansu magnetycznego mózgu; - niewystępowanie przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora wynikających z chorób współistniejących. <p>Podskórne wlewy apomorfiny: Kryteria kwalifikujące do terapii ciągłymi wlewami apomorfiny to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prawidłowo rozpoznana ChP o co najmniej 5-letnim czasie trwania; - wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu trwania stanów on z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera); - niewystępowanie zaburzeń psychiatrycznych; - niewystępowanie objawów ciężkiego otępienia; - niewystępowanie zmian skórnych stanowiących przeciwwskazanie do wlewów podskórnych leku; - codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna. <p>Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą: Kryteria kwalifikujące do terapii dojelitowymi wlewami lewodopy z karbidopą są następujące:</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region)* | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - prawidłowo rozpoznana ChP o co najmniej 5-letnim czasie trwania; - wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu trwania stanów on z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera); - niewystępowanie przeciwwskazań do założenia PEG; - niewystępowanie objawów nasilonego otępienia. <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Konflikt interesów – brak informacji.</i></p> |
| <p style="text-align: center;">NICE 2017 (Wielka Brytania)</p> | <p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia choroby Parkinsona u osób dorosłych</p> <p>Wytyczne wymieniają możliwość stosowania apomorfiny</p> <p><u>Głęboka stymulacja mózgu i dojelitowe podanie lewodopy z karbidopa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentom z zaawansowaną chorobą Parkinsona należy zaproponować najlepszą dostępną terapię obejmującą wstrzyknięcia apomorfiny i/lub podskórne wlewy apomorfiny, - należy rozważyć DBS u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których objawy nie są prawidłowo kontrolowane z zastosowaniem najlepszych terapii medycznych. <p><i>Źródło finansowania: NICE</i></p> |
| <p style="text-align: center;">SNS 2014 (Szwajcaria)</p> | <p>Rekomendacje dotyczą leczenia choroby Parkinsona</p> <p>W rekomendacjach wymieniana jest możliwość stosowania apomorfiny.</p> <p><u>W leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona, może być rozważonych kilka strategii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - W przypadku pacjentów, u których nawrót objawów występuje przed przyjęciem kolejnej dawki leków dopaminergicznych, można zastosować kontrolowane uwalnianie lewodopy. Inhibitory COMT mogą być zastosowane u pacjentów leczonych lewodopą (entakapon lub tolkapon jeśli entakapon jest nieskuteczny). Tolkapon wymaga monitorowania enzymów wątrobowych. Można zastosować kombinację agonistów i lewodopy, mogą być włączone inhibitory MAO-B (selegelina, rasagilina) lub lewodopa może być podawana z większą częstotliwością. Czasami kilka z tych podejść można stosować jednocześnie. - Dyskinezy zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie stymulacji dopaminergicznej, która mimo wszystko nie zawsze jest tolerowana, ze względu na pogarszanie się objawów motorycznych. W niektórych przypadkach korzystne może okazać się podanie amantadyny, której efekty terapeutyczne zazwyczaj utrzymują się przez okres jednego roku. W poszczególnych przypadkach można zastosować klozapinę. Jeśli dyskinezy utrzymują się pomimo podjętego leczenia należy rozważyć zastosowanie DBS lub ciągłej stymulacji dopaminergicznej. - U pacjentów z zaawansowaną postacią choroby oraz fluktuacjami, którzy nie stanowią kandydatów do leczenia DBS (np. ze względu na ich wiek), można zastosować inne formy leczenia oparte na stosowaniu zewnętrznych pomp. Należą do nich podskórne wlewy apomorfiny lub dojelitowa aplikacja lewodopy za pośrednictwem PEG. Systemy te zapewniają bardziej stabilne dostarczanie leków. Jednocześnie wymagają specjalistycznego zespołu do rozpoczęcia leczenia i obserwacji. - Pacjenci, którzy po operacji nie są w stanie przetykać, mogą być leczeni lewodopą za pośrednictwem sondy nosowo-żołądkowej z powtarzalnymi wstrzyknięciami apomorfiny podskórnie, z plasterem zawierającym rotygotynę lub wlewem amantadyny przez krótki okres czasu. <p>Obecnie DBS pozostaje najlepszą metodą chirurgicznego leczenia ChP. Do leczenia DBS kwalifikują się pacjenci, którzy cierpią z powodu drżeń i nie reagują wystarczająco na leczenie, a także pacjenci, u których fluktuacje ruchowe i dyskinezy nie są kontrolowane w dostateczny sposób. Pacjenci kwalifikowani do DBS nie powinni mieć ciężkich objawów nie związanych z podawaniem lewodopy (włączając w to demencję) i zazwyczaj nie powinni przekraczać 75. roku życia, choć ogólna kondycja zdrowotna ma w tym przypadku dużo większe znaczenie niż wiek chronologiczny.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania</i> <i>Konflikt interesów – zgłoszono brak konfliktu interesów</i></p> |

| Organizacja, rok (kraj/region)* | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| <p>American Academy of Family Physicians 2013 (Stany Zjednoczone)</p> | <p>Wytyczne dotyczą leczenia choroby Parkinsona</p> <ul style="list-style-type: none"> - Karbidopa/lewodopa, nieergotaminowi agoniści dopaminy, inhibitory COMT lub MAO-B powinny być stosowane w ramach leczenia początkowego. (siła rekomendacji A) - Nieergotaminowi agoniści dopaminy, inhibitory katecholo-O-metylotransferazy, lub inhibitory oksydazy-B monoaminowej należy dodać do lewodopy w leczeniu powikłań ruchowych w zaawansowanej ChP. (siła rekomendacji A) - Stosowanie amantadyny należy rozważyć w celu redukcji dyskinez w zaawansowanej postaci ChP. (siła rekomendacji B) - Pacjentom z komplikacjami ruchowymi nieodpowiadającym na leczenie standardowe powinien być zaproponowany zabieg DBS, który powinien być przeprowadzony w wyspecjalizowanych ośrodkach, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych. (siła rekomendacji B) <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Nie odnotowano konfliktów interesów.</i></p> |
| <p>EFNS / MDS-ES 2013 (Europa)</p> | <p>Wytyczne dotyczą terapii farmakologicznej choroby Parkinsona</p> <p>Wytyczne wymieniają możliwość stosowania apomorfiny.</p> <p><u>W leczeniu fluktuacji ruchowych (skrócenia działania leku <i>wearing off</i> lub zespołu przełączenia <i>on-off</i>) rekomendowane są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie dawki lewodopy; we wczesnej fazie, gdy fluktuacje dopiero stają się widoczne, zwiększenie częstości podawania lewodopy w ciągu dnia (trend do 4-6 dawek) pozwala łagodzić stany <i>off</i> [GPP]; - dodanie inhibitorów COMT lub MAO-B; nie można określić które leki powinny być dodane najpierw – jedyne badanie z porównaniem bezpośrednim wskazuje na brak różnic pomiędzy entakaponem i rasagiliną [A]. Tolkapon mimo wyższej skuteczności niż entakapon, jest potencjalnie hepatotoksyczny i jest rekomendowany tylko u pacjentów, u których leczenie innymi lekami nie przynosi poprawy. Rasagilina nie powinna być dodawana do selegiliny [C] ze względu na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe; - dodanie agonisty dopaminy – lekami pierwszego wyboru są nieergotaminowi agoniści, następnie drugiej linii pergoli i inni agoniści ergotaminowi [B/C]; - zmiana ze standardowej lewodopy do formuły o kontrolowanym uwalnianiu [C/GPP]; - dodanie amantadyny lub leków antycholinergicznyc – wyłącznie u chorych z opornymi stanami <i>off</i>, u których zawiodło powyższe leczenie dodanie tych leków może poprawić stan chorego w niektórych przypadkach [GPP]. <p><u>W leczeniu ciężkich fluktuacji ruchowych należy spróbować zmian w leczeniu rekomendowanych powyżej. Jeśli zmiany w leczeniu nie przynoszą rezultatu, rekomendowane są następujące działania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - DBS STN jest skuteczną metodą leczenia fluktuacji ruchowych i dyskinez [A], ale ze względu na duże ryzyko zdarzeń niepożądanych, procedura ta jest rekomendowana dla pacjentów poniżej 70 roku życia, bez problemów psychiatrycznych oraz deficytów poznawczych; - Podawanie apomorfiny we wstrzyknięciach [A] lub we wlewie [C]; <p>Dojelitowy wlew lewodopy z karbidopą w postaci żelu za pomocą PEG może również pomóc w ustabilizowaniu stanu pacjenta [C].</p> <p><i>Źródło finansowania: wsparcie finansowe uzyskano od MSD-ES, EFNS i Stichting De Regemboog i Competence Network Parkinson</i></p> |
| <p>PSC 2012 (Kanada)</p> | <p>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Parkinsona</p> <p>Wytyczne wymieniają możliwość stosowania apomorfiny</p> <p>Rekomendacje PSC sformułowane w oparciu o przegląd wcześniejszych, opublikowanych rekomendacji z innych krajów, stąd siłę poszczególnych rekomendacji określono w odniesieniu do systemu klasyfikacji zastosowanego przez autorów rekomendacji źródłowych.</p> <p>Farmakoterapia objawów ruchowych w późnej chorobie Parkinsona:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nie jest możliwe wybranie uniwersalnego adjuwantowego leku pierwszego wyboru w leczeniu pacjentów z późną chorobą Parkinsona; w wyborze leku adjuwantowego należy wziąć pod uwagę charakterystykę kliniczną pacjenta i styl życia oraz preferencje pacjenta, poinformowanego uprzednio o krótko- i długoterminowych korzyściach i wadach stosowania leków poszczególnych grup [NICE D(GPP)]. - W przypadku pacjentów z fluktuacjami ruchowymi dowody naukowe wskazują, że entakapon i razagilina powinny być oferowane w celu redukcji czasu trwania faz <i>off</i> [AAN A]. - Zastosowanie pramipeksolu i ropinirolu powinno być rozważane w celu redukcji czasu trwania faz <i>off</i>; pergolid nie jest dostępny w Kanadzie ze względu na związek z włóknieniem zastawek serca [AAN |

| Organizacja, rok (kraj/region)* | Rekomendowane interwencje |
|---------------------------------|---|
| | <p>B]; zastosowanie apomorfiny w Kanadzie ograniczone jest do podawania w stanach nagłych.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lewodopa w postaciach o zmodyfikowanym uwalnianiu może być stosowana w redukcji powikłań ruchowych u chorych z późną chorobą Parkinsona, ale nie powinny stanowić leków pierwszego wyboru [NICE B]. - Zastosowanie amantadyny może być rozważane u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi w celu ograniczenia dyskinez [AAN C]. <p>Leczenie operacyjne:</p> <p>Leczenie operacyjne u chorych z chorobą Parkinsona jest aktualnie rozważane w terapii pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, w przypadku nieskuteczności zoptymalizowanego leczenia farmakologicznego w leczeniu objawów ruchowych (jako fluktuacje ruchowe i /lub dyskinezy).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Można rozważyć zastosowanie DBS STN jako opcji leczniczej w celu poprawy sprawności ruchowej, ograniczenia fluktuacji ruchowych, dyskinez i stosowania leków; pacjenci powinni uzyskiwać poradę w zakresie ryzyka i korzyści związanych z tą procedurą [AAN C]. - Obustronna stymulacja GPI może być stosowana u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> - u których występują powikłania ruchowe odporne na najlepszą farmakoterapię, - w odpowiednim stanie biologicznym, bez istotnych chorób współistniejących, - odpowiadających na lewodopę, - bez istotnych klinicznie, aktywnych zaburzeń psychicznych, np. depresji lub demencji [NICE D]. - Przy obecnym stanie wiedzy nie jest możliwy wybór STN albo GPI jako preferowanej metody DBS, ani wskazania jednej z rozważanych metod DBS jako skuteczniejszej lub bezpieczniejszej od drugiej. Wybór powinien być dokonywany w oparciu o cechy kliniczne i styl życia pacjenta oraz preferencje pacjenta, poinformowanego uprzednio o potencjalnych korzyściach i wadach rozważanych procedur chirurgicznych [NICE D]. - DBS wzgórza może być rozważana jako opcja u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których dominuje poważne, upośledzające drżenie, i u których nie jest możliwe przeprowadzenie stymulacji STN [NICE D]. - Przedoperacyjna odpowiedź na leczenie lewodopą powinna być rozważana jako czynnik predykcyjny leczenia DBS STN [ANN B]. - Nie istnieją wystarczające dowody, aby rekomendować czynniki predykcyjne powodzenia DBS GPI lub VIM [ANN U]. <p>Wiek oraz czas trwania choroby Parkinsona mogą być brane pod uwagę jako czynniki predykcyjne powodzenia DBS STN. Młodszy pacjenci, z krótszą historią choroby mogą potencjalnie czerpać większe korzyści z zabiegu niż starsi pacjenci, chorujący dłużej [ANN C].</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> |
| SIGN 2010 (Szkocja) | <p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia choroby Parkinsona</p> <p>Rekomendacje wymieniają możliwość stosowania wlewów apomorfiny</p> <p><u>Wyróżniono trzy główne strategie postępowania w przypadku powikłań ruchowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiany w obrębie farmakoterapii doustnej/miejscowej, - inwazyjna farmakoterapia (jak wlewy apomorfiny lub lewodopa podawana dojelitowo), - operacje neurochirurgiczne, najczęściej DBS [poza zakresem cytowanych wytycznych]. <p><u>Leczenie farmakologiczne powikłań ruchowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibitory MAO-B – można rozważyć w leczeniu powikłań ruchowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona [A]. - Agoniści dopaminy (doustnie lub przezskórnie) – można rozważyć w leczeniu powikłań u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Agoniści nieergolinowi (ropinirol, pramipeksol i rotygotyna) są preferowani względem agonistów ergolinowych [A]. - Apomorfina podskórnie: <ul style="list-style-type: none"> - powtarzalne iniekcje apomorfiny – można rozważać w celu redukcji czasu w fazach <i>off</i> u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona [A], - podskórne wlewy apomorfiny – można rozważać w leczeniu ciężkich powikłań ruchowych, ale leczenie powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodkach posiadających wystarczające doświadczenie i możliwości [D]. - Inhibitory COMT – można rozważać w celu redukcji czasu w fazach <i>off</i> u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona i fluktuacjami motorycznymi [A]; entakapon powinien być preferowany względem tolkaponu [GPP]. <p>W przypadku pacjentów, których jakość życia jest obniżona z powodu fluktuacji ruchowych i którzy nie</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region)* | Rekomendowane interwencje |
|---------------------------------|---|
| | <p>odpowiadają na zmiany leczenia doustnego, należy rozważyć możliwość kwalifikacji do innych terapii, tj.: apomorfina, lewodopa podawana dojelitowo lub leczenie chirurgiczne [GPP].</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> |

LD – lewodopa, GDG – guideline development group, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, AAN – American Academy of Neurology, EFNS – European Federation of Neurological Societies, MAO-B – monoaminooksydaza, RCT – badanie kliniczne z randomizacją, DBS STN – obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych, DBS GPi – obustronna głęboka stymulacja wewnętrznej gałki bladej, DBS VIM – głęboka stymulacja jądra brzuszego pośredniego wzgórza, GPP – dobra praktyka, PEG – Przeszkórna gastrostomia endoskopowa

*się rekomendacji zamieszczono w rozdziale Załączniki

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała opinie od 3 ekspertów klinicznych na temat stosowania produktu leczniczego Dacepton (apomorfina) w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Technologia | Prof. dr hab. Maria Ejma Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii | | Dr n.med. Dariusz Koziorowski Prezes Polskiego Towarzystwa Chorób Parkinsona i innych Zaburzeń Ruchowych | | Dr hab. n.med. Anetta Lasek-Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii | |
|--|---|-----------------------------|---|--|--|---|
| | Aktualnie stosowane technologie medyczne | DBS | Dojelitowe wlewy lewodopy | DBS | Żel dojelitowy karbidopa/lewodopa (Duodopa) | Głęboka stymulacja mózgu |
| Odsetek pacjentów aktualnie stosujących | 5% | Program w fazie przygotowań | Ok. 2% | Brak pacjentów. Docelowo do 0,5% | Ok. 200 | Trudne do wskazania – program terapeutyczny w fazie wstępnej – szacowana liczba chorych do terapii w ramach programu w ciągu roku 20-25 |
| Odsetek pacjentów stosujących – w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii | Brak odpowiedzi na zadane pytanie. | | Brak odpowiedzi na zadane pytanie. | Technologia w trakcie wprowadzania w Polsce | Bez wpływu | Bez wpływu |
| Technologia najtańsza | | | ✓ | | ✓ | |
| Technologia najskuteczniejsza | | | | | Porównywalne | Porównywalne |
| Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne | | | Deuschl, 2016, Weaver 2009, Follet 2010, Williams, 2010 Oderkeren 2013 | Olanow CW i wsp. Lancet Neurol., 2014; 13(2):141-9 | | Volkman 2013, Clarke 2009, Antonini 2009, Kulisevskaya 2013, Katzenschlager 2005, Garcia Ruiz 2008, Drapier 2012 |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017, poz. 105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach są: amantadyna, biperiden, leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorami dekarboksylazy, agoniści receptorów dopaminowych i inhibitory MAO-B. Są to leki dostępne w aptece, wydawane świadczeniobiorcom za odpłatnością ryczałtową lub za odpłatnością 30%. Ponadto od maja 2017 r. dla

pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona dostępna jest terapia lekiem Duodopa w ramach programu lekowego.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10 Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu choroba Parkinsona

| Substancja czynna | DDD w mg | UCZ/ DDD | CHB/ DDD | CD/ DDD | Wysokość limitu finansowania/ DDD | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy / DDD |
|---|----------|--------------|--------------|--------------|-----------------------------------|--------------------|--|
| 169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – amantadyna | | | | | | | |
| Amantadinum | 200 | 0,60 | 0,63 | 0,81 | 0,81 | 30% | 0,24 |
| 62.0, Leki ginekologiczne - inhibitory wydzielania prolaktyny – bromokryptyna | | | | | | | |
| Bromocriptinum | 40 | 6,51 – 7,46 | 6,51 – 7,46 | 9,20 – 10,20 | 9,20 – 10,20 | ryczałt | 1,71 |
| 167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – biperiden | | | | | | | |
| Biperidenum | 10 | 1,08 – 1,24 | 1,13 – 1,30 | 1,51 – 1,68 | 1,51 | 30% | 0,45 – 0,62 |
| 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy | | | | | | | |
| Levodopum + Benserazidum | 600 | 2,04 | 2,14 | 2,45 – 2,70 | 2,45 – 2,57 | ryczałt | 0,09 – 0,44 |
| Levodopum + Carbidopum | 600 | 1,13 – 1,92 | 1,18 – 2,01 | 1,49 – 2,44 | 1,49 – 2,44 | ryczałt | 0,09 – 0,15 |
| 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | | | | | | | |
| Piribedilum | 200 | 2,74 | 2,87 | 3,52 | 2,91 | 30% | 1,49 |
| Pramipexolum | 2,5 | 0,92 – 15,01 | 0,97 – 15,76 | 1,12 – 17,04 | 1,12 – 4,14 | 30% | 0,34 – 14,14 |
| Ropinirolum | 6 | 2,31 – 3,56 | 2,43 – 3,74 | 2,91 – 4,64 | 2,91 | 30% | 0,87 – 2,60 |
| 171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – selegilina | | | | | | | |
| Selegilinum | 5 | 0,27 | 0,28 | 0,36 – 0,37 | 0,36 | ryczałt | 0,11 – 0,12 |
| Program lekowy – 1162.0, Lewodopa, karbidopa* | | | | | | | |
| Levodopum + Carbidopum/ Duodopa, żel dojelitowy, 20+5 mg/ml | - | 3611,36 | 3791,93 | nd | 3791,93 | bezpłatny | 0,0 |

UCZ – urzędowa cena zbytu, DDD – dobowy dawka leku, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, nd – nie dotyczy
*koszty leku Duodopa podano dla 1 opakowania

U pacjentów z chorobą Parkinsona refundowany jest również zabieg wszczęcia stymulatora struktur głębokich mózgu. Obecnie cena świadczenia równa jest wartości punktowej hospitalizacji i wynosi 53 473 PLN.

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu – procedura wykonywana w ramach JGP

| Procedura | Taryfa ustalona przez AOTMiT | Wartość punktowa hospitalizacji |
|--|------------------------------|---------------------------------|
| Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu (grupa JGP: A03) | 988,78 | 53 473 |

Źródło: Zarządzenie Nr 71/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-732017dsoz.6622.html>

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla leku Dacepton wymienił optymalne leczenie doustne lekami przeciwparkinsonowymi oraz głęboką stymulację mózgu (DBS) jako komparator dodatkowy.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|---|---|---|
| <p><u>Komparator główny:</u> optymalne leczenie doustne lekami przeciwparkinsonowymi (OTD);</p> <p><u>Komparator dodatkowy:</u> DBS (OTD jest kontynuowana z możliwością redukcji dawek).</p> | <p>- Doustne leki przeciwparkinsonowe i DBS, są aktualnie refundowane w chorobie Parkinsona.</p> <p>- OTD (amantadyna, biperyden, bromokryptyna, L-DOPA stosowana z inhibitorami obwodowej dekarboksylazy, pirybedyl, pramipeksol, roponirol, czy selegilina), pomimo braku skuteczności w zaawansowanej PD, są stosowane u pacjentów, którzy nie kwalifikują się lub mają przeciwwskazania do zabiegu DBS, ze względu na brak refundacji apomorfiny i systemu Duodopa.</p> | <p>- Wybrane przez wnioskodawcę komparatory stanowią technologie refundowane i stosowane obecnie w praktyce klinicznej.</p> <p>- DBS nie stanowi odpowiedniego komparatora, gdyż zgodnie z treścią programu lekowego, apomorfina w ciągłym wlewie może być stosowana u pacjentów z przeciwwskazaniem do DBS. Tym samym DBS nie stanowi technologii, która mogłaby zostać zastąpiona przez Dacepton w przypadku jego refundacji.</p> <p>- W analizach AKL, AE oraz AWB wybór komparatorów jest spójny.</p> |

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca zwrócił uwagę, iż wytyczne kliniczne wymieniają dojelitowy wlew L-DOPY z karbidopą w postaci żelu jako technologię równorzędną z wnioskowaną. Niemniej na dzień złożenia wniosku system Duodopa nie był technologią refundowaną w Polsce i z tego powodu nie został rozpatrzony przez wnioskodawcę jako komparator dla apomorfiny stosowanej w ciągłym wlewie podskórnym. Analitycy Agencji pragną zauważyć, iż w 2013 r. system Duodopa również nie stanowił technologii refundowanej, a został uwzględniony jako komparator we wniosku refundacyjnym i złożonych analizach dotyczących leku Dacepton. Z uwagi na fakt, iż lek Duodopa jest obecnie refundowany powinien on zostać uwzględniony jako technologia alternatywna.

Wnioskodawca zaznaczył, iż podawanie apomorfiny w pojedynczych wstrzyknięciach skierowane jest do pacjentów we wczesnej fazie choroby, stąd nie może stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii. Analitycy Agencji uznali powyższe uzasadnienie za słuszne.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych dokonano przeszukania m.in. w Medline, Embase, The Cochrane Library, a także na stronach internetowych EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB. W ocenie analityków Agencji zastosowana strategia wyszukiwania została przeprowadzona prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i operatorów służących do ich połączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących problemu zdrowotnego i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 8 września 2017 r. W ich wyniku nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia, a nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę.

4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w ramach analizy głównej włączono 2 badania obserwacyjne porównujące APO-CSI + OTD vs OTD. Badanie Di Rosa 2003 zostało opisane w publikacjach Di Rosa 2003 oraz Morgante 2004, natomiast badanie EUROPAR 2011 opisano w publikacji Martinez-Martin 2011.

Włączono także badania porównujące APO-CSI + OTD vs DBS + OTD, w tym 2 badania obserwacyjne: Alegret 2004 oraz De Gaspari 2006, opisane w publikacjach De Gaspari 2006, Antonini 2007, Antonini 2010 oraz nierandomizowane badanie Elia 2012. Wyniki powyższych badań nie zostały opisane w niniejszej analizie, ze względu na fakt, iż DBS nie stanowi odpowiedniego komparatora dla apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie.

W ramach uzupełniającej analizy skuteczności włączono 14 publikacji, w tym badanie Drapier 2012, w którym jako jedynym przedstawiono wyniki dla grupy pacjentów niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS.

W ramach analizy dodatkowej bezpieczeństwa włączono 10 badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w populacji szerszej niż wnioskowana: Kimber 2017, Drapier 2016, Borgemeester 2016, Barbosa 2016, Martinz-Martin 2015, Drapier 2012, Garcia-Ruiz 2008, Tyne 2004, Manson 2002, Stocchi 2001, Pinter 1998, Pietz 1998, Hughes 1993 oraz Frankel 1990.

Odnaleziono 8 przeglądów systematycznych dotyczących stosowania ciągłych wlewów apomorfiny w populacji pacjentów chorych na PD: Timpka 2016, MDS 2015 (publikacje Fox 2015, Goetz 2005, MDS 2002), Pilleri 2015, Xie 2014, Volkmann 2013, Clarke 2009, NCC-CC 2006 oraz Deleu 2004.

4.1.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|--|
| <p>EUROPAR 2011 (Martinez-Martin 2011) <u>Źródło finansowania:</u> EUROPAR, granty od Boehringer-Ingelheim, Britannia, UCB, Solvay oraz grupy ds. niemotorycznych objawów PD (ang. <i>Parkinson's disease non-motor group</i>);</p> | <p>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, wielośrodkowe; europejskie, brak zaślepienia. Typ hipotezy: bd <u>Interwencja:</u> Pre-treatment funkcji motorycznych: 7-10 dni. <ul style="list-style-type: none"> APO: 12-16 godz./d. + OTD Follow-up: 1 rok <u>Komparator:</u> OTD (brak szczegółowych informacji na temat stosowanych terapii). <u>Okres obserwacji (SD):</u> 12,5 (±11,5) mies.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - chorzy na PD zdefiniowaną wg kryteriów Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona z ciężkimi dyskinezami i fluktuacjami on/off nieodpowiadającymi na zmiany w stosowanej terapii (lewodopa i agoniści dopaminy). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak <u>Liczba pacjentów:</u> 34 <u>Interwencja:</u> 17: <ul style="list-style-type: none"> wiek (średnia; (SD)): 59,5 (±11,7) lata choroby: 12,05 (±4) mediana HY=4 <u>Komparator:</u> 17: <ul style="list-style-type: none"> wiek: 66,4 (±7) lata choroby: 13,23 (±4,7) mediana HY=3,9 <u>Opis utraty chorych z badania:</u> nie utracono chorych z badania.</p> | <p>- Jakość życia – wynik w skali PDQ-8; - Fluktuacje ruchowe – wynik w skali UPDRS III i IV; - Nasilenie objawów pozaruchowych – wynik w skali NMSS; - Dawka lewodopy [mg/dobę].</p> |
| <p>Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003, Morgante 2004) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> | <p>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, otwarte (zaślepienie dotyczyło ty ko osoby oceniającej wynik – ang. <i>rater-blinded</i>), nierandomizowane, jednośrodkowe. Typ hipotezy: bd* <u>Interwencja:</u> APO-CSI+OTD – początkowo w dawce 2 mg (test APO), następnie dawka początkowa infuzji: 2 mg/godz., stopniowo zwiększana aż do dawki końcowej 100 mg/d., ze zmienną dawką 6-8 mg/godz., <u>Komparator:</u> OTD (L-DOPA). chorzy, którzy odmówili infuzji APO, otrzymywali wcześniej stosowane leki. Dawkę modyfikowano w zależności od stanu klinicznego pacjenta. <u>Leczenie wspomagające:</u> Domperidon – 60 mg/d., począwszy od 3. dnia przed podaniem APO (testem APO). W trakcie zwiększania dawki APO, zmniejszano stopniowo dawkę L-DOPY. <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy w publikacji Di Rosa 2003, 24 miesiące w publikacji Morgante 2004</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> - chorzy na PD zdefiniowaną wg kryteriów Gelba i Gilmana; - ciężkie zaburzenia ruchowe w wywiadzie; - <65. r.ż.; - wyn k w skali MMSE >24 punktów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - alergia na morfinę i jej pochodne, - psychoza dopaminergiczna, - niedociśnienie ortostatyczne, - występowanie chorób płuc, wątroby i sercowo-naczyniowych, - MMSE ≤ 24, - wiek > 65 lat <u>Liczba pacjentów:</u> 30 <u>Interwencja:</u> 12 <u>Komparator:</u> 18. <u>Opis utraty chorych z badania:</u> z badania utracono łącznie 3 chorych (w grupie APO-CSI 2 pacjentów z powodu zgonu wskutek powikłań po złamaniu kości biodrowej oraz z powodu zakończenia udziału w badaniu z powodu zakażenia guzka w miejscu podania; w grupie OTD 1 chory zakończył udział w badaniu z powodu zapalenia płuc).</p> | <p>- Objawy neuropsychiatryczne mierzone w skali BPRS; - Nasilenie depresji w skali BDI; - Nasilenie dyskinez w skali AIMS; - Czas trwania stanów off [godz./dobę]; - Zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE; - Dawka lewodopy [mg/dobę].</p> |

NMSS (ang. non-motor symptoms scale) – skala symptomów niemotorycznych

MMSE (ang. Mini mental state examination)

PBRS (ang. Brief Psychiatric Rating Scale)

BDI (ang. Beck Depression Inventory)

AIMS (ang. Abnormal Involuntary Movement Scale)

*badanie dotyczyło wykazania czy u pacjentów stosujących apomorfine częściej dochodzi do zaburzeń psychiatrycznych i poznawczych niż u pacjentów stosujących OTD.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w załączniku 7.6 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy również zostały opisane w powyższym

rozdziale. W załączniku 7.4 AKL znajduje się natomiast opis przeglądów systematycznych zidentyfikowanych przez wnioskodawcę.

Poniżej zamieszczono opisy kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach EUROPAR 2011 oraz Di Rosa 2013.

Tabela 14. Skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach analizowanych w AKL wnioskodawcy

| Nazwa skali / kwestionariusza | Opis skali/kwestionariusza | Poprawę oznacza wynik |
|---|--|-----------------------|
| AIMS* ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> – Skala Oceny Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych | Ma ona graficzną postać drabiny, ze stopniami oznaczonymi kolejnymi numerami od 0 do 10. Obok drabiny znajduje się tekst wyjaśniający, że górna liczba 10 oznacza życie najlepsze jakie może być, a dolna cyfra 0, najgorsze życie. Ankietowany ma za zadanie zdecydować, jakie jest jego życie w chwili obecnej i wstawić znak X w odpowiednim miejscu drabiny. Przyjmuje się, że poziom drabiny 6 lub więcej oznacza znaczne zadowolenie z życia, natomiast wynik poniżej identyfikuje osoby niezadowolone z życia. | rosnący |
| BDI – skala depresji Becka | Kwestionariusz składa się z 75 stwierdzeń, do których badany ustosunkowuje się na 4 - stopniowej skali odpowiedzi. Pozycje odzwierciedlają objawy związane z obniżeniem nastroju, takie jak utrata energii, anhedonia, myśli samobójcze, pesymizm i poczucie winy. Wyniki ujmowane są na pięciu skalach: deficyty poznawcze i utrata energii (DPUE), myślenie o śmierci, pesymizm i alienacja (MSPA), poczucie winy i napięcie lękowe (PWNL), objawy psychosomatyczne i spadek zainteresowań (OPSZ), samoregulacja (SR). Wynik łączny jest sumą rezultatów uzyskanych w skalach DPUE, MSPA, PWNL i OPSZ. | malejący |
| Hoehn&Yahr* | Skala ta kwalifikuje stan chorych do 5 różnych stadiów na podstawie 2 zasadniczych kryteriów: - jedno- lub dwustronne objawy; - obecność oraz stopień nasilenia zaburzeń postawy i chodu. Skala H&Y odzwierciedla typowe wzorce zaburzeń występujących w trakcie naturalnego przebiegu choroby oraz u chorych leczonych lewodopą. Służy jednak wstępnej ocenie, gdyż ocenia jedynie rozległość objawów oraz zaburzenia postawy i chodu. | malejący |
| NMSS* (<i>Non-Motor Symptom Scale</i>) | Skala zawierająca 30 pytań, podzielona na 9 obszarów obejmujących niemotoryczne objawy. Odpowiedzi powinny umożliwić lekarzom określić ilościowo objawy, opierając się zarówno na ich nasileniu (skala od zera do trzech; 0 = brak, 1 = łagodne, 2 = umiarkowane, 3 = ciężkie) jak i częstotliwości (skala od zera do czterech; 1 = rzadko (<1/tydz.); 2 = często (ang. often) (1/tydz.); 3 = często (ang. frequent) (kilka razy w tygodniu); 4 = bardzo często (codziennie lub cały czas) | malejący |
| PBRS (Brief Psychiatric Rating Scale) | Skala służąca do mierzenia objawów psychiatrycznych takich jak depresja, lęki, omamy i nietypowe zachowanie. Każdy objaw jest oceniany w skali 1-7. W zależności od wersji ocenia się łącznie 18-24 objawów. | malejący |
| PDQ-8* (<i>Parkinson's Disease Questionnaire</i>) | Skrócona wersja kwestionariusza PDQ-39, oceniającego jakość życia u osób z ChP. Składa się z 8 pytań (po jednym pytaniem z każdego z ośmiu obszarów z kwestionariusza PDQ-39). Im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia pacjenta. | malejący |
| UPDRS* (<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>) | Ujednoliconą Skala Oceny Choroby Parkinsona. Skala liczbowa służąca do oceny stanu psychicznego, oceny sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego, badania czynności ruchowych, oceny ewentualnych powikłań terapii. Skala jest czteroczęściowa: część I dotyczy stanu umysłowego, zachowania i nastroju, część II ocenia aktywność codzienną, część III stanowi obiektywną ocenę motoryczną, natomiast część IV ocenia stopień komplikacji po leczeniu. Każdy punkt skali oceniany jest 5-stopniowo: 0 oznacza stan prawidłowy, a 4 najbardziej zaawansowane zmiany. Części II i III mają zastosowanie przy ocenie zaburzeń ruchowych w stanach on lub off, natomiast część IV ocenia m.in. fluktuacje stanów on i off. Zakres punktacji przedstawia się następująco: dla części I: 0-16, II 0-52, dla części III 0-96, a dla części IV 0-23 (w niektórych punktach tej części można uzyskać maksymalnie 1 punkt). | malejący |
| MMSE* (ang. <i>Mini Mental State Examination</i>) | Kwestionariusz MMSE jest najczęściej stosowanym narzędziem do oceny zaburzenia funkcji poznawczych. Nie jest to narzędzie służące diagnozie, ale jest odpowiednie do wskazania obecności zaburzeń poznawczych np. w przypadku osób z podejrzeniem demencji lub u osób po urazie czaszkowym. MMSE jest znacznie czulszym narzędziem w odniesieniu do wykrywania zaburzeń poznawczych niż zadawanie nieformalnych pytań czy kierowanie się ogólnym wrażeniem. Wypełnienie kwestionariusza zajmuje 10 minut, ale jego ograniczenia wynikają z braku możliwości dokładnego wykrywania ubytków w pamięci. MMSE ocenia orientację, zapamiętywanie, pamięć krótkotrwałą, funkcjonowanie językowe. Wyniki mieszczące się w zakresie 25-30 są uważane za normalne. NICE klasyfikuje wyniki z zakresu 21-24 jako lekkie, 10-20 jako umiarkowane, a mniejsze niż 10 jako ciężkie zaburzenie funkcji poznawczych. | rosnący |

*Źródło: [AOTM-OT-435038_APO-go_PFS_[apomorfina]]

4.1.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań obserwacyjnych EUROPAR 2011 oraz Di Rosa 2003 w skali NOS. Ponadto oceniono jakość danych pochodzących z powyższych badań jako średnią w skali GRADE. Zdaniem wnioskodawcy „*oba badania w opinii analityków, są badaniami obserwacyjnymi z grupą kontrolną, jednak z wystarczająco długim okresem obserwacji oraz bez poważnych ograniczeń do metodyki*”.

Ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Ocena wg skali NOS przeprowadzona przez wnioskodawcę

| Oceniany element | EUROPAR 2011 | Di Rosa 2003 |
|------------------|--------------|--------------|
| Dobór próby | *** | *** |
| Porównywalność | ** | ** |
| Punkt końcowy | ** | *** |

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wiarygodności badań przeprowadzoną przez wnioskodawcę.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *w badaniach porównujących APO-CSI + OTD względem OTD autorzy badania nie opisali w sposób precyzyjny terapii stosowanej w ramach OTD. Nie podano średnich dawek i sposobu dawkowania poszczególnych leków, a w badaniu EUROPAR 2011 nie zdefiniowano także jakie leki stanowiły OTD. Wydaje się jednak, że stosowane leki i ich dawkowanie wynikały z indywidualnych potrzeb chorych, co odzwierciedla praktykę kliniczną;*
- *miary rozrzutu obliczano dla zmian względem wartości początkowych; dla badań o najwyższej jakości, porównujących APO-CSI + OTD vs OTD / DBS + OTD, w sytuacji gdy autorzy nie podali wartości błędu, ani odchylenia standardowego średnich zmian względem wartości początkowych, a także współczynnika korelacji, konieczne było zastosowanie metody imputacji brakujących odchyleń standardowych i przyjęcie założenia dotyczącego współczynnika korelacji;*
- *w badaniach porównujących APO-CSI względem komparatora uczestniczyła niewielka liczba chorych.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- badanie Di Rosa 2003 to badanie otwarte, co związane jest z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego. Oceniający punkty końcowe byli jednak zaślepieni. Wyniki, które nie zostały poddane ocenie przez zaślepionych oceniających mogą być obciążone błędem systematycznym;
- przed rozpoczęciem badania pacjenci w grupie kontrolnej w badaniu EUROPAR 2011 uzyskali IS niższe wartości dla UPDRS III, NMSS-Total oraz PDQ-8, co może świadczyć o lepszym stanie klinicznym pacjentów. W ramieniu OTD badania EUROPAR 2011 pacjenci według przelicznika skali UPDRS III mogli się znajdować w niższym stadium choroby według HY, które nie jest zgodne ze wskazaniem do programu lekowego
- przeprowadzone badania nie umożliwiają oceny wpływu stosowanej technologii na śmiertelność pacjentów;
- nie są znane stężenia leków zawierających apomorfinę podawanych pacjentom w analizowanych badaniach. Ogranicza to możliwość oceny ryzyka związanego z podawaniem leku we wnioskowanym stężeniu 5mg/ml.

4.1.3. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Dacepton w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk on/off) u osób z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo stosowania doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca wykonał dwuetapowe przeszukanie baz informacji medycznej w celu odnalezienia badań i publikacji dotyczących wnioskowanej technologii. Etap I dotyczył opracowań wtórnych, natomiast w II etapie wyszukiwano badania pierwotne. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych zostały przedstawione w rozdziale 3.3.2. AKL wnioskodawcy, natomiast kryteria selekcji badań pierwotnych w tabeli poniżej.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|---|---|--|
| Populacja | Dorośli chorzy na PD, u których występują fluktuacje ruchowe niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. | Niezgodna z kryteriami włączenia (chorzy we wczesnym stadium PD, u których nie występują fluktuacje ruchowe; chorzy nieleczeni wcześniej lekami doustnymi). | - |
| Interwencja | APO w postaci ciągłego wlewu podskórnego, w ustalone indywidualnie dawce progowej, zgodnej z ChPL. Przyjęto, iż u pacjentów prowadzona jest optymalna terapia doustna (OTD), z możliwością redukcji dawek. Dopuszczano włączenie badań, w których infuzja była prowadzona w dzień i w nocy, natomiast nie włączano badań, w których infuzję prowadzono wyłącznie w nocy. Oprócz OTD, dopuszczano stosowanie dodatkowo innych leków, tj. wymienionych w ChPL Dacepton, np. domperidonu. | Inna niż wymieniona, np. APO stosowana w postaci iniekcji podskórnych lub podana inną drogą; APO stosowana w dawkach nieoptymalizowanych (pominięcie etapu indywidualnego ustalenia dawki progowej, każdy chory otrzymuje dawkę leku ustaloną <i>a priori</i>); APO stosowana w celach diagnostycznych lub przedoperacyjnych, interwencja mieszana (część chorych stosowała APO-CSI, część APO w iniekcjach podskórnych (SC, ang. <i>subcutaneous</i>)), bez możliwości wyodrębnienia wyników dla grupy leczonej APO-CSI. | Wnioskodawca dopuścił włączenie badań, w których infuzja była prowadzona zarówno w dzień, i w nocy, pomimo iż program zakłada podanie leku jedynie w stanie czuwania i nie zaleca stosowania infuzji przez 24 godziny. |
| Komparatory | <u>Komparator główny</u> : optymalna terapia doustna lekami przeciwparkinsonowymi (OTD). <u>Komparator dodatkowy</u> : DBS. OTD jest kontynuowana z możliwością redukcji dawek. Włączano badania, w których DBS przeprowadzono w obrębie jądra niskowzgórzowego (DBS-STN, ang. <i>subthalamic nucleus deep brain stimulation</i>) lub części wewnętrznej gałki bladej (DBS-GPI, łac. <i>globus pallidus interna</i>). | Niezgodny z założonymi, np. APO SC, terapia nierefundowana w Polsce (np. dojelitowe wlewy lewodopy (L-DOPY)). | Komentarz pod tabelą. |
| Punkty końcowe | Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> - jakość życia; - ocena stanów off (czas trwania, liczba, nasilenie); - ocena stanów on (czas trwania, liczba, stany on z/bez dyskinez); - ocena funkcji/sprawności ruchowej; - ocena pow kłań ruchowych; - ocena dyskinez; - ocena objawów pozaruchowych; - ocena funkcji poznawczych; - ocena funkcji płata czołowego; - ocena pamięci; - ocena sprawności wzrokowo-ruchowej; - ocena sprawności wzrokowo-przestrzennej; - ocena objawów neuropsychiatrycznych/psychiatrycznych; - ocena nastroju/depresji; - zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych; | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi. | - |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------|--|---|--------------------|
| | – profil bezpieczeństwa. | | |
| Metodyka | Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Przedłużenia badań z grupą kontrolną. Publikacje w językach: polskim i angielskim. Publikacje pełnotekstowe. | Badania wtórne, opisy przypadków. Publikacje w językach innych niż polski i angielski. Abstrakty konferencyjne. | - |

Komentarz analityków Agencji

Wybór komparatora głównego należy uznać za prawidłowy, ze względu na fakt, iż na dzień złożenia wniosku przez wnioskodawcę dla pacjentów niekwalifikujących się do DBS (warunek udziału w programie lekowym) nie były dostępne inne formy terapii niż OTD. Niemniej od maja 2017 r. we wnioskowanym wskazaniu refundowany jest produkt leczniczy Duodopa. Analitycy Agencji zwrócili się do wnioskodawcy z prośbą o uwzględnienie systemu Duodopa jako komparatora w ramach pisma dotyczącego braku spełniania przez analizy wymagań minimalnych. Wnioskodawca nie uzupełnił analiz, tłumacząc, iż analizy są aktualne na dzień złożenia wniosku.

Wybór komparatora dodatkowego należy uznać za nieprawidłowy, co zostało skomentowane w rozdziale 3.6 niniejszej analizy.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- ze względu na niewielką liczbę odnalezionych badań spełniających kryteria włączenia do analizy, konieczne było przeprowadzenie analizy uzupełniającej;
- nie odnaleziono badań randomizowanych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo apomorfiny w postaci ciągłych infuzji podskórnych;
- nie dla wszystkich danych możliwe było określenie istotności statystycznej zaobserwowanej zmiany (pomiędzy grupami lub względem wartości początkowych).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- kryterium włączenia do badania di Rosa 2003 był wiek pacjenta ≤ 65 lat i brak istotnych chorób w wywiadzie. W kryteriach kwalifikacji pacjentów do obecnie ocenianego programu lekowego nie wskazuje się ograniczeń wiekowych. Co więcej, kryterium kwalifikacji do leczenia APO-CSI stanowią przeciwwskazania do DBS, którym jest m.in. wiek > 65 lat. Stąd należy przypuszczać, iż znaczny odsetek pacjentów kwalifikowanych do programu będzie powyżej 65. roku życia. Tym samym powyższe badanie nie umożliwi oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego leku w całej populacji mogącej stosować wnioskowaną terapię;
- kryteria włączenia pacjentów do badań Di Rosa 2003 i EURPAR 2011 nie uwzględniały przeciwwskazań do zabiegu DBS, stąd populacja w badaniach może nie odpowiadać w pełni populacji wnioskowanej;
- nie odnaleziono badań porównujących APO+OTD vs OTD, w których przedstawiono wyniki dla populacji niekwalifikującej się do DBS, co stanowi kryterium kwalifikacji do programu lekowego;
- nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników badań Di Rosa 2003 i EUROPAR 2011 ze względu na ich znaczną heterogeniczność.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej apomorfina w ciągłym wlewie w skojarzeniu z OTD w porównaniu z OTD w leczeniu chorych na zaawansowaną postać PD, nieodpowiadających na zmiany w stosowanej terapii.

Wyniki w tabelach, dla których uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano **pogrubioną czcionką**.

Przeżycie

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Jakość życia w skali PDQ-8

Wykazano IS różnicę na korzyść interwencji vs OTD w zakresie oceny jakości życia mierzonej w skali PDQ-8. Wnioskodawca wskazał również, iż uzyskana różnica była istotna klinicznie. W obu grupach wykazano również IS różnicę między wartościami początkowymi a końcowymi, w przypadku interwencji na jej korzyść, a w przypadku komparatora na niekorzyść.

Tabela 17. Analiza skuteczności APO-SCI +OTD vs OTD – jakość życia w skali PDQ-8 (pkt)

| Publikacja | Okres obserwacji w mies. (średnia, SD) | APO-SCI + OTD | | OTD | | MD (95% CI) | p |
|--------------|--|-----------------|----|----------------|----|--------------------------------|------------------|
| | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD)^ | N | | |
| EUROPAR 2011 | 12,5 (11,5) | -23,35 (17,75)* | 17 | 9,01 (18,10)** | 17 | -32,36 (-44,41; -20,31) | <0,001 |

*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p=0,001

**p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p=0,02

^wartość SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

Pozostałe punkty końcowe

Tabela 18. Analiza skuteczności APO-SCI +OTD vs OTD

| Publikacja | Okres obserwacji w mies. (średnia, SD) | APO-SCI + OTD | | OTD | | MD (95% CI) | p |
|--|--|---------------------|----|---------------------|----|-----------------------------------|------------------|
| | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD)^ | N | | |
| Czas trwania stanów off (godz.) | | | | | | | |
| Di Rosa 2003 | 12 | -3,00 (1,26)* | 12 | 0,50 (1,15) | 18 | -3,50 (-4,39; -2,61) | <0,001 |
| Di Rosa 2003 (Morgante 2004) | 24 | -3,00 (1,27)* | 10 | 0,20 (1,27) | 17 | -3,20 (-4,19; -2,21) | <0,001 |
| Sprawność ruchowa w skali UPDRS-III (pkt) | | | | | | | |
| EUROPAR 2011 | 12,5 (11,5) | -21,59 (9,56)** | 17 | -0,71 (10,81)*** | 17 | -20,88 (-27,74; -14,02) | <0,001 |
| Sprawność ruchowa w skali UPDRS-IV (pkt) | | | | | | | |
| EUROPAR 2011 | 12,5 (11,5) | -6,47 (4,91) | 17 | -0,93 (4,20) | 17 | -5,54 (-8,61; -2,47) | <0,001 |
| Zmiana w nasileniu dyskinez w skali AIMS (pkt) | | | | | | | |
| Di Rosa 2003 | 12 | -3,70 (0,85)* | 12 | 0,10 (0,92) | 18 | -3,80 (-4,44; -3,16) | <0,001 |
| Di Rosa 2003 (Morgante 2004) | 24 | -3,70 (0,85)* | 10 | 0,20 (1,08) | 17 | -3,90 (-4,64; -3,16) | <0,001 |
| Dawkowanie leków przeciwparkinsonowych | | | | | | | |
| Zmiana dawki L-DOPY (mg/d) | | | | | | | |
| Di Rosa 2003 | 12 | -425 (175,29)**^ | 12 | 100 (189,29)* | 18 | -525,00 (-657,22; -392,78) | <0,001 |
| Di Rosa 2003 (Morgante 2004) | 24 | -410 (175,01)**^ | 10 | 140 (190,06)* | 17 | -550,00 (-691,17; -408,83) | <0,001 |
| Zmiana dawki leków przeciwparkinsonowych (mg/d) | | | | | | | |
| EUROPAR 2011 | 12,5 (11,5) | -619,06 (299,79)**^ | 17 | 126,36 (281,90)**** | 17 | -745,42 (-941,04; -549,80) | <0,001 |
| Zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE (pkt) | | | | | | | |
| Di Rosa 2003 (Morgante 2004) | 24 | -0,20 (1,52) | 10 | -0,30 (1,41) | 17 | 0,10 (-1,06; 1,26) | 0,863 |
| Objawy neuropsychiatryczne w skali PBRs (pkt) | | | | | | | |
| Di Rosa 2003 | 12 | -2,00 (5,45) | 12 | -1,00 (5,23) | 18 | -1,00 (-4,92; 2,92) | 0,624 |
| Di Rosa 2003 (Morgante 2004) | 24 | -1,50 (5,20) | 10 | 0,00 (5,22) | 17 | -1,50 (-5,57; 2,57) | 0,486 |
| Depresja w skali BDI (pkt) | | | | | | | |
| Di Rosa 2003 | 12 | -11,00 (4,58)**** | 12 | 1,00 (1,98) | 18 | -12,00 (-14,75; -9,25) | <0,001 |
| Di Rosa 2003 (Morgante 2004) | 24 | -12,00 (4,40) | 10 | 1,00 (1,95) | 17 | -13,00 (-15,88; -10,12) | <0,001 |

*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p<0,01

^wartość SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

**p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p=0,0003

***zmiana wyniku względem wartości początkowych nieistotna statystycznie

**** p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p<0,001

^^p-wartość dla zmiany wyn ku względem wartości początkowych: $p < 0,0001$

W badaniu Di Rosa 2003 wykazano IS różnice na korzyść interwencji badanej w zakresie skrócenia czasu trwania stanów off dla okresu obserwacji równego 12 i 24 miesiące. Skrócenie czasu trwania stanów off w grupie APO-CSI + OTD średnio wyniosło 3 godziny. W grupie przyjmującej OTD redukcja ta wynosiła średnio 30 min. dla rocznego okresu obserwacji i 12 min. w dwuletnim okresie obserwacji.

W badaniu EUROPAR 2011 wykazano IS poprawę sprawności ruchowej mierzonej za pomocą skali UPDRS-III (w grupie APO-CSI poprawa względem wartości początkowych wynosiła średnio 22 punkty) oraz UPDRS-IV. IS różnicę na korzyść ocenianej interwencji uzyskano również w zakresie nasilenia dyskinez mierzonego za pomocą skali AIMS zarówno po roku (o 3,8 punktów), jak i po dwóch latach (o 3,9 punktów).

W obu badaniach wykazano również IS różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie zmniejszenia dawki stosowanych leków przeciwparkinsonowych.

Również w zakresie nasilenia depresji w skali BDI odnotowano IS różnicę na korzyść APO-CSI + OTD zarówno po roku, jak i po dwóch latach stosowania terapii.

Nie wykazano IS różnic między grupami w zakresie zaburzeń funkcji poznawczych w skali MMSE i BPRS w na przestrzeni dwóch lat.

Objawy pozaruchowe

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące nasilenia objawów pozaruchowych w skali NMSS, które raportowano w badaniu EUROPAR 2011. IS różnice na korzyść ocenianej interwencji wykazano dla domen skali NMSS związanych ze snem, nastrojem/apatią, uwagą, żołądkiem i jelitem, układem moczowym, a także dla wyniku ogółem oraz innych objawów pozaruchowych (ból, zmęczenie, powonienia, masy ciała i potliwości). Nie wykazano IS różnic dla domen związanych z układem krążenia, spostrzeganiem oraz aktywnością seksualną. Niemniej dla wszystkich domen z wyłączeniem aktywności seksualnej uzyskano poprawę wyniku.

Tabela 19. Analiza skuteczności APO-SCI +OTD vs OTD – objawy pozaruchowe oceniane w skali NMSS (pkt)

| Publikacja | Okres obs. w mies. (średnia, SD) | Punkt końcowy) | APO-CSI + OTD | OTD | MD (95% CI) | p |
|--------------|----------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------|
| | | | Średnia (SD) N = 17 | Średnia (SD)^ N = 17 | | |
| EUROPAR 2011 | 12,5 (11,5) | Wynik ogółem | -49,00 (36,62)* | 4,35 (23,45)** | -53,35 (-74,02; -32,68) | <0,001 |
| | | Układ krążenia | -1,89 (3,71)*** | -0,11 (2,01)** | -1,78 (-3,79; 0,23) | 0,082 |
| | | Sen | -11,35 (6,93)* | -0,23 (6,01)** | -11,12 (-15,48; -6,76) | <0,001 |
| | | Nastrój/Apatia | -11,47 (10,90)^ | -0,29 (5,27)** | -11,18 (-16,94; -5,42) | <0,001 |
| | | Spostrzeganie | -2,71 (5,19)^^ | 0,36 (4,56)** | -3,07 (-6,35; 0,21) | 0,067 |
| | | Uwaga | -4,11 (7,31)^^^ | 1,18 (6,64)** | -5,29 (-9,98; -0,60)### | 0,027 |
| | | Żołądek i jelita | -2,94 (3,77)# | 1,18 (3,12)** | -4,12 (-6,45; -1,79)& | <0,001 |
| | | Układ moczowy | -4,99 (5,26)## | 1,94 (2,50)** | -6,93 (-9,70; -4,16) | <0,001 |
| | | Aktywność seksualna | -0,53 (2,50)** | 0,17 (1,98)** | -0,70 (-2,22; 0,82) | 0,365 |
| | | Inne (różne) | -9,00 (10,80)* | 0,17 (4,56)** | -9,17 (-14,74; -3,60) | <0,001 |

*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: $p = 0,0003$

**zmiana wyniku względem wartości początkowych nieistotna statystycznie

***p-wartość dla zmiany wyn ku względem wartości początkowych: $p = 0,03$

^p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: $p = 0,0005$

^^p-wartość dla zmiany wyn ku względem wartości początkowych: $p = 0,04$

^^^p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: $p = 0,006$

#p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: $p = 0,002$

##p-wartość dla zmiany wyn ku względem wartości początkowych: $p = 0,001$

###wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji, przy $r = 0,5$ (95% CI: -10,99; 0,41), dla $r = 0,3$ (95% CI: -12,00; 1,42)

&wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji, przy $r = 0,5$ (95% CI: -8,42; 0,18), dla $r = 0,3$ (95% CI: -9,15; 0,91)

~wartości SD obliczone z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności na podstawie badania Drapier 2012

Na podstawie badania retrospektywnego, jednoramiennego Drapier 2012 wnioskodawca przedstawił dodatkowe dane dotyczące skuteczności apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie w podgrupie pacjentów niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS.

W 12 miesięcznym okresie obserwacji u pacjentów doszło do istotnego statystycznie skrócenia czasu trwania stanów off (o około 36%), czasów trwania stanów pośrednich (o około 26%), łącznego czasu trwania stanów off i pośrednich (o około 31%). Jednocześnie IS wydłużeniu uległ czas trwania stanów on (o 48%). IS redukcji uległy też dzienne dawki leków przeciwparkinsonowych. Nie zaobserwowano IS zmian w zakresie: funkcji ruchowych w skali UPDRS-III, codziennej aktywności życiowej w skali UPDRS-II powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV, dyskinez, zaawansowania choroby w skali Hoehn&Yahr i niesprawności.

Istotne statystycznie wyniki na niekorzyść wnioskowanej interwencji uzyskano dla zaburzeń sprawności wzrokowo ruchowej – test TMT-A (test łączenia punktów), przy czym jednocześnie u pacjentów zaobserwowano IS poprawę w wykonywaniu testy Stroopa – kolory.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpieczeństwa stosowania APO-CSI + OTD względem OTD zostało wykonane na podstawie badania Di Rosa 2003.

Tabela 20. Analiza bezpieczeństwa APO-SCI + OTD vs OTD

| Publikacja | Okres obs. w mies. | APO-CSI + OTD | | OTD | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | P [^] |
|---|--------------------|---------------|----|---------|----|--|--|-----------------------------|------------------|
| | | n% | N | n% | N | | | | |
| Zgony ogółem | | | | | | | | | |
| Di Rosa 2003 (Morgante 2004) | 24 | 1 (8,3)* | 12 | 0 (0,0) | 18 | 4,83 (0,18; 128,79) [^] | 0,08 (-0,10; 0,27) | n/d | 0,385 |
| Di Rosa 2003 | 12 | 0 (0,0) | 12 | 0 (0,0) | 18 | no | 0,00 (-0,13; 0,13) | n/d | - |
| Zaburzenia żołądka i jelit – nudności | | | | | | | | | |
| Di Rosa 2003 | 12 | 1 (8,3) | 12 | 0 (0,0) | 18 | 4,83 (0,18; 128,79) [^] | 0,08 (-0,10; 0,27) | n/d | 0,348 |
| Di Rosa 2003 (Morgante 2004) | 24 | 1 (10,0) | 10 | 0 (0,0) | 17 | 2,69 (0,10; 70,49) [^] | 0,05 (-0,08; 0,18) [^] | n/d | 0,552 |
| Urazy zatrucia i powikłania po zabiegach – guzki skórne w miejscu iniekcji | | | | | | | | | |
| Di Rosa 2003 | 12 | 5 (41,7) | 12 | 0 (0,0) | 18 | 27,13 (1,33; 554,23)[^] | 0,42 (0,14; 0,69)[^] | 3 (2; 8)[^] | 0,032 |
| Di Rosa 2003 (Morgante 2004) | 24 | 10 (100,0) | 10 | 0 (0,0) | 17 | 735,00 (13,54; 39 885,41)[^] | 1,00 (0,86; 1,14)[^] | 1 (1; 2)[^] | <0,001 |

no – brak możliwości dokonania obliczeń

n/d – nie dotyczy

*pacjent zmarł po 18 mies.

[^]obliczenia własne analityków Agencji

Podczas trwania badania doszło do 1 zgonu w ramieniu interwencji z powodu powikłań po operacji stawu biodrowego.

W przypadku pacjentów stosujących interwencję wnioskowaną IS częściej występowały guzki skórne w miejscu iniekcji, co jest skutkiem innej drogi podania leku.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

- Zgony

W badaniach Hughes 1993, Manson 2002, Borgemeester 2016 i Kimber 2017 oceniono częstość występowania zgonów. W powyższych badaniach zgony występowały z różną częstością od 2,8 do 28%. Żaden ze zgonów nie był związany z terapią.

- Działania niepożądane

W badaniu Barbosa 2016 w okresie obserwacji wynoszącym 43 mies. u ok. 90% chorych występowały działania niepożądane, przede wszystkim guzki podskórne i guzki skórne w miejscu podania.

- Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem

W badaniu Garcia-Ruiz 2008 oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami tego typu było występowanie guzków skórnych (68% pacjentów), ospałość/senność (ok. 29% pacjentów), zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej (19,5%), halucynacje (ok. 18%) i stan splątania (17%).

- Ciężkie zdarzenia niepożądane

Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych oceniano w badaniu Drapier 2016 i Martinez-Martin 2015 w okresie 6 mies. W badaniu Martinez-Martin 2015 nie stwierdzono żadnego zdarzenia tego typu, natomiast w badaniu Drapier 2016 wystąpiły one 9,2% pacjentów i najczęściej dotyczyły reakcji w miejscu iniekcji.

- Zdarzenie niepożądane

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w badaniach włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa należały guzki skórne. W badaniach Stocchi 2001 oraz Frankel 1990 u wszystkich badanych pacjentów wystąpiły zaburzenia skórne w miejscu iniekcji oraz eozynofilię. Natomiast w badaniu Manson 2002 u około 62% pacjentów po stosowaniu apomorfiny w monoterapii stwierdzono niepożądany wzrost masy ciała.

Do innych zdarzeń niepożądanych często zgłaszanych w badaniach należały również: zaburzenia skórne (Hughes 1993 – około 41% chorych), guzki skórne, mogące stwarzać problemy kliniczne lub praktyczne (Manson 2002 – 38% chorych), zaburzenia neuropsychiczne (Hughes 1992 – około 36% chorych), ospałość/senność (Barbosa 2016 – około 36% chorych), pozytywny wynik testu Coomb'a (Tyne 2004 – ok. 32% chorych), niedociśnienie ortostatyczne (Pinter 1998 – 31%), oraz problemy techniczne związane z występowaniem guzów skórnych (Manson 2002 – około 31% chorych) i ból w miejscu ukłucia (Drapier 2016 – 30% chorych).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Dacepton, spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

Zważywszy jednak na fakt, iż w analizie weryfikacyjnej z 2013 r. przeprowadzono porównanie z systemem Duodopa w niniejszym rozdziale zdecydowano o przedstawieniu wyników przeprowadzonej wówczas analizy.

W analizie klinicznej dla leku Dacepton do analizy skuteczności i bezpieczeństwa APO w porównaniu z DUO zakwalifikowano 2 badania kliniczne: 1 badanie stanowiące podgrupę z badania RCT (Nyholm 2009) i jedno badanie nierandomizowane z grupą kontrolną (Elia 2012).

Do badania Nyholm 2009 włączono 4 pacjentów, z których każdy otrzymywał przez 3 tygodnie APO w infuzji podskórnej z OTD a następnie DUO z OTD (u jednego chorego kolejność była odwrotna). W badaniu zaślepiono wyłącznie osoby oceniające wyniki. Wyniki uzyskane po zakończeniu każdej z terapii przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Wyniki oceny skuteczności APO CSI + OTD vs DUO + OTD na podstawie danych z publikacji Nyholm 2009

| Pacjent | Wynik w skali PDQ39 | | Wynik w skali UPDRS (ogółem) | | Wynik w skali UPDRS (p. 31 – bradykinezje) | | Nasilenie dyskinez (wynik w skali Goetz) | | Ocena st. nasil. stanu <i>off</i> na umiark. do cięż. | | Satysfakcja z ogólnego funkcjonowania | |
|---------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|---------------|--|--------------|--|--------------|---|------------|---------------------------------------|------------|
| | APO CSI + OTD | DUO ± OTD | APO CSI + OTD | DUO ± OTD | APO CSI + OTD | DUO ± OTD | APO CSI + OTD | DUO ± OTD | APO CSI + OTD | DUO ± OTD | APO CSI + OTD | DUO ± OTD |
| 1 | 52,4 | 36,8 | 61 | 61 | 1,7 | 0,1 | 0,4 | 0,9 | 44 | 6 | 1 | 1,3 |
| 2 | 54,7 | 23,5 | 65 | 23 | 1,5 | 0,2 | 0,5 | 0,7 | 32 | 0 | 3,5 | 3,8 |
| 3 | 34,2 | 31,6 | 43 | 42 | 0,5 | 0,5 | 0,1 | 0,2 | 2 | 0 | 1,8 | 3,2 |
| 4 | 15,5 | 9,8 | 45 | 21 | 0,3 | 0,3 | 0,6 | 0,3 | 0 | 0 | 3,6 | 4,5 |
| Średnia (SD) | 39,2 (18,27) | 25,425 (11,77) | 53,5 (11,12) | 36,75 (18,73) | 1 (0,70) | 0,275 (0,17) | 0,4 (0,22) | 0,525 (0,33) | 19,5 (21,93) | 1,5 (3,00) | 2,475 (1,28) | 3,2 (1,37) |
| MD (95%CI) | 13,78 (-7,52; 35,07) | 16,75 (-4,60; 38,10) | 0,72 (0,02; 1,43) | | -0,13 (-0,51; 0,26) | | 18,00 (-3,69; 39,69) | | -0,73 (-2,56; 1,11) | | | |

Analiza danych z badania wskazała na istotną statystycznie różnicę pod względem uzyskanej po 3 tygodniach oceny w skali UPDRS punkt 31 – ograniczanie bradykinezji. Wartość różnicy świadczy o przewadze DUO nad APO CSI w ograniczaniu bradykinezji u chorych na PD. W pozostałych ocenianych punktach końcowych nie wykazano znamiennej różnicy, co może wynikać m.in.: z mało licznych grup. Ponadto w badaniu wykazano, że po zakończeniu leczenia APO-CSI pacjenci mieli gorszy (wyższy) wynik w skali PDQ39 mierzącej jakość życia, ale jednocześnie lepszą (niższą) ocenę satysfakcji z ogólnego funkcjonowania. Po leczeniu APO CSI pacjenci uzyskali również gorszy (wyższy) wynik w skali UPDRS (ogółem), gorszą (wyższą) ocenę stopnia nasilenia stanu *off* oraz lepszą (niższą) ocenę w skali Goetz dotyczącą nasilenia kinaz w porównaniu wynikami uzyskanymi po leczeniu DUO.

W drugim zakwalifikowanym badaniu Elia 2012 porównywano skuteczność DUO z APO w infuzji podskórnej (drugim komparatorem była głęboka stymulacja mózgu). Do każdej z grup zakwalifikowano 10 chorych. Badanie nie było zaślepienie. W badaniu Elia 2012 stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami przyjmujących APO CSI i DUO już w wartościach początkowych mierzonych w skali UPDRS III. W związku z tym autorzy analizy klinicznej dla leku Dacepton nie obliczyli różnic między grupami pod względem zmian wyników między rozpoczęciem a zakończeniem badania, a jedynie porównali wyniki końcowe.

Dyskinezy i fluktuacje motoryczne - ocena w skali AIMS

Na podstawie danych dotyczących nasilenia dyskinezy przedstawionych w publikacji Elia 2012 nie jest możliwe obliczenie różnicy pomiędzy grupami. W publikacji podano jedynie informację o znamiennej przewadze APO CSI nad DUO ($p=0,001$).

Dyskinezy i fluktuacje motoryczne - ocena stanów *on* - *off*

W badaniu Elia 2012 stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść APO CSI pod względem czasu do najlepszej odpowiedzi motorycznej (wystąpienia stanu *on*) oraz na korzyść DUO pod względem liczby epizodów stanu *off*. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem liczby epizodów stanu *on* bez dyskinez i z dokuczliwymi dyskinezami, natomiast różnica liczby epizodów stanu *on* z niedokuczliwymi dyskinezami była IS na korzyść APO.

Zaawansowanie kliniczne i przebieg choroby

W odniesieniu do oceny sprawności manualnej, sprawdzanej testem uderzenia ręką, w badaniu Elia 2012 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (niezależnie od sposobu podania APO CSI, w monoterapii czy w politerapii).

Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Wyniki oceny skuteczności APO CSI vs DUO na podstawie danych z publikacji Elia 2012

| Parametr | APO CSI | | DUO | | MD (95%CI) |
|--|----------------|----|--------------|----|-----------------------------------|
| | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | |
| Nasilenie dyskinez (wynik w skali AIMS) | b/d | 10 | b/d | 10 | b/d p=0,001 |
| Czas do najlepszej odpowiedzi motorycznej (wystąpienie stanu <i>on</i>) [min] | 199,5 (207,76) | 10 | 492 (188,79) | 10 | -292,50 (-466,49; -118,51) |
| Liczba epizodów stanu <i>off</i> | 17,8 (6,32) | 10 | 3,5 (1,9) | 10 | 14,30 (10,21; 18,39) |
| Liczba epizodów stanu <i>on</i> bez dyskinez | 3,3 (4,43) | 10 | 2,1 (1,58) | 10 | 1,20 (-1,72; 4,12) |
| Liczba epizodów stanu <i>on</i> z niedokuczliwymi dyskinezami | 3,6 (5,38) | 10 | 18,2 (5,38) | 10 | -14,60 (-19,32; -9,88) |
| Liczba epizodów stanu <i>on</i> z dokuczliwymi dyskinezami | 0,1 (0,32) | 10 | 1,1 (3,48) | 10 | -1,00 (-3,17; 1,17) |
| Ocena sprawności manualnej - uderzenia ręką [pkt] (APO i DUO w monoterapii) | 31,7 (14,23) | 10 | 41,3 (6,96) | 10 | -9,60 (-19,42; 0,22) |
| Ocena sprawności manualnej - uderzenia ręką [pkt] (APO i DUO w politerapii) | 39,1 (14,55) | 10 | 45,7 (8,85) | 10 | -6,60 (-17,16; 3,96) |

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL

Zgodnie z ChPL dla leku Dacepton 5 mg/ml podczas stosowania leku odnotowywano:

- Bardzo często** Reakcje w miejscu podania, szczególnie w przypadku stosowania ciągłego w tym: guzki podskórne, stwardnienie, rumień, tkliwość uciskową i zapalenie tkanki podskórnej oraz podrażnienie, świąd, siniaczenia i ból.
- Często** Zaburzenia neuropsychiczne, w tym przemijające łagodne stany splątania i omamy wzrokowe. Na początku leczenia może wystąpić przemijająca sedacja po podaniu dawki apomorfiny, ustępująca zazwyczaj po kilku pierwszych tygodniach. Ponadto zgłaszano: senność, zawroty głowy, oszołomienie, ziewanie, nudności i wymioty – szczególnie po pierwszym podaniu apomorfiny, zazwyczaj w wyniku niezastosowania domperidonu.

Apomorfine należy podawać ostrożnie pacjentom z chorobami nerek, płuc lub układu krążenia oraz osobom ze skłonnością do nudności i wymiotów. Ze względu na fakt, że apomorfina może powodować niedociśnienie należy zachować ostrożność u pacjentów ze współistniejącą chorobą serca lub przyjmujących produkty lecznicze wazoaktywne, takie jak leki przeciwnadciśnieniowe, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą hipotonią ortostatyczną. Ponieważ apomorfina, szczególnie w dużych dawkach, może wydłużać odstęp QT, należy zachować ostrożność w przypadku leczenia chorych z ryzykiem niemiaryowości typu *torsade de pointes*. U pacjentów leczonych apomorfina donoszono o przypadkach niedokrwistości hemolitycznej i trombocytopenii. Jeśli jednocześnie z apomorfina podaje się lewodopę, należy w regularnych odstępach czasu wykonywać badania hematologiczne.

Ponadto pacjentów stosujących apomorfine należy regularnie obserwować pod kątem występowania zaburzeń kontroli zachowań impulsywnych. Osoby przyjmujące agonistów receptorów dopaminowych w leczeniu choroby Parkinsona, w tym apomorfine, są narażone na zaburzenia kontroli zachowań impulsywnych, takie jak patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywna potrzeba zakupów lub wydawania pieniędzy, niepohamowany apetyt, kompulsywne jedzenie.

EMA

Na stronie EMA odnaleziono podsumowanie danych z raportu oceniającego komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji apomorfina. W okresowym raporcie

o bezpieczeństwie opisano co najmniej 11 przypadków zespołu dysregulacji dopaminowej (ang. *dopamine dysregulation syndrome*, DDS). Z tego względu komitet PRAC zdecydował o zamieszczeniu w ChPL apomorfiny ostrzeżenie o DDS. Ponadto w okresowym raporcie opisano 20 przypadków agresji, w tym w 8 przypadkach agresja była związana z innymi zaburzeniami psychiatrycznymi, takimi jak omamy, splątanie lub zachowania kompulsywne, co można uznać za związane z leczeniem apomorfina. Opisano również 15 przypadków pobudzenia, w tym w 8 przypadkach pobudzenie zostało uznane za związane z apomorfina (wnioski naukowe CMDh).

WHO UMC Uppsala

Do najczęściej zgłaszanych do bazy WHO UMC działań niepożądanych leku apomorfina należały:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1087), w tym głównie: nieskuteczność leku (130), zgon (120), guzek w miejscu podania (104), zmęczenie (87);
- zaburzenia układu nerwowego (880), w tym głównie: senność (234), zawroty głowy (145), dyskineza (99), utrata przytomności (55);
- zaburzenia psychiatryczne (528), w tym głównie: halucynacje (165), stan splątania (86), halucynacja wizualna (63), zaburzenia psychotyczne (36);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym głównie: nudności (252), wymioty (93), dysfagia (27), biegunka (23).

Na stronach **FDA** i **URPL** nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających apomorfina stosowaną w ciągłym wlewie podskórnym.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna wnioskodawcy została oparta na dwóch badaniach obserwacyjnych – EUROPAR 2011 oraz Di Rosa 2003, w których porównywano skuteczność APO-CSI + OTD vs OTD.

Analiza skuteczności APO-CSI + OTD vs OTD wykazała IS różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie oceny jakości życia mierzonej w skali PDQ-8, skrócenia czasu trwania stanów off, sprawności ruchowej mierzonej za pomocą skali UPDRS-III oraz UPDRS-IV, nasilenia dyskinez mierzonego za pomocą skali AIMS, zmniejszenia dawki stosowanych leków przeciwparkinsonowych i nasilenia depresji w skali BDI. Nie wykazano IS różnic między grupami w zakresie zaburzeń funkcji poznawczych w skali MMSE i BPRS na przestrzeni dwóch lat. W analizie oceniano także nasilenie objawów pozaruchowych w skali NMSS i wykazano IS różnice na korzyść APO-CSI + OTD dla domen związanych ze snem, nastrojem/apatią, uwagą, żołądkiem i jelitami, układem moczowym, a także dla wyniku ogółem oraz innych objawów pozaruchowych (ból, zmysłu smaku i powonienia, masy ciała i potliwości). W ramach uzupełniającej analizy skuteczności przedstawiono wyniki z jednoramiennego badania Drapier 2012 dotyczące chorych z przeciwwskazaniami do DBS, co stanowi kryterium kwalifikacji do programu lekowego. W badaniu tym nie uzyskano IS różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi na końcu badania vs wartości początkowe w zakresie: funkcji ruchowych w skali UPDRS-III, codziennej aktywności życiowej w skali UPDRS-II powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV, dyskinez, zaawansowania choroby w skali Hoehn&Yahr i niesprawności.

W ramach analizy bezpieczeństwa na podstawie badania Di Rosa 2003 wykazano IS różnicę na niekorzyść wnioskowanej interwencji w zakresie występowania guzków skórnych w miejscu iniekcji. Do najczęściej zgłaszanych w badaniach działań niepożądanych należą: występowanie guzków skórnych, ospałość/senność, zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, halucynacje, stan splątania. Odnotowane w badaniach klinicznych działania niepożądane zostały również wymienione w ChPL.

Analiza kliniczna charakteryzuje się kilkoma ograniczeniami. Przede wszystkim w ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań RCT, w których oceniano skuteczność apomorfiny w postaci ciągłych infuzji podskórnych, nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników dostępnych badań, ze względu na ich heterogeniczność, w badaniach włączonych do analizy głównej uczestniczyła niewielka liczba chorych. Ponadto

w przypadku niektórych wyników stosowano metodę imputacji brakujących błędów, SD średnich zmian względem wartości początkowych i współczynnika korelacji. Należy również zwrócić uwagę, że jednym z kryterium włączenia do programu jest wynik $HY > 3$. W żadnym z badań wykorzystanych w analizie nie stanowi to kryterium włączenia do badania. W związku z tym, istnieje ryzyko, że populacja w badaniu nie odpowiada w pełni wnioskowanej populacji.

W analizie klinicznej leku Dacepton z 2013 r. wnioskodawca dokonał porównania podskórnych wlewów apomorfiny z placebo, optymalną terapią doustną oraz produktem Duodopa. W porównaniu z OTD w analizie z 2013 r. oprócz badań obecnie włączonych uwzględniono również wyniki badania Hunter 1997. Badanie to nie zostało włączone do niniejszej analizy ze względu na nieprecyzyjny opis interwencji, wskazujący na możliwość stosowania APO w iniekcji.

W analizie dla produktu APO-go PFS, podobnie jak w niniejszej analizie, jako komparatory wskazano zoptymalizowaną terapię doustną oraz głęboką stymulację mózgu. Do przeglądu dla porównania technologii wnioskowanej z OTD włączono badania: EUROPAR 2011, Di Rosa 2003.

Wyniki uzyskane w obecnej analizie są spójne z wynikami analizy dla leku Dacepton z 2013 r. i leku APO-go PFS w zakresie porównania APO z OTD.

Wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatora produktu leczniczego Duodopa, który jest refundowany od maja 2017 r. W piśmie dotyczącym niespełniania przez analizy wnioskodawcy wymagań minimalnych zwrócono się z prośbą o uwzględnienie leku Duodopa jako technologii alternatywnej. Wnioskodawca nie uzupełnił analiz w tym zakresie, stąd zdecydowano się na przedstawienie wyników porównania przeprowadzonego w analizie dla leku Dacepton z 2013 r. Przeprowadzono wówczas porównanie na podstawie badań Nyholm 2009 oraz Elia 2012. Na podstawie badania Nyholm 2009 uzyskano IS różnicę na korzyść Duodopy w zakresie ograniczenia bradykinezy. Nie uzyskano IS dla innych wyników, co mogło być spowodowane małą liczbą pacjentów w badaniu. W badaniu Elia 2012 wykazano IS różnice między grupami na korzyść APO-CSI dla wartości końcowych odnoszących się do czasu do najlepszej odpowiedzi motorycznej (wystąpienie stanu on) oraz liczby epizodów stanu on z niedokuczliwymi dyskinezami, natomiast na korzyść Duodopy dla liczby epizodów stanu off.

Wnioskodawca odnalazł 10 przeglądów systematycznych: Timpka 2016, Pilleri 2015, Xie 2014, Volkmann 2013, Clarke 2009, NCC-CC 2006, Goetz 2005, Deleu 2004, Fox 2015 oraz MDS 2002. Przeglądy dotyczyły oceny skuteczności różnych terapii u chorych na PD, skuteczności i bezpieczeństwa ciągłej stymulacji dopaminergicznej, narodowych wytycznych klinicznych lub skuteczności APO u chorych na PD. Żaden z przeglądów nie odpowiadał przedmiotowi analizy, ale większość z nich zawierała wyniki skuteczności APO-CSI lub APO SC u chorych na zaawansowaną PD. Charakterystyka przeglądów systematycznych została przedstawiona w rozdziale 3.6 AKL wnioskodawcy oraz w załączniku 7.4 AKL wnioskodawcy. W przeglądach wykazano poprawę w zakresie funkcji motorycznych i niemotorycznych, w tym fluktuacji ruchowych, redukcji stanów off i dyskinez dla APO-CSI względem wartości początkowych. W przeglądzie Deleu 2004 stosowanie APO związane było z możliwością znacznego ograniczenia L-DOPY. W tym samym przeglądzie wskazano, że niskie dawki L-DOPY w połączeniu z wlewami APO-CSI w okresie czuwania są prawdopodobnie najbardziej skuteczną formą terapii. W przeglądzie Volkmann 2013 jako terapię, dla której istnieje najwyższy poziom dowodów naukowych dotyczących leczenia stanów off, fluktuacji on/off i dyskinez wskazano DBS. W odnalezionych przeglądach zwrócono także uwagę, że bezpieczeństwo APO-CSI jest akceptowalne, pod warunkiem monitorowania niedokrwistości hemolitycznej. W przeglądzie NCC-CC 2006 zaznaczono, że rozpoczęcie terapii powinno być ograniczone wyłącznie do wyspecjalizowanych ośrodków, dysponujących możliwością właściwego monitorowania pacjentów.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności refundacji preparatu Dacepton (apomorfina) w porównaniu do optymalnej terapii doustnej w populacji chorych na chorobę Parkinsona, u których pomimo stosowania doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona, utrzymują się obniżające sprawność fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”).

Interwencje:

- Dacepton (apomorfina, APO),
- optymalna terapia doustna (OTD).

Perspektywa

- NFZ
- Wspólna (NFZ + pacjent)

Technika analityczna

- Analiza kosztów-użyteczności (CUA),
- Analiza kosztów-efektywności (CEA),
- Analiza kosztów i konsekwencji (CCA),
- Uzasadnienie ceny.

Horyzont czasowy

- dożywotni

Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych, wnioskodawca przyjął, że w uwzględnianej populacji docelowej, horyzont dożywotni jest tożsamy z horyzontem 20-letnim.

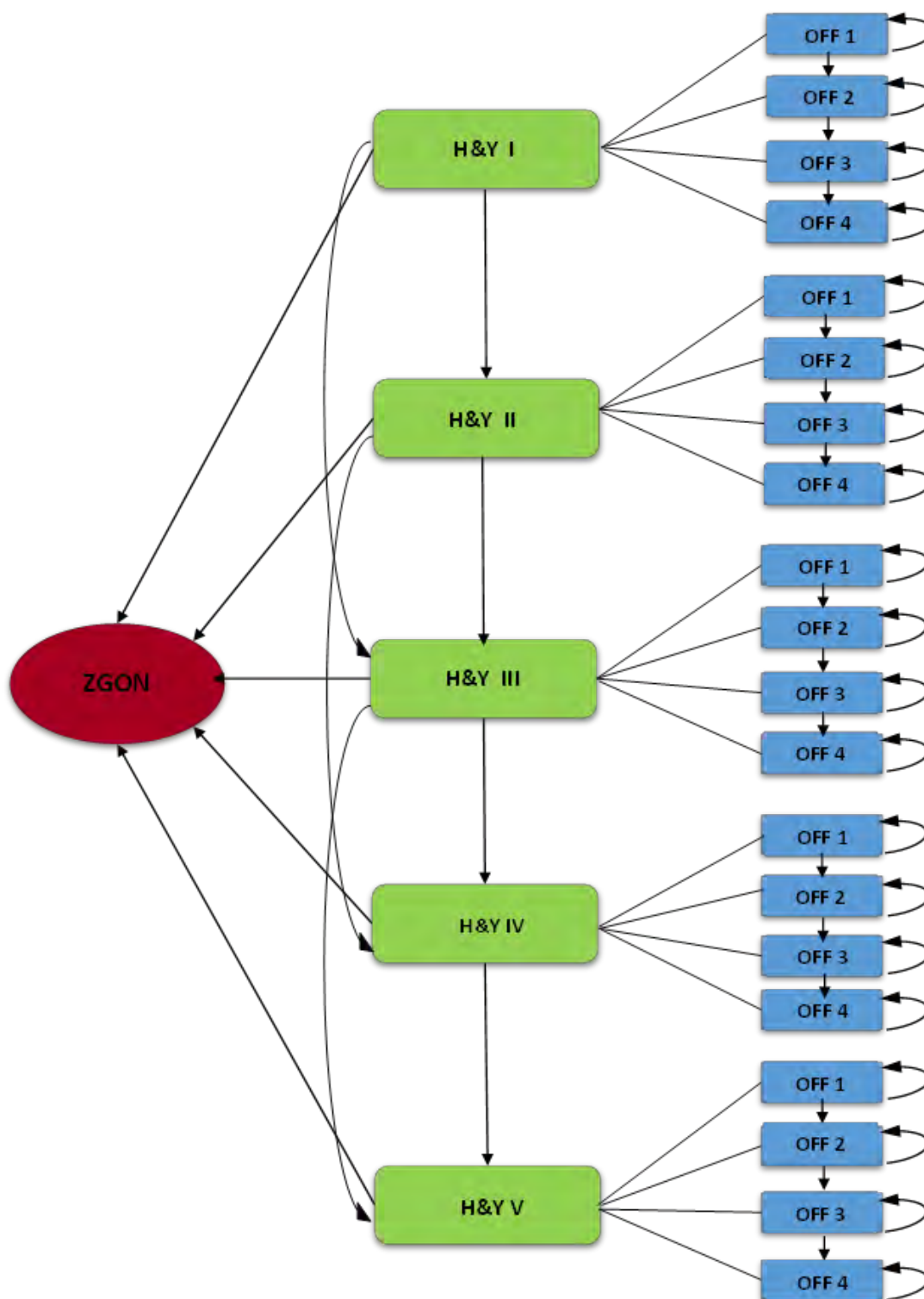
Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa zaimplementowanego w skoroszybie MS Excel. Przyjęto długość cyklu równą 3 miesiące. Uwzględniono 21 stanów, zdefiniowanych wg skali Hoehn-Yahra (HY I – V) i czasu trwania stanów off w ciągu dnia (4 podstany) oraz stan zgon. Podstany związane z łączną długością trwania stanu off w ciągu dnia wyróżniono w następujący sposób:

- 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.

Ponadto w ramieniu APO uwzględniono również możliwość zmiany terapii na OTD.

Rysunek 1. Struktura modelu



[Źródło: AE wnioskodawcy, str. 28]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Początkowe rozkłady chorych w poszczególnych stanach HY wyznaczono na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania EUROPAR 2011 (Martinez-Martin 2011) poprzez przekształcenie wyników w skali UPDRS III na podstawie wyników opracowania Shulman 2010 oraz przyjęcie założenia, że rozkład tej cechy można opisać rozkładem beta. W przypadku początkowych rozkładów pacjentów w poszczególnych podstanach OFF wykorzystano dane z badania Di Rosa 2003, zakładając, że rozkłady te można opisać rozkładem normalnym. Ze względu na fakt, że ww. badania nie zostały przeprowadzone na grupach zrandomizowanych, wyjściowe rozkłady dla interwencji ocenianej i komparatora są różne (Tabela 23).

Tabela 23. Rozkład początkowy populacji w modelu

| Interwencja | Stany HY | | | | | Podstany OFF | | | |
|-------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------------|--------|--------|-------|
| | HY I | HY II | HY III | HY IV | HY V | OFF 1 | OFF 2 | OFF 3 | OFF 4 |
| APO | 2,17% | 19,47% | 37,11% | 28,59% | 12,66% | 16,30% | 74,19% | 9,50% | 0,02% |
| OTD | 38,69% | 40,40% | 16,66% | 3,75% | 0,51% | 7,07% | 65,11% | 27,41% | 0,41% |

Jak podaje wnioskodawca, model zakłada, że poza początkowymi cyklami (4 cykle dla stanu HY oraz 8 cykli dla stanu OFF), stan pacjenta może jedynie ulec pogorszeniu. W rzeczywistości w wyniku pierwszego przejścia w modelu (cykl 0 w kalkulatorze wnioskodawcy) uzyskuje się rozkład populacji w poszczególnych stanach wg skali HY wyznaczony na podstawie wyników badania EUROPAR 2011 dla 12 mies. obserwacji, poprzez zastosowanie obliczeń analogicznych jak dla rozkładu początkowego. Natomiast w przypadku przejść między podstanami OFF, pierwsza zmiana stanu następuje w cyklu 0 (wyniki dla 12 mies. obserwacji), kolejna zaś w cyklu 4 i prowadzi do uzyskania rozkładu populacji na podstawie wyników dla 24 mies. obserwacji z badania Di Rosa 2003 (przyjęcie założenia o rozkładzie normalnym cechy). Następne zmiany w rozkładzie populacji względem stanów OFF następują od 9. cyklu, zgodnie z macierzą przejść wskazaną przez wnioskodawcę, opracowaną na podstawie danych uzyskanych w pracy Lowin 2011. W przypadku podstanów OFF, macierze przejść są takie same niezależnie od stosowanej interwencji.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami HY w kolejnych cyklach zostały opracowane na podstawie publikacji Davey 2001 i zależą od interwencji. Macierz przejść w ramieniu APO została zmodyfikowana poprzez uwzględnienie możliwości przerwania terapii i przejścia na OTD. W przypadku pierwszego cyklu posłużono się danymi zebranymi z publikacji Frankel 1990, Rambour 2014 i Manson 2002, natomiast prawdopodobieństwo przejścia na OTD w kolejnych cyklach wyznaczono w oparciu o opracowanie Hughes 1993.

Szczegółowe zestawienie rozkładu pacjentów do poszczególnych grup znajduje się w rozdziale 9.3 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, obejmujące:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty domperidonu,
- koszty ustalenia dawki progowej apomorfiny
- koszty monitorowania chorych,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty ogólne choroby Parkinsona związane ze stanem zdrowia chorych.

Koszty leków

Apomorfina

Ze względu na potrzebę wyznaczenia dawki progowej na początku terapii, koszt apomorfiny w pierwszym cyklu jest inny niż w pozostałych cyklach i został wyznaczony poprzez przyjęcie następujących założeń opartych o zapisy ChPL Dacepton:

- infuzję rozpoczyna się z szybkością 1 mg/godz.,
- zwiększenie infuzji nie przekracza 0,5 mg/godz. w odstępach nie mniejszych niż 4 godz.

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że po ustaleniu dawki progowej pacjenci przyjmują dawkę 100 mg APO dziennie, która wg ChPL stanowi dawkę dobową, której nie należy przekraczać. Zgodnie z opisanymi powyżej założeniami dotyczącymi ustalania dawki progowej, dawkę 100 mg dziennie osiąga się 5. dnia.

Koszt za miligram APO dla płatnika publicznego, wyznaczony na podstawie ceny hurtowej brutto wynosi [] bez RSS oraz [] w przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS.

Lewodopa

Średnie dawkowanie lewodopy zostało wyznaczone na podstawie publikacji włączonych do AKL wnioskodawcy, w tym jednego badania uwzględnionego w analizie głównej – Di Rosa 2003 oraz dziewięciu badań z analizy uzupełniającej: Frankel 1990, Garcia-Ruiz 2008, Hughes 1993, Manson 2002, Morgante 2003, Stocchi 2001, Tyne 2004, Pinter 1998 (2 grupy chorych). Wartość początkową przypisaną wszystkim pacjentom, niezależnie od ramienia, wyznaczono poprzez obliczenie średniej ważonej liczbą badanych ze średnich początkowych dawek lewodopy w poszczególnych badaniach. W przypadku OTD, dawka ta nie ulega zmianie w kolejnych cyklach. Natomiast w grupie APO, uwzględniono zmianę wielkości dawki lewodopy w kolejnych cyklach, którą wyznaczono jako dzienną redukcję dawki na podstawie średniej różnicy ważonej liczbą osób między średnią dawką końcową a średnią dawką początkową w poszczególnych badaniach. Wg danych wejściowych z kalkulatora wnioskodawcy, dawka lewodopy w grupie APO maleje przez pierwsze 24 mies. W kolejnych cyklach dawka utrzymuje się na poziomie jak w 24. mies.

Koszt lewodopy określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. oraz danych DGL za okres od stycznia do czerwca 2017 r. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych uwzględnił również, że część pacjentów otrzymuje lewodopę bezpłatnie zgodnie z art. 43a ust. 1 ustawy o świadczeniach (populacja w wieku powyżej 75 r.ż.). Koszt 1 mg lewodopy z perspektywy wspólnej wyznaczono poprzez obliczenie średniej ceny detalicznej ważonej wielkością udziałów poszczególnych produktów liczoną w DDD. Natomiast koszt z perspektywy NFZ wyznaczono jako średnią ważoną przez odsetki określające strukturę wiekową chorych poniżej i powyżej 75. r.ż. obliczoną ze średniej opłaty NFZ w przypadku chorych poniżej 75 r.ż. oraz średniej opłaty NFZ dla populacji 75+. Struktura wiekowa chorych poniżej i powyżej 75. r.ż. została wyznaczona w oparciu o dane dotyczące statystyk grupy JGP A03 – Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego.

Koszty podania APO

Jak podaje wnioskodawca, w ramach kosztów podania APO znajdują się koszty pompy infuzyjnej, 10-dniowego zestawu startowego oraz miesięcznego zestawu do infuzji. Założono, że okres amortyzacji pompy trwa 3 lata.

Koszt domperidonu

Domperidon stosowany jest u pacjentów przyjmujących APO w ramach premedykacji. Wnioskodawca przyjął dawkowanie domperidonu na podstawie ChPL Decepton – 20 mg trzy razy dziennie przez 2 dni przed rozpoczęciem leczenia APO. Ponadto, uwzględniono, że część populacji będzie przyjmować domperidon również w trakcie terapii APO. Odpowiednie wartości dotyczące odsetka populacji i dawki domperidonu obliczono na podstawie badań: Frankel 1990, Hughes 1993 i Pietz 1998.

Cena za 1 mg substancji została wyliczona jako średnia cena prezentacji leku dostępnych w dwóch aptekach internetowych zweryfikowanych przez wnioskodawcę (przeliczenie zgodnie ze średnim kursem euro w marcu 2017 r.). Pomimo posiadania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce przez produkt Oroperidys, nie odnaleziono informacji świadczących o obecności tego leku na rynku. Wnioskodawca założył, że ze względu na fakt, że domperidon nie jest obecnie finansowany przez NFZ, koszty stosowania tego leku będą pokrywane przez chorego.

Koszt ustalenia dawki progowej APO

Wnioskodawca na podstawie zapisów ChPL, że dostosowywanie dawki APO będzie trwało 5 dni, natomiast na podstawie opinii ekspertów przyjął, że chorzy przez ten czas będą hospitalizowani. W związku z tym koszt ustalenia dawki progowej traktowany jest jako hospitalizacja związana z wykonaniem programu, której wycena została określona na podstawie Załącznika nr 1 do Zarządzenia Nr 14/2017/DGL Prezesa NFZ.

Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Wnioskodawca stwierdził, że nie istnieje wycena punktowa związana z jakimkolwiek obowiązującym programem lekowym zbliżonym pod względem występujących zaburzeń do choroby Parkinsona, dlatego w ramach wyceny kosztów kwalifikacji do programu lekowego nie można posłużyć się odpłatnością ryczałtową. Koszty kwalifikacji ustalono na podstawie wyceny poszczególnych świadczeń zdefiniowanych w projekcie programu lekowego w ramach badań przy kwalifikacji. Zestawienie tych świadczeń oraz ich wycenę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wykaz świadczeń realizowanych w ramach kwalifikacji do programu

| 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 |

Koszt monitorowania chorych

Wnioskodawca podaje, że koszty monitorowania chorych w ramieniu APO wyznaczono w oparciu o zapisy programu lekowego. Kontrola stanu pacjenta (wizyta u neurologa) będzie przeprowadzana co miesiąc w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące. W ramieniu OTD przyjęto, że chorzy będą odbywać raz na 3 miesiące wizytę u neurologa w celu oceny stanu ruchowego.

Koszt leczenia działań niepożądanych

Na podstawie Di Rosa 2003, jako jedyne koszty różniące związane z leczeniem działań niepożądanych, przyjęto koszt konsultacji lekarskiej (wizyta u neurologa) związany z występowaniem guzków w miejscu wkłucia u ok. 42% pacjentów przyjmujących podskórne wlewy apomorfiny.

Koszty ogólne choroby Parkinsona

Koszty ogólne choroby Parkinsona oszacowano na podstawie opracowania Findley 2011, w którym przedstawiono zużycie zasobów związanych z leczeniem choroby z podziałem na stany HY III – V oraz stany OFF 1 – 4. W celu wyznaczenia tych kosztów w stanach HY I i II, posłużono się regresją liniową kosztów dla stanów HY III – V. Należy jednak wskazać, że zgodnie z informacją podaną w publikacji Findley 2011, ze względu na niewielką liczbę chorych znajdujących się w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, brakujące dane uzupełniono również wykorzystując analizę regresji. Na koszty ogólne choroby składają się koszty opieki specjalistycznej, koszty hospitalizacji oraz koszty badań diagnostycznych. Wycenę hospitalizacji przeprowadzono przyjmując koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP: A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN (ośrodkowego układu nerwowego), na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 129/2016/DSOZ. Wycenę poszczególnych badań diagnostycznych (rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa, tomografia emisyjna pojedynczych fotonów) wykonano przyjmując koszt badania jako średnią ze wszystkich dostępnych świadczeń w ramach tego samego badania na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 62/2017/DSOZ.

Użyteczności stanów zdrowia

Wariant podstawowy AE został przeprowadzony z wykorzystaniem zestawu użyteczności przyjętego na podstawie publikacji Lowin 2011, w której wartości użyteczności przedstawiono dla stanów zaawansowania choroby HY III – V oraz stanów OFF 1 – 4. Wartości użyteczności dla pozostałych stanów wyznaczono przy wykorzystaniu danych z opracowania Palmer 2000, gdzie określono wartości użyteczności dla stanów HY 1,5 i 2,5, w zależności od długości trwania stanów OFF. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia zastosowanych w modelu znajduje się w rozdziale 9.4 AE. Wnioskodawca zastosował korektę wyniku 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 wynik związany wyłącznie z różnicą

w rozkładach początkowych. Jak wskazuje wnioskodawca, podejście takie może działać na niekorzyść wnioskowanej interwencji, ze względu na fakt, że osiągnięcie poprawy zdrowia przy gorszym początkowym stanie pacjenta wydaje się być trudniejsze niż w wypadku, gdy początkowy stan zdrowia jest mniej zaawansowany.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytycznymi HTA.

Tabela 25. Dane wejściowe do modelu

| Parametr | Wartość | Źródło |
|--|--------------------|---|
| Horyzont czasowy | 20 lat (dożywotni) | Założenie wnioskodawcy |
| Liczba dni w roku | 365,25 | Założenie wnioskodawcy |
| Liczba dni w miesiącu | 30,44 | Założenie wnioskodawcy |
| Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego | 0,035 | Wytyczne HTA 2016 |
| Stopa dyskonta kosztów | 0,05 | Wytyczne HTA 2016 |
| Długość cyklu w modelu | 3-miesięczny | Założenie wnioskodawcy |
| Liczba godzin w ciągu dnia poza snem | 14 | Walter 2014 |
| Cena zbytu netto za opakowanie Dacepton, 5 mg/ml, 5 fiolek | | Dane uzyskane od wnioskodawcy |
| Cena 1 mg apomorfiny bez RSS | | Dane uzyskane od wnioskodawcy |
| Cena 1 mg apomorfiny z RSS | | Dane uzyskane od wnioskodawcy |
| Cena 1 mg lewodopy | 0,004 PLN | Średnia z danych sprzedażowych NFZ |
| Cena 1 mg domperidonu | 0,10 PLN | Dane z aptek internetowych |
| Koszt pompy infuzyjnej | | Dane uzyskane od wnioskodawcy |
| Koszt startera | | Dane uzyskane od wnioskodawcy |
| Koszt zestawu do infuzji | | Dane uzyskane od wnioskodawcy |
| Dawka dobową APO CSI [mg] | 100,00 | ChPL Dacepton |
| Początkowa dawka dobową lewodopy w leczeniu ciągłym [mg] | 892,95 | Średnia z badań włączonych do AKL |
| Dzienna zmiana dawki lewodopy w leczeniu ciągłym [mg] | -0,56 | Średnia z badań włączonych do AKL |
| Dawka dobową lewodopy [mg] | 892,95 | Średnia z badań włączonych do AKL |
| Dawka domperidonu w premedykacji [mg] | 120,00 | ChPL Dacepton |
| Dzienna dawka domperidonu w trakcie leczenia [mg] | 8,84 | Średnia z badań włączonych do AKL |
| Koszt ustalenia dawki progowej APO | 2 340,00 | Zał. 1 do Zarządzenia nr 14/2017/DGL |
| Roczne prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych | 0,42 | Di Rosa 2003 |
| Koszt stanu HY I i OFF 1* | 158,61 PLN | Findley 2011, Zarządzenie 129/2016/DSOZ, Zarządzenie 67/2016/DSOZ, Informator o umowach |
| Koszt stanu HY I i OFF 2* | 99,14 PLN | |
| Koszt stanu HY I i OFF 3* | 112,52 PLN | |
| Koszt stanu HY I i OFF 4* | 243,48 PLN | |
| Koszt stanu HY II i OFF 1* | 171,45 PLN | |
| Koszt stanu HY II i OFF 2* | 125,60 PLN | |
| Koszt stanu HY II i OFF 3* | 128,64 PLN | |
| Koszt stanu HY II i OFF 4* | 214,44 PLN | |
| Koszt stanu HY III i OFF 1* | 296,66 PLN | |

| Parametr | Wartość | Źródło |
|-----------------------------|--------------|--------|
| Koszt stanu HY III i OFF 2* | 389,86 PLN | |
| Koszt stanu HY III i OFF 3* | 260,19 PLN | |
| Koszt stanu HY III i OFF 4* | 260,19 PLN | |
| Koszt stanu HY IV i OFF 1* | 445,48 PLN | |
| Koszt stanu HY IV i OFF 2* | 1 206,51 PLN | |
| Koszt stanu HY IV i OFF 3* | 845,66 PLN | |
| Koszt stanu HY IV i OFF 4* | 845,66 PLN | |
| Koszt stanu HY V i OFF 1* | 640,92 PLN | |
| Koszt stanu HY V i OFF 2* | 2 007,40 PLN | |
| Koszt stanu HY V i OFF 3* | 1 895,94 PLN | |
| Koszt stanu HY V i OFF 4* | 2 268,51 PLN | |

*koszty w cyklu 3-miesięcznym

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

| Parametr | Perspektywa płatnika publicznego | |
|---|----------------------------------|-----|
| | APO | OTD |
| Koszt leczenia [PLN] z RSS / bez RSS | | |
| Koszt inkrementalny [PLN] z RSS / bez RSS | | |
| Efekt [QALY] | | |
| Efekt inkrementalny [QALY] | | |
| ICUR [PLN/QALY] z RSS / bez RSS | 142 342 / 165 420 | |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie APO w miejsce OTD jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania APO vs OTD wyniósł z perspektywy płatnika publicznego ok. 142 tys. PLN/QALY z RSS oraz ok. 165 tys. PLN/QALY w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego mechanizmu podziału ryzyka. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, zarówno aktualnym na dzień złożenia wniosku, jak i obowiązującym w momencie publikacji AWA.

W niniejszej analizie odstąpiono od przedstawienia kosztów z perspektywy wspólnej, gdyż różnią się jedynie nieznacznie od kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego z RSS oraz 625,54 PLN bez RSS. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Ze względu na opublikowanie obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015

¹ 130 002 PLN

i związaną z nim zmianę wartości progu opłacalności, analitycy Agencji wykonali obliczenia własne, których wyniki znajdują się w rozdziale 5.3.4 Obliczenia własne Agencji.5.3.4

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Dacepton, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych (OTD) do kosztów ich uzyskania wynosi z perspektywy NFZ [redacted] z RSS oraz 325,95 PLN bez RSS.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Szczegółowy opis założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości znajduje się w rozdziałach 13 i 14 AE.

Analiza jednokierunkowa wykazała, że do największego wzrostu wartości ICUR przy przyjęciu scenariusza z RSS dochodzi w przypadku przyjęcia alternatywnych wartości użyteczności – wzrost o 56,44%. Największy spadek wartości ICUR odnotowuje się dla redukcji dawki dobowej APO do 72,20 mg (średnia dobową dawką na podstawie danych z badań klinicznych) – spadek o 27,82%. Wyniki analizy wrażliwości dla testowanych parametrów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności w perspektywie płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS

| Parametr | Wartość z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru | ICUR (PLN/QALY) | Zmiana ICUR względem analizy podstawowej |
|--|--|---|-----------------|--|
| Dyskontowanie | 5% dla kosztów; 3,5% dla efektów zdrowotnych | 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych | 114 829,70 | -19,33% |
| Średni kurs euro [PLN] | 4,29 | 4,22 | 142 342,40 | 0,00% |
| | | 4,35 | 142 342,40 | 0,00% |
| Liczba godzin w ciągu dnia (poza snem) | 14,00 | 12,00 | 138 021,49 | -3,04% |
| | | 16,00 | 145 266,64 | 2,05% |
| Koszt 1 mg domperidonu (nierefundowany) [PLN] | 0,103 | 0,08 | 142 342,40 | 0,00% |
| | | 0,13 | 142 342,40 | 0,00% |
| Dawka dobową APO CSI [mg] | 100,00 | 72,20 | 102 736,96 | -27,82% |
| Początkowa dawka dobową lewodopy w leczeniu ciągłym [mg] | 892,95 | 788,35 | 142 012,14 | -0,23% |
| | | 997,54 | 142 672,65 | 0,23% |
| Dzienna zmiana dawki lewodopy w leczeniu ciągłym [mg] | -0,56 | -0,13 | 143 131,27 | 0,55% |
| | | -0,98 | 141 553,53 | -0,55% |
| Zużycie zasobów opieki zdrowotnej związane ze stanem zdrowia | Regresja liniowa | Koszt zerowy dla stanów HY I i HY II | 142 147,47 | -0,14% |
| | | Koszt dla stanów HY I i HY II taki jak dla stanu HY III | 142 272,11 | -0,05% |
| Zestaw użyteczności | Lowin 2011 i Palmer 2000 (SG) | Lowin 2011 i Palmer 2000 (VAS) | 191 870,78 | 34,80% |
| | | Walter 2014 i Palmer 2000 (SG) | 158 622,71 | 11,44% |
| | | Walter 2014 i Palmer 2000 (VAS) | 222 677,72 | 56,44% |

| Parametr | Wartość z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru | ICUR (PLN/QALY) | Zmiana ICUR względem analizy podstawowej |
|--|--|---|-----------------|--|
| Macierz przejścia | Davey 2001 – brak przejścia do lepszych stanów | Davey 2001 – brak przejścia do lepszych stanów i brak przejścia o więcej niż jeden stan | 135 631,65 | -4,71% |
| | | Eggington 2013 – brak przejścia do lepszych stanów i brak przejścia o więcej niż jeden stan | 108 040,50 | -24,10% |
| | | Johnson 2013 – brak przejścia do lepszych stanów i brak przejścia o więcej niż jeden stan | 115 265,37 | -19,02% |
| Liczba dni ustalania dawki progowej APO | 5,00 | ■ | 141 965,82 | -0,26% |
| | | ■ | 142 718,98 | 0,26% |
| Roczne koszty monitorowania w ramieniu APO | 520,00 | 2 392,00 | 146 461,80 | 2,89% |
| Roczny koszt leczenia DN | 15,42 | 43,33 | 142 403,83 | 0,04% |
| Koszt 1 mg lewodopy ponoszony przez płatnika publicznego [PLN] | 0,00385 | 0,00387 | 142 356,10 | 0,01% |
| | | 0,00398 | 142 328,70 | -0,01% |

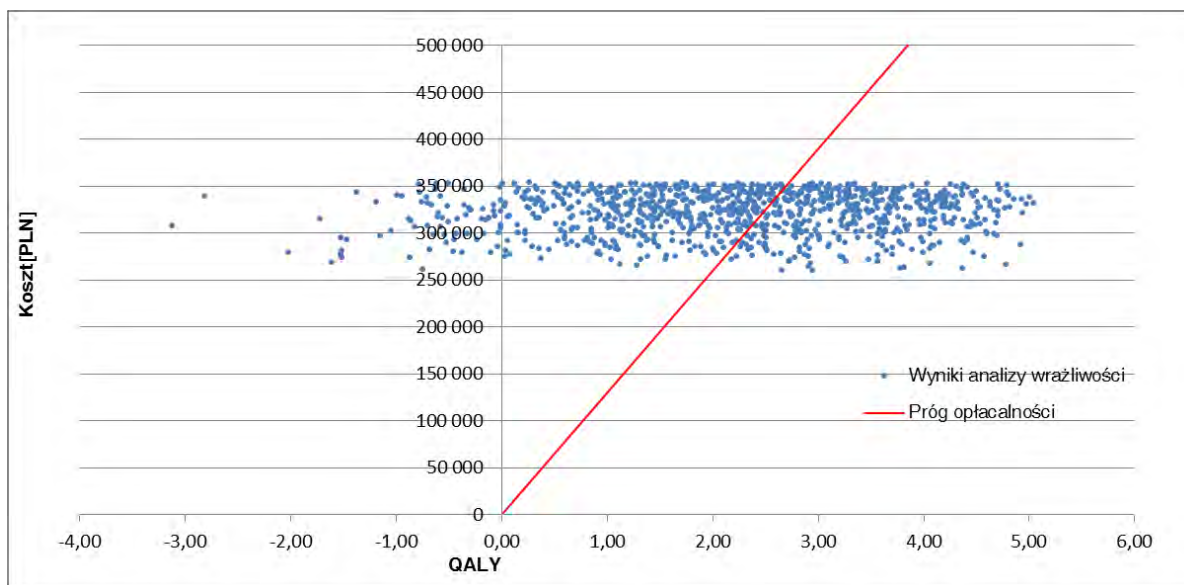
SG – ang. *standard gamble*, VAS – ang. *visual analog scale*, DN – działania niepożądane

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości (PSA), przeprowadzonej metodą Monte Carlo (1000 symulacji) testowano wpływ zmiany wartości następujących parametrów: stan początkowy UPDRS III APO i OTD, dzienna dawka APO, początkowa dawka dobową i dzienna zmiana dawki lewodopy w ramieniu APO, średni kurs euro, prawdopodobieństwo przerwania terapii w 1. cyklu, liczba godzin w ciągu dnia (poza snem), dzienna dawka domperidonu w trakcie leczenia, okres amortyzacji pompy. Zmienne początkowego wyniku w skali UPDRS III modelowano za pomocą rozkładu beta, zaś pozostałe parametry przy użyciu rozkładu trójkątnego.

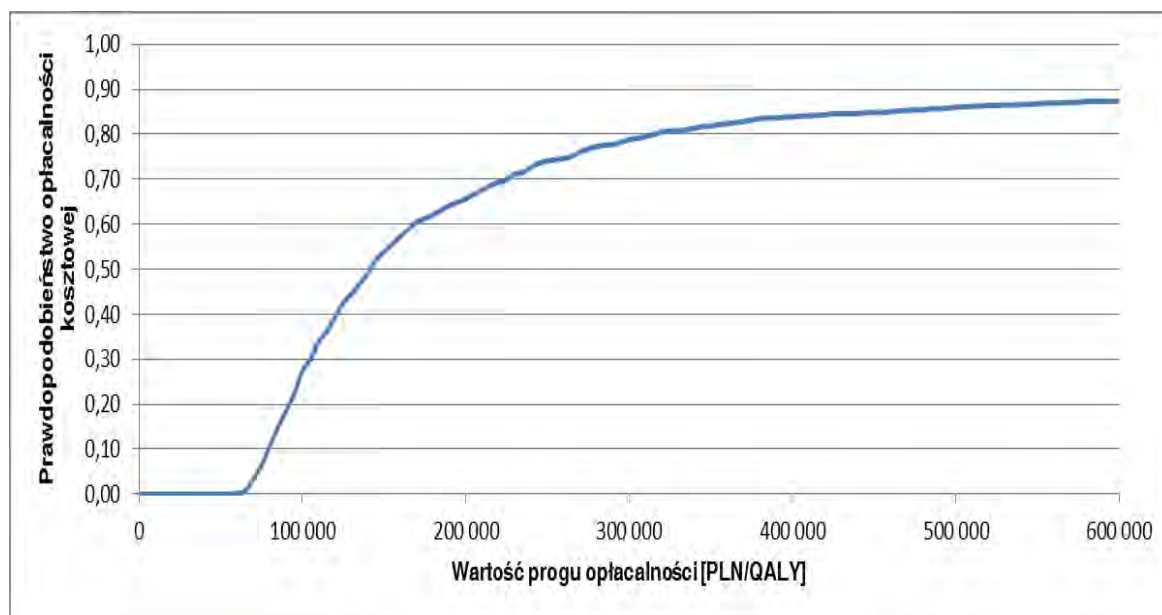
Analiza PSA wykazała, że prawdopodobieństwo, że terapia APO jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości 130 002 zł/QALY wynosi ok. 45% w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS oraz ok. 33% bez RSS. Wielkości kosztów inkrementalnych mieszczą się w granicach ■ w wariancie z RSS i ok. ■ w wariancie bez RSS.

Część wyników PSA znajduje się w II ćwiartce układu współrzędnych, co oznacza, że stosowanie APO wiąże się z ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów zdrowotnych niż w przypadku OTD. Prawdopodobieństwo to wynosi ok. 6%. Niepewność wyników modelu zobrazowano za pomocą wykresu rozrzutu.

Rysunek 2. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Rysunek 3. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|----------------------------|------------------------|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | Komparator obrany przez wnioskodawcę jest zgodny z rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych. Jednak ze względu na fakt, że w maju 2017 r. objęto refundacją system Duodopa, który stanowił komparator dodatkowy w analizie leku Dacepton z 2013 r., wskazane byłoby przeprowadzenie porównania wnioskowanej interwencji z tą technologią. |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | - |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | - |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | 20 lat, co odpowiada horyzontowi dożywności. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | - |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK/? | W analizie dotyczącej leku Dacepton z 2013 r. wykorzystano inny zestaw użyteczności, który testowano w ramach niniejszej analizy wrażliwości uzyskując wartość ICUR o 11,44% wyższą niż w analizie podstawowej. Należy jednak zauważyć, że model wykorzystany w analizie z 2013 r. ograniczał się do stanów zdrowia HY III – V. Nie odnaleziono zestawu użyteczności dla wszystkich stanów HY, dlatego użyteczności dla stanów I i II zarówno w analizie podstawowej, jak i w analizie wrażliwości zaczerpnięto z publikacji Palmer 2000. |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. |

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ze względu na uzyskanie w ramach AKL wyników świadczących o wyższości wnioskowanej technologii, wykorzystanie techniki analizy kosztów-użyteczności stanowi właściwe podejście analityczne. Wybór 20-letniego horyzontu czasowego, tożsamego z dożywności, odpowiada charakterystyce populacji docelowej i specyfice choroby Parkinsona, która ma charakter przewlekły, a koszty terapii ponoszone są do końca życia pacjenta.

Wnioskodawca wskazał na ograniczenia związane z przeprowadzoną przez niego analizą oceny efektywności kosztowej leku Dacepton, które opisał w rozdziale 16. AE. Jako jedno z podstawowych ograniczeń podano brak randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność APO, co przekłada się na nierównomierny rozkład początkowy populacji w porównywanych ramionach. Wpływ powyższego ograniczenia na wyniki AE został zminimalizowany poprzez zastosowanie korekty różnicy QALY. Ponadto wskazano, że przyjęte rozkłady opisujące rozkład chorych ze względu na stany HY i stany OFF mogą odbiegać od rzeczywistości. Niepewnością obarczone jest również przeliczenie wyników ze skali UPDRS na skalę HY, które było konieczne ze względu na przyjętą strukturę modelu Markowa. Pomimo że program lekowy przewiduje kwalifikację pacjentów ze stanem HY \geq III, do modelu wprowadzono stany I – V, co podyktowane było brakiem analizy w odpowiednich podgrupach danych z badań wykorzystanych w AKL. Za konserwatywne uznano założenie, że w wyniku zaprzestania terapii APO i przejścia na OTD, stan pacjenta pogarsza się do stanu, który osiągnąłby bez stosowania APO. Ponadto, wnioskodawca zwrócił uwagę na konieczność ekstrapolacji wyników oceny skuteczności APO poza horyzont badań klinicznych.

Zdaniem analityków Agencji, jednym z podstawowych ograniczeń AE jest połączenie w modelu wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskanych z różnych badań. Problem ten został poruszony w AWA Duodopa

z 2017 r., gdzie uznano, że przy braku innych danych, takie podejście jest uzasadnione i akceptowalne. Należy jednak podkreślić, że wykorzystane zestawy użyteczności nie zostały opracowane w warunkach polskich.

Zastanawiające jest uwzględnienie w modelu wszystkich stanów wg skali HY, zwłaszcza, że w analizie dla leku Dacepton z 2013 r. ograniczono się do stanów III –V, wykorzystując dane dotyczące skuteczności APO z tych samych badań, co w obecnym modelu. Należy zwrócić uwagę, że charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu Di Rosa 2003 podaje, że wartość średnia dla stanu HY w ramieniu APO wynosiła 3,8, a w ramieniu OTD 3,7. Jednakże w badaniu Martinez-Martin 2011, grupa OTD w momencie rozpoczęcia obserwacji wykazywała średnią wartość w skali UPDRS III na poziomie 20,06, mediana HY = 3,9, natomiast grupa APO miała średni wynik w skali UPDRS III równy 36,94, mediana HY = 4. Zgodnie z opracowaniem Shulman 2010, wynikowi 23,7 w skali UPDRS III odpowiada stan HY II.

Analitycy Agencji mają wątpliwości odnośnie momentu implementacji wyników badań EUROPAR 2011 i Di Rosa 2003 do modelu. Wg kalkulatora wnioskodawcy, wyniki dla 12-miesięcznego okresu obserwacji w postaci rozkładu prawdopodobieństw dla poszczególnych stanów HY i OFF, są implementowane w cyklu 0 i utrzymywane przez 4 pierwsze cykle z uwzględnieniem prawdopodobieństwa zgonu, a w ramieniu APO również prawdopodobieństwa przejścia na OTD. Rozkład prawdopodobieństw dla stanów OFF na podstawie wyników 24 mies. obserwacji z badania Di Rosa 2003, jest wykorzystywany w 5. cyklu i utrzymywany przez 4 kolejne cykle z uwzględnieniem możliwości zgonu i zmiany leczenia. W kalkulatorze wnioskodawcy przyjęto, że w cyklu 0 ponoszone są jedynie koszty ustalenia dawki progowej APO, koszty domperidonu oraz koszty monitorowania. Ramię OTD nie generuje kosztów. W związku z tym, implementacja danych dotyczących skuteczności porównywanych interwencji następuje wcześniej niż wynikałoby to z badań włączonych do AKL. Nie wyjaśniono również przyjętego podejścia, zgodnie z którym skuteczność utrzymuje się przez 4 kolejne cykle.

Przyjęcie struktury wiekowej pacjentów z chorobą Parkinsona na podstawie statystyk dotyczących JGP A03 – Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego, ze względu na ograniczenia wiekowe przeprowadzania zabiegu DBS, może być obciążone błędem i prowadzić do zaniżenia odsetka osób powyżej 75 r.ż., a tym samym zaniżenia wydatków płatnika publicznego, głównie w ramieniu OTD. Ponadto, w ramach grupy JGP – A03 sprawozdawane są zabiegi wszczepienia stymulatora u osób z rozpoznaniem innym niż choroba Parkinsona. Wnioskodawca wskazuje, że przeważająca większość pacjentów z tej grupy to chorzy z chorobą Parkinsona, a statystyki JGP podają 67,18%. Ze względu na fakt, że przyjęta struktura wiekowa powstała w oparciu o charakterystykę pacjentów z różnym rozpoznaniem, rzeczywista dystrybucja pacjentów może odbiegać od uwzględnionej w analizie. Ponadto, wnioskodawca przyjął, że koszty stosowania leków przez osoby powyżej 75 r.ż. nie są pokrywane w całości przez budżet państwa, a jedynie do wysokości limitu finansowania, zaś różnicę między wysokością limitu a ceną detaliczną pokrywa pacjent. Założenie wnioskodawcy jest sprzeczne z art. 43a ust. 3 ustawy o świadczeniach, zgodnie z którym ww. pacjenci otrzymują leki z listy 75+ bez żadnej dopłaty.

W modelu przyjęto, że premedykacja domperidonem trwa 2 dni. Zgodnie z zapisami zaproponowanego programu lekowego, domperidon powinien być przyjmowany od 3 do maksymalnie 7 dni, w związku z czym rzeczywiste koszty w ramieniu APO są wyższe niż oszacowane. Wątpliwości analityków potwierdzają opinie ekspertów. Ponadto założono, że koszty stosowania domperidonu będą pokrywane przez chorego. Jednak, biorąc pod uwagę art. 35 ustawy o świadczeniach oraz fakt, że lek domperidon w premedykacji będzie podawany w trakcie hospitalizacji, wątpliwe jest by koszty te znajdowały się po stronie pacjenta. Zauważyć należy, że w modelu z analizy dla leku Dacepton z 2013 r. koszty te uwzględniono po stronie płatnika publicznego.

Dawka dzienna lewodopy w momencie wejścia do modelu, dzienna zmiana dawki lewodopy w ramieniu APO, a także dawkowanie domperidonu wśród pacjentów przyjmujących APO po okresie premedykacji zostały wyznaczone w oparciu o szereg publikacji, w tym publikacje: Frankel 1990 i Hughes 1993. Zgodnie z informacją podaną w opracowaniu Hughes 1993, populacja z publikacji Frankel 1990 stanowi część populacji badania Hughes 1993. Dwukrotne wykorzystanie danych odnoszących się do tej samej grupy chorych prowadzi do zawyżenia dawki lewodopy i domperidonu oraz zaniżenia dziennej redukcji dawki lewodopy. Ponadto należy wskazać, że badania te zostały przeprowadzone w obrębie populacji węższej niż oceniana. Średni czas trwania choroby w momencie włączenia do badania wynosił 19,2 lat w opracowaniu Hughes 1993. Zgodnie z zapisami programu lekowego, jest on adresowany do chorych, u których czas trwania choroby wynosi minimum 5 lat.

Na podstawie wyników AKL, w modelu uwzględniono, że jedyną różnicą w zakresie bezpieczeństwa porównywanych technologii jest występowanie guzków w miejscu wkłucia u pacjentów stosujących APO. Ze względu na wyniki dodatkowych badań włączonych do AKL, które wskazują na występowanie m.in. zdarzeń neuropsychicznych u pacjentów leczonych APO, należy mieć na uwadze, że rzeczywisty koszt leczenia działań niepożądanych może być wyższy.

Należy także wskazać, że wnioskodawca powołując się na publikację Findley 2011, na której opartą część przyjętych założeń, podał niewłaściwe referencje bibliograficzne. Analitycy Agencji odnaleźli właściwą publikację, której referencje znajdują się w rozdziale 14. Źródła.

Ponadto, zważywszy, że dane dotyczące skuteczności APO przyjęto na podstawie badań wykorzystanych w AKL, ograniczenia wskazane w rozdziałach 4.1.2.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy oraz 4.1.4 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy przekładają się na ograniczenia AE.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Koszt ustalenia dawki progowej APO został wyznaczony w oparciu o założenie, że zostanie on pokryty w ramach świadczenia hospitalizacja związana z wykonaniem programu. W związku ze zmianą zarządzenia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (Zarządzenie Nr 98/2017/DGL), od 1 października koszt ten wynosi 486,72 PLN za osobodzień, co daje łącznie kwotę 2 433,60 PLN, nie zaś 2 340,00 PLN jak podano w AE. Przyjęcie aktualnej wartości powoduje nieznaczny wzrost ICUR.

Pomimo prośby Prezesa Agencji o dostosowanie analiz do zaakceptowanej wersji programu lekowego, zawartej w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca nie zmienił zakresu świadczeń realizowanych w ramach kwalifikacji pacjenta do programu. Wśród koniecznych badań wskazano badanie ogólne moczu, odczyn Biernackiego, poziom bilirubiny, które zostały usunięte z programu na etapie konsultacji. Natomiast zarówno w kalkulatorze, jak i w papierowej wersji AE nie uwzględniono badania CRP, które pojawiło się w nowej wersji programu lekowego. Należy zaznaczyć, że w związku z faktem, że wszystkie wymienione badania realizowane są w ramach grupy W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, powyższe niezgodności nie mają odzwierciedlenia w kosztach. Jednak zgodnie z zaakceptowanym projektem programu lekowego, w ramach kwalifikacji pacjenci powinni zostać poddani ocenie funkcji poznawczych realizowanej przez psychologa, co nie zostało uwzględnione w AE. Według analityków Agencji ocena ta powinna być rozliczana w ramach świadczenia porada psychologiczna diagnostyczna zgodnie z Zarządzeniem 59/2017/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień, a jej koszt wynosić 9,83 PLN. Ponadto w ramach monitorowania leczenia przyjęto, że badania laboratoryjne wykonywane są dwa razy w roku, a nie raz jak wynika z zapisów programu, co prowadzi do wzrostu kosztów w ramieniu APO względem kosztów ponoszonych w rzeczywistości.

Koszty różniące związane z leczeniem działań niepożądanych zostały wyznaczone w oparciu o wyniki badania Di Rosa 2003, w którym u 5 z 12 pacjentów przyjmujących podskórne wlewy apomorfiny wystąpiły guzki w miejscu wkłucia. W publikacji podano, że złagodzenie objawów przyniosło m.in. rozcieńczenie roztworu apomorfiny do 5 mg/ml, czyli do stężenia wnioskowanego produktu. W związku z tym należy mieć na uwadze, że stosowanie ocenianego produktu Dacepton może wiązać się z niższą częstością występowania tego działania niepożądanego, a rzeczywiste koszty z nim związane mogą być niższe niż przyjęto w analizie.

Wnioskodawca podaje, że koszty konsultacji specjalistycznej w ramach opieki ambulatoryjnej przyjęto jako wycenę świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, kod 5.30.00.0000011. Zgodnie ze wskazanym w AE zarządzeniem Prezesa NFZ (nr 62/2017/DSOZ), koszt tego świadczenia wynosi 33 PLN, nie zaś 37 PLN, jak przyjęto w obliczeniach. Wprowadzenie prawidłowej wartości do modelu nieznacznie obniża ICUR, nie zmieniając wnioskowania.

W ramach kosztów ogólnych choroby Parkinsona, wnioskodawca przyjął, że koszt hospitalizacji będzie wyceniany na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 129/2016/DSOZ, które było zgodne z zarządzeniem aktualnym na dzień złożenia wniosku w kwestii wyceny świadczenia hospitalizacja w ramach grupy JGP: A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN. Jednak należy zaznaczyć, że 22 sierpnia 2017 r. zostało ogłoszone Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ, zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Wycena świadczenia wskazanego w AE uległa zmianie i wynosi obecnie 1190 PLN, nie zaś jak przyjęto w AE – 1144 PLN za 6-dniową hospitalizację oraz 162 PLN vs. 156 PLN za osobodzień ponad ryczałt finansowany grupą. Implementacja aktualnych wartości powoduje nieznaczne obniżenie wartości ICUR, nie wpływając na wnioskowanie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Walidacja wewnętrzna, poza przeprowadzeniem analizy wrażliwości polegała m.in. na testowaniu wpływu wprowadzenia wartości zerowych lub skrajnych w miejsce parametrów nieuwzględnionych w ramach analizy wrażliwości, na ostateczne wyniki modelu. Ponadto, sprawdzono, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w poszczególnych stanach modelu sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.

W ramach walidacji konwergencji, porównano model zastosowany w AE z modelem opisanym w publikacji Walter 2014. Opracowanie to stanowi jedyną odnaniezoną przez wnioskodawcę analizę ekonomiczną dotyczącą stosowania APO we wnioskowanym wskazaniu i przedstawia wyniki z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii i w Niemczech, m.in. w porównaniu do standardowej terapii, która stanowi skojarzenie interwencji doustnych.

W ramach analizy Walter 2014 (badanie sponsorowane przez Ever Neuro Pharma) koszt uzyskania dodatkowego roku życia w warunkach brytyjskich wyniósł 6 440 GBP (ok. 30 645 PLN), co mieści się w przyjętym w Wielkiej Brytanii progu opłacalności 20 000 GBP (ok. 95 172 PLN). Analiza przeprowadzona dla warunków niemieckich wykazała, że koszt ten wynosi 74 696 € (ok. 316 756 PLN). Różnica w QALY wyniosła odpowiednio dla warunków brytyjskich i niemieckich 0,23 i 0,19. Wg wnioskodawcy różnice we wnioskowaniu o efektywności kosztowej APO pomiędzy AE i analizą Walter 2014 wynikają z uwzględnienia mniejszego średniego dawkowania APO (75 mg/doba) oraz wyższego kosztu standardowej terapii doustnej w innych krajach. Analitycy Agencji pragną zwrócić uwagę na różnice w stosowanych stopach dyskonta w omawianych krajach – 3,5% dla Wielkiej Brytanii oraz 3% dla Niemiec, zarówno w odniesieniu do kosztów, jak i efektów zdrowotnych, co generuje różnice w QALY uzyskiwane w ramach jednego modelu w zależności od kraju. Należy także podkreślić, że model z opracowania Walter 2014 nie obejmuje stanów HY I i II. Ponadto, autorzy dokonali modyfikacji wartości użyteczności stanów zdrowia, tak, by uniknąć wartości ujemnych, co zapewne również przekłada się na różnice w zyskanych QALY między analizą Walter 2014 a AE wnioskodawcy.

W ramach analizy spójności zewnętrznej wnioskodawca odniósł się jedynie do wyników w zakresie czasu spędzanego w stanie off. Wskazano, że zgodnie z badaniem długoterminowym Hughes 1993, u pacjentów stosujących APO niska wartość liczby godzin w stanie off utrzymuje się w kolejnych latach na poziomie 3 – 4 godz. W modelu po 5 latach od rozpoczęcia terapii, w ramieniu APO wciąż u ponad połowy chorych długość trwania stanów off w ciągu dnia jest niższa niż 25% części dnia.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji wykonali obliczenia własne w celu określenia ceny progowej leku Dacepton zgodnej z obecnie obowiązującym progiem efektywności kosztowej, określonym w ustawie o refundacji, wynoszącym 134 514 PLN. Uzyskana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE] z RSS oraz 650,20 PLN bez RSS.

Ponadto, ze względu na fakt, że cena progowa leku wyznaczona przez wnioskodawcę w oparciu o art. 13 ustawy o refundacji została oszacowana z uwzględnieniem efektów zdrowotnych, analitycy Agencji dodatkowo przeprowadzili własne oszacowania, opierając je jedynie na danych kosztowych dotyczących zużycia opakowań leku Dacepton w ramieniu APO i zużycia lewodopy wyrażonego w miligramach substancji czynnej w ramieniu OTD. Do obliczeń wykorzystano dane z kalkulatora wnioskodawcy, przy czym w wyznaczaniu kosztu lewodopy nie uwzględniono, że część populacji będzie otrzymywać leki bezpłatnie zgodnie z art. 43a ust. 1 ustawy o świadczeniach, ze względu na interpretację tego przepisu pozostającą w sprzeczności z art. 43a ust. 3 tej ustawy. Oszacowana przez analityków urzędowa cena zbytu zgodna z art. 13 ustawy o refundacji wynosi [REDAKTOWANE] z RSS oraz 16,47 PLN w przypadku pominięcia mechanizmu RSS.

5.4. Komentarz Agencji

Analiza ekonomiczna wykazała, że APO jest technologią droższą i skuteczniejszą niż OTD, a koszt uzyskania dodatkowego QALY znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W 2013 r. ocenie Agencji podlegał lek Dacepton w dawce 10 mg/ml, natomiast w 2014 r. oceniano produkt Apo-go PFS, w dawce analogicznej do dawki obecnie wnioskowanej interwencji (5mg/ml).

Analiza ekonomiczna przedłożona wraz z wnioskiem o refundację leku Dacepton, 10 mg/ml w 2013 r. również wykazała, że technologia ta jest droższa i skuteczniejsza niż OTD. Oszacowany wówczas współczynnik ICUR wyniósł 284 067 PLN/QALY w perspektywie płatnika publicznego z RSS oraz 324 670 PLN/QALY bez RSS, co stanowi ok. dwukrotność wyniku niniejszej analizy. Inkrementalna wartość QALY była wówczas znacznie niższa niż uzyskana obecnie: [redacted] vs. [redacted]. Niższe były również koszty inkrementalne: [redacted] z RSS vs. [redacted] PLN. Proponowana CZN wynosiła [redacted] PLN za opakowanie zawierające ilość leku równoważną względem produktu wnioskowanego. Podstawową różnicą obydwu modeli jest zakres obejmowanych stanów zdrowia odpowiadających stopniowi zaawansowania choroby Parkinsona. W 2013 r. wnioskodawca ograniczył analizę do stanów zgodnych z proponowanym programem lekowym: HY III – V. W niniejszej analizie zdecydowano się na uwzględnienie wszystkich możliwych stanów HY: I – V. Do modelu z 2013 r. zaimplementowano użyteczności stanów zdrowia na podstawie Walter 2014, które różnią się od zestawu użyteczności wykorzystanego w obecnej analizie. Wnioskodawca testował wpływ przyjęcia zestawu użyteczności Walter 2014 w miejsce użyteczności z publikacji Lowin 2011 w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, uzyskując wynik ICUR o ponad 11% wyższy niż w analizie podstawowej oraz inkrementalne QALY na poziomie [redacted]. Dane wejściowe, tj. średnia początkowa dawka lewodopy, średnia dzienna redukcja dawki lewodopy różnią się nieznacznie między analizą z 2013 r. i obecną, co jest spowodowane uwzględnieniem w obecnej analizie opracowań opublikowanych po 2013 r., skutkującym zmianą średnich wartości poszczególnych parametrów. Uwagę analityków zwróciła znaczna różnica w wycenie kosztu leczenia działań niepożądanych, która wynika z przyjęcia odmiennych założeń dotyczących postępowania z pacjentami, u których wystąpiły działania niepożądane. Roczny koszt leczenia działań niepożądanych u jednego pacjenta wyceniono w 2013 r. na 248,20 PLN, a obecnie na 15,42 PLN.

W 2013 r. wnioskodawca przedstawił również porównanie APO z technologią Duodopa. Współczynnik ICUR oszacowano na 596 450 PLN/QALY z RSS, przy inkrementalnym QALY równym [redacted], co oznacza, że za jeden utracony rok życia w pełnym zdrowiu przy zastosowaniu APO oszczędza się 596 450 PLN. Różnica w kosztach porównywanych interwencji wynika z wysokich kosztów technologii Duodopa, na które składają się jedynie koszty leku. Przyjęty wówczas koszt za 1 mg preparatu Duodopa (względem lewodopy) – 0,22 PLN jest niższy od kosztu wynikającego z aktualnego obwieszczenia MZ, który w przypadku uwzględnienia mechanizmu podziału ryzyka, zaproponowanego wraz z wnioskiem refundacyjnym dla technologii Duodopa, wynosi [redacted] natomiast bez RSS – 0,27 PLN, w związku z czym rzeczywista różnica w kosztach porównywanych interwencji może być wyższa. Należy wskazać, że obowiązujący mechanizm RSS może różnić się od zaproponowanego.

Wnioskowane warunki refundacji technologii Apo-go PFS zakładały refundację w kategorii: lek dostępny w aptece na receptę, z odpłatnością ryczałtową. Proponowana CZN wynosiła [redacted], przy czym zawartość leku w opakowaniu była dwukrotnie niższa względem obecnie ocenianej interwencji. Współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 351 705 PLN/QALY bez RSS oraz 320 813 PLN/QALY z RSS w porównaniu do OTD. Inkrementalne QALY wyniosło [redacted], co jest wynikiem znacznie niższym w porównaniu do oszacowanego obecnie. Należy wskazać, że model dla Apo-go PFS nie obejmował stanów związanych z niższym stadium zaawansowania choroby i dotyczył jedynie stanów HY III – V. Ponadto, w modelu przyjęto odmienne założenia dotyczące prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami HY w ramionach APO i OTD. Wyjściowy rozkład stanów off w ramionach apomorfiny i komparatora oszacowano na podstawie średniej ważonej z badań Di Rosa 2003, Garcia Ruiz 2008, Pinter 1998, Hughes 1993, Frankel 1990, a rozkład stanów off po zastosowaniu leczenia apomorfina przez pierwsze cztery lata na podstawie średniej ważonej z tych samych badań. Dla OTD od pierwszego cyklu założono stałe prawdopodobieństwo progresji do gorszego stanu off, a dla apomorfiny to samo prawdopodobieństwo założono po czterech latach od rozpoczęcia leczenia.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Dacepton (apomorfina) w postaci ciągłych wlewność podskórnych w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych.

Perspektywa

Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej – płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od stycznia 2018 roku do grudnia 2019 roku).

Porównywane scenariusze

Scenariusz „istniejący”

Brak refundacji leku Dacepton w omawianym wskazaniu w ramach programu lekowego. Pacjenci z populacji docelowej leczenia są optymalną terapią doustną (OTD). Za optymalną terapią doustną przyjęto przyjmowanie lewodopy.

Scenariusz „nowy”

Refundacja leku Dacepton w omawianym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wnioskodawca przyjął, że lek Dacepton zostanie objęty refundacją od 1 stycznia 2018 r. w ramach oddzielnej grupy limitowej. Ponadto wszyscy pacjenci, którzy otrzymują apomorfinę (Dacepton) będą jednocześnie przyjmować lewodopę w ramach OTD.

Struktura i zmiana w rynku

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono uwzględniając w oszacowaniach wyłącznie pacjentów, którzy otrzymują apomorfinę. Apomorfina będzie dodana do optymalnej terapii doustnej (OTD). Wnioskodawca przyjął w analizie, że OTD stanowi wyłącznie doustną lewodopę pomijając inne refundowane leki przeciwparkinsonowskie stosowane doustnie. Na podstawie danych z badań klinicznych i obserwacyjnych przyjęto, że u pacjentów stosujących apomorfinę będzie obserwowane stopniowe zmniejszanie dawki doustnej lewodopy.

Warianty analizy

Analiza została przeprowadzona w trzech wariantach, zależnych od szacowanej liczby pacjentów leczonych apomorfina: prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym. Ponadto wnioskodawca wykonał analizę wrażliwości dla parametrów dotyczących: średniego kursu euro, kosztu 1 mg domperidonu, dobowej dawki APO w ciągłym wlewie podskórnym, początkowej dawki dobowej lewodopy w leczeniu ciągłym, dziennej zmiany dawki lewodopy w leczeniu ciągłym, dobowej dawki lewodopy w ramach scenariusza istniejącego, liczby dni ustalania dawki progowej APO, rocznego kosztu monitorowania pacjenta w ramieniu APO, rocznego kosztu leczenia działań niepożądanych, kosztu 1 mg lewodopy ponoszonego przez NFZ.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią chorzy ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz u których występują przeciwwskazania do wszczęcia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu (DBS). Wielkość populacji docelowej wnioskodawca oszacował na podstawie danych NFZ dotyczących liczby rocznie wykonywanych zabiegów wszczęcia stymulatora w terapii DBS (Grupa JGP A03) oraz odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii DBS na podstawie opinii eksperta. Jednakże analizę wpływu na budżet przeprowadzono wyłącznie w populacji pacjentów, którzy otrzymują APO w przypadku objęcia leku refundacją, której liczebność oszacowano na podstawie wartości uzyskanych z ankiety przeprowadzonej wśród polskich ekspertów klinicznych (opinie 2 ekspertów). W wariantach podstawowym oraz w wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym) założono, że do programu zostanie włączona taka sama liczba pacjentów w I. i II roku refundacji. Ponadto przyjęto, że w trakcie trwania terapii APO pacjenci nie będą przerywali leczenia w całym horyzoncie analizy wpływu na budżet.



Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne takie jak: koszty leków, koszt podania apomorfiny obejmujący koszt pompy infuzyjnej oraz zestawów do infuzji ciągłych, koszt premedykacji w terapii apomorfina, koszt hospitalizacji związany z ustaleniem dawki progowej apomorfiny, koszt leczenia działań niepożądanych w terapii apomorfina oraz koszt kwalifikacji do programu i monitorowania stanu zdrowia chorego podczas terapii apomorfina. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich choroby Parkinsona nie zostały uwzględnione, gdyż jak podaje wnioskodawca dotyczą one wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości.

Szczegółowy sposób oszacowania przez wnioskodawcę uwzględnionych kategorii kosztów przedstawiono w rozdziale 5.1.2 Dane wejściowe do modelu.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok | II rok |
|--|--|---|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | 186 (min. 151 – max. 227) | 371 (min. 303 – max. 454) |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 0* | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym |  (min. 40 – max. 80) |  (min. 80 – max. 160) |

*zgodnie z danymi uzyskanymi z URPL od III kwartału 2014 r. inna prezentacja wnioskowanego leku (Dacepton, 10mg/ml) znajduje się w obrocie na terytorium Polski. Z obliczeń Agencji wynika, iż lek mógł być stosowany przez ok. 1-2 pacjentów rocznie.

Według najbardziej prawdopodobnych oszacowań wnioskodawcy liczebność populacji docelowej wyniesie 186 osób w 2018 roku i 371 osób w 2019 roku. Zgodnie z założeniami przyjętymi w ramach szacowania populacji docelowej przez wnioskodawcę wartości te przedstawiają liczbę pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu DBS.



Ponadto wnioskodawca za ekspertami klinicznymi przyjął, że w I roku refundacji apomorfina będzie leczonych  pacjentów a w II roku refundacji  pacjentów. Tym samym wskazano, że w dwóch pierwszych latach trwania programu apomorfina będzie leczonych ok. 32,0% pacjentów kwalifikujących się do leczenia w programie. W scenariuszach skrajnych przyjęto, że liczba pacjentów leczonych w programie będzie wynosiła ± 20 chorych w 1. roku refundacji oraz ± 40 chorych w 2. roku refundacji względem scenariusza podstawowego.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ bez RSS [PLN] | | Perspektywa NFZ z RSS [PLN] | |
|------------------------------|-------------------------------|-----------|-----------------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Koszt apomorfiny (Dacepton) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty sumaryczne | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Koszt apomorfiny (Dacepton) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty sumaryczne | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Koszt apomorfiny (Dacepton)) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty sumaryczne | 4 822 895 | 9 281 954 | ■ | ■ |

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet wskazała na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją apomorfiny (Dacepton). Wzrost ten wyniesie 4,82 mln oraz 9,28 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji, w przypadku nieuwzględnienia RSS.

Ze względu na niewielkie różnice w wynikach inkrementalnych dla perspektywy wspólnej odstąpiono od ich przedstawiania.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | ? | Liczebność populacji, w której będzie finansowana APO przyjęto na podstawie opinii 2 polskich ekspertów klinicznych. Eksperti byli zgodni co do prognozowanej liczby pacjentów leczonych APO w 2. roku refundacji, jednak ich założenia co do 1. roku refundacji różniły się o 30%. Można przypuszczać, że w przypadku przeprowadzenia ankiety wśród większej liczby ekspertów otrzymane wyniki mogłyby się różnić w większym stopniu. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r.), zgodny z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej. Jednakże zdaniem analityków Agencji jest to horyzont niewystarczający do ustalenia się stanu równowagi na rynku. |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | ? | Zidentyfikowano pewne nieścisłości dotyczące m.in.: kosztów terapii lewodopą w grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat, szacowania kosztów kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oraz kosztu stosowania domperidonu w trakcie ustalania dawki APO. Szczegółowy opis odnalezionych zastrzeżeń do powyższych zagadnień przedstawiono w rozdziale 5.3.2. |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | ? | W ramach analizy przyjęto, że u pacjentów stosujących APO dawka doustnej lewodopy będzie się powoli zmniejszać, co w dalszej perspektywie będzie skutkowało zmniejszeniem sprzedaży tego leku. Ze względu na przyjęte założenie dotyczące stosowania jedynie lewodopy przez pacjentów z populacji docelowej nie rozważano zmian w obrocie innych leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | - |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | nd | Apomorfina nie była do tej pory refundowana ze środków publicznych. W bardzo podobnej populacji do wnioskowanej refundowany od maja 2017 r. w ramach programu lekowego B.90 jest lek Duodopa. Na podstawie pisma NFZ z września 2017 r. oraz danych DGL za okres styczeń-lipiec 2017 wynika, że do programu B.90 nie włączono jeszcze żadnego pacjenta. Tym samym nie można wnioskować na tej podstawie o przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | ? | Zadeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw leku Dacepton może okazać się niewystarczająca do pokrycia zapotrzebowania na wnioskowany lek wg wariantu maksymalnego wskazanego przez wnioskodawcę. |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Komentarz zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Komentarz zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Wnioskodawca przeprowadził analizę dla wariantów skrajnych obejmujących minimalne i maksymalne oszacowanie liczebności populacji. Ponadto wykonał jednokierunkową analizę wrażliwości, testując alternatywne wartości dla 10 parametrów. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wskazano, iż do ograniczeń AWB należy założenie dotyczące nieprzerywania przez pacjentów terapii apomorfina w całym horyzoncie analizy oraz oszacowanie wydatków jedynie dla grupy chorych, którzy będą stosować apomorfina, czyli grupy chorych, która generować będzie inkrementalne wydatki związane z refundacją technologii wnioskowanej.

Ograniczenia według analityków Agencji:

- Wnioskodawca w ramach szacowania wielkości populacji docelowej, wskazanej we wniosku posłużył się danymi dotyczącymi liczby wykonanych zabiegów DBS na podstawie danych NFZ (grupa JGP A03) w latach 2013-2015 oraz odsetkiem pacjentów z przeciwwskazaniami do DBS uzyskanym na podstawie opinii eksperta. Tym samym nie uwzględnił najnowszych danych NFZ z 2016 roku. Ponadto uwzględniony w oszacowaniach okres był zbyt krótki, żeby zaobserwować wzrost liczby wykonywanych zabiegów DBS oraz liczby pacjentów hospitalizowanych w ramach grupy JGP A03. Uwzględniając trend wzrostu liczby chorych poddawanych zabiegowi DBS z chorobą Parkinsona obserwowany w danych NFZ w latach 2009-2016 oraz odsetki pacjentów niekwalifikujących się do zabiegów DBS wykorzystane przez wnioskodawcę, liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku może wynosić 262 osoby (max. 340 osób) w I roku refundacji oraz 541 osoby (max. 660 osób) w II roku refundacji. Ponadto, jak wskazał również wnioskodawca, oszacowane w powyższy sposób liczebności mogą być niedoszacowane, co wynika z faktu, że nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do DBS faktycznie zostają poddani zabiegowi. Co więcej, oszacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej nie uwzględnia pacjentów z przeciwwskazaniami do DBS zdiagnozowanych przed 2017 r. a jedynie pacjentów nowo zdiagnozowanych w latach 2018-2019. Tym samym liczba pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego może być wyższa.
- Ograniczeniem AWB jest przyjęcie wielkości populacji, która otrzyma terapię APO w przypadku objęcia leku Dacepton refundacją, na podstawie opinii tylko 2 polskich ekspertów klinicznych. Można przypuszczać, że w przypadku przeprowadzenia ankiety wśród większej liczby ekspertów otrzymane

wyniki mogłyby się znacznie różnić. Ponadto przy szacowaniu wielkości populacji, w której będzie finansowana APO nie omówiono alternatywnych sposobów liczenia tego parametru oraz nie przedstawiono liczebności, które można w ten sposób uzyskać (np.: bazujących na danych epidemiologicznych, bądź danych dotyczących liczby pacjentów leczonych APO w dwóch pierwszych latach refundacji w innych krajach). Zestawienie wartości oszacowanych innymi metodami wraz z przyjętą w ramach AWB liczebnością populacji, w której będzie stosowana APO, byłoby przydatne pod względem oceny wiarygodności przyjętych wartości.

- W AWB nie uwzględniono innych niż doustna lewodopa leków refundowanych w chorobie Parkinsona i zalecanych przez wytyczne kliniczne w zaawansowanej PD z fluktuacjami ruchowymi tj. agonistów dopaminy o przedłużonym działaniu (ropinirol, pramipeksol) i inhibitora MAO-B (selegilina). Takie założenie stanowi pewne uproszczenie i nie przedstawia kosztów aktualnej praktyki klinicznej w analizowanej populacji.
- Ograniczenia AWB dotyczące szacowania uwzględnionych kosztów bezpośrednich medycznych są spójne z przedstawionymi w opisie dotyczącym ograniczeń analizy ekonomicznej. Do odnalezionych ograniczeń należą m.in.:
 - niedostosowanie analiz do zaakceptowanej wersji programu lekowego, w tym m.in.: nieuwzględnienie kosztu porady psychologicznej przy szacowaniu kosztu kwalifikacji pacjenta do udziału w programie; nieuwzględnienie wydłużenia zalecanego czasu stosowania domperidonu podczas rozpoczynania leczenia APO;
 - nieuwzględnienie, iż w przypadku pacjentów powyżej 75 r.ż. wszystkie preparaty doustnej lewodopy wydawane są bezpłatnie;
 - oszacowanie odsetka pacjentów powyżej 75 r.ż. w populacji, która będzie stosowała APO na podstawie danych NFZ dla grupy JGP A03.
- Ponadto należy zwrócić uwagę, iż wnioskodawca nie uwzględnił prośby Agencji, przedstawionej w piśmie w sprawie niespełnienia przez raport HTA wymagań minimalnych, dotyczącej uwzględnienia jako komparatora głównego leku Duodopa (lewodopa w skojarzeniu z karbidopą). Lek Duodopa jest refundowany od maja 2017 roku w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20)”. Brak porównania z lekiem Duodopa powoduje, iż AWB wnioskodawcy nie przedstawia w scenariuszu nowym sytuacji, która zaistnieje po objęciu refundacją leku Dacepton. W przypadku refundacji leku Dacepton pacjenci z populacji docelowej wskazanej we wniosku będą mogli otrzymać terapię lekiem Duodopa lub lekiem Dacepton. Tym samym pacjenci, którzy w ramach AWB wnioskodawcy zostali włączeni do programu lekowego APO, w rzeczywistości mogą być leczeni w ramach innego programu. Jednakże trudno stwierdzić czy liczba pacjentów leczonych APO, w dwóch pierwszych latach refundacji będzie mniejsza niż przedstawiona w AWB. Należy mieć na uwadze możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku. Ponadto nie wiadomo czy pacjenci, u których terapia lekiem Duodopa okazała się nieskuteczna nie będą włączani do programu dla APO. Porównanie leku Dacepton z lekiem Duodopa przeprowadzono w ramach AWB dołączonego do wniosku refundacyjnego dla leku Dacepton z 2013 r. Przedmiotem wniosku był Dacepton 10 mg/ml (liczba mg w obu wnioskowanych opakowaniach jest taka sama). Koszty inkrementalne dla płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej. W wariantcie podstawowym przyjęto, że stosunek leku Dacepton do leku Duodopa w populacji pacjentów leczonych w programach lekowych dedykowanych chorobie Parkinsona wynosi 50:50, w wariantcie minimalnym 30:70, a w wariantcie maksymalnym 70:30. Przyjęta w 2013 r. CZN leku Dacepton (z i bez RSS) wynosiła [REDACTED] PLN za opakowanie (koszt dla NFZ za 1 mg wynosił [REDACTED] PLN), a obecnie proponowana CZN bez RSS wynosi [REDACTED] PLN za opakowanie (koszt dla NFZ za 1 mg wynosi [REDACTED] PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS). Przyjęty w analizie z 2013 r. koszt dla NFZ za 1 mg lewodopy w leku Duodopa wynosił 0,21-0,22 PLN. Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2017 r. CZN leku Duodopa wynosi 3611,36 PLN (koszt bez RSS dla NFZ za mg wynosi 0,27 PLN). W chwili obecnej nie ma danych DGL, w których widniałby lek Duodopa, dlatego nie jest możliwe oszacowanie kosztu za 1 mg z RSS. [REDACTED] natomiast cena za mg leku lewodopa w preparacie Duodopa zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ jest wyższa od ceny przyjętej w analizie z 2013 r. Uwzględnienie aktualnych cen w ramach AWB z 2013 r. prowadziłoby do takich samych wniosków (spodziewane oszczędności w związku z refundacją leku Dacepton), jednak należy mieć na uwadze, że AWB z 2013 r. nie uwzględniało RSS dla leku Duodopa.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet oszacowane w ramach AWB dla leku Dacepton z 2013 r.: koszty inkrementalne dla płatnika publicznego oszacowane przy założeniu, że przed lekiem Dacepton refundacją został objęty lek Duodopa (mln PLN)

| Scenariusz | 2013 (VII-XII) | 2014 | 2015 (I-VI) |
|--|----------------|-------|-------------|
| Koszty inkrementalne – bez uwzględnienia RSS | | | |
| Podstawowy | -3,8 | -15,6 | -11,8 |
| Minimalny | -1,5 | -6,3 | -4,7 |
| Maksymalny | -7,4 | -30,7 | -23,2 |
| Koszty inkrementalne – z uwzględnieniem RSS | | | |
| Podstawowy | ■ | ■ | ■ |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ |

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę dla wariantów skrajnych, obejmujących minimalny i maksymalny wariant liczebności populacji.

Tabela 33. Analiza BIA – koszty inkrementalne w wariacie podstawowym, minimalnym i maksymalnym

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ bez RSS [mln PLN] | | Perspektywa NFZ z RSS [mln PLN] | |
|--------------------------------|-----------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Wariant podstawowy | | | | |
| Całkowite koszty inkrementalne | 4,8 | 9,3 | ■ | ■ |
| Wariant minimalny | | | | |
| Koszt apomorfiny (Dacepton) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty inkrementalne | 3,2 | 6,2 | ■ | ■ |
| Wariant maksymalny | | | | |
| Koszt apomorfiny (Dacepton) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty inkrementalne | 6,4 | 12,4 | ■ | ■ |

Przy uwzględnieniu RSS przyjęcie minimalnej liczebności populacji skutkuje mniejszymi kosztami inkrementalnymi dla płatnika publicznego o ■ mln PLN i ■ mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji względem wariantu podstawowego. Natomiast przyjęcie maksymalnej liczebności populacji spowoduje podobny wzrost kosztów inkrementalnych (odpowiednio o ■ mln PLN i ■ mln zł w I i II roku refundacji).

Nie uwzględniając RSS koszty w wariacie minimalnym są niższe o 1,6 mln PLN i 3,1 mln PLN (o ok. 33%) odpowiednio w I i II roku refundacji względem wariantu podstawowego. Natomiast przyjęcie maksymalnej liczebności populacji spowoduje podobny wzrost kosztów inkrementalnych (odpowiednio o 1,6 mln PLN i 3,1 mln zł w I i II roku refundacji).

Wnioskodawca przeprowadził również wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której testowano założenia przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 34. Parametry, których zmienność testowano w analizie wrażliwości

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności |
|--|---|---------------------------|
| Średni kurs EUR | 4,29 | min. 4,22 – max. 4,35 |
| Koszt 1 mg domperidonu | 0,10 | min. 0,08 – max. 0,13 |
| Dawka dobową APO CSI (mg) | 100,00 | min. 72,20 |
| Początkowa dawka dobową lewodopy w leczeniu ciągłym (mg) | 892,95 | min. 788,35 – max. 997,54 |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności |
|---|---|-----------------------------|
| Dzienna zmiana dawki lewodopy w leczeniu ciągłym (mg) | -0,56 | min. -0,13 – max. -0,98 |
| Dobowa dawka lewodopy w ramieniu OTD (mg) | 892,95 | min. 788,35 – max. 997,54 |
| Liczba dni ustalania dawki progowej APO | 5 | min. 3 – max. 7 |
| Roczny koszt monitorowania w ramieniu APO (PLN) | 520,00 | max. 2 392,00 |
| Roczny koszt leczenia DN | 13,06 | max. 43,33 |
| Koszt 1 mg lewodopy ponoszony przez NFZ (PLN) | 0,00393 | min. 0,00387 – max. 0,00398 |

Spośród rozpatrywanych parametrów największy wpływ na koszty inkrementalne miało zmniejszenie dobowej dawki apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym ze 100 mg na 72,2 mg. Przy uwzględnieniu powyższego parametru koszty inkrementalne zmniejszyły się [] w I roku refundacji ([] PLN) oraz o [] w II roku refundacji ([] PLN) w wariancie z RSS dla obu perspektyw. W wariancie bez RSS zmniejszenie dawki dobowej lewodopy w leczeniu ciągłym spowodowało zmniejszenie kosztów inkrementalnych o 23% w I roku refundacji (1,1 mln PLN) oraz o 24% w II roku refundacji (2,2 mln PLN) z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej. Wielkość dawki dobowej apomorfiny testowana w ramach analizy wrażliwości jest zbliżona do dawki APO z analiz dołączonych do wniosku refundacyjnego dla leku Dacepton z 2013 r. Średnia dawka dobowe APO przyjęta w AWB z 2013 r. wyniosła 76,45 mg, natomiast dawki testowane w ramach analizy wrażliwości wynosiły 66,19 mg (wartość minimalna) i 86,71 mg (wartość maksymalna).

Zmiana pozostałych parametrów spowodowała zmianę kosztów inkrementalnych o maksymalnie 3%.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W celu weryfikacji liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku oraz populacji, w której może być stosowana APO po objęciu jej refundacją analitycy Agencji przeprowadzili analizę danych z analiz weryfikacyjnych przygotowanych dla innych wniosków refundacyjnych dotyczących leczenia choroby Parkinsona w ramach programu lekowego. W tabelach poniżej zestawiono kryteria kwalifikacji do rozważanych programów lekowych oraz prezentowane liczebności populacji docelowych oraz populacji, w której będą stosowane leki po objęciu ich refundacją.

Jak wynika z poniższej tabeli główne kryteria kwalifikacji do wnioskowanych programów lekowych dla leku Dacepton oraz leku Duodopa są spójne.

Tabela 35. Zestawienie kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego oraz programów lekowych dla wcześniej rozważanych leków stosowanych w zaawansowanej chorobie Parkinsona.



| Kryterium | Przedmiot niniejszej analizy: Dacepton (apomorfina), roztwór do infuzji, 5 mg/ml | Duodopa (lewodopa+ karbidopa), żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml Rok: 2016 | Dacepton (apomorfina), roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji, 10 mg/ml Rok: 2013 | Duodopa (lewodopa+ karbidopa), żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml Rok: 2012 |
|---|--|---|---|---|
| Idiopatyczna postać choroby Parkinsona (wg kryteriów <i>United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank Criteria</i>) | ✓ | ✓ *bez wyszczególnionego rozpoznania idiopatycznej postaci choroby | ✓ | ✓ *bez wyszczególnionego rozpoznania idiopatycznej postaci choroby |
| Zaawansowana choroba Parkinsona (stany off łącznie ≥ połowy czasu aktywności dobowej pacjenta) mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego za pomocą leków doustnych | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Czas trwania choroby co najmniej 5 lat | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Obecność przeciwwskazań | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

| Kryterium | Przedmiot niniejszej analizy: Dacepton (apomorfina), roztwór do infuzji, 5 mg/ml | Duodopa (lewodopa+ karbidopa), żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml Rok: 2016 | Dacepton (apomorfina), roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji, 10 mg/ml Rok: 2013 | Duodopa (lewodopa+ karbidopa), żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml Rok: 2012 |
|---|---|---|---|---|
| do wszczepienia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu | | | | |

Na podstawie poniżej tabeli można natomiast stwierdzić, iż wielkość populacji docelowej wskazanej we wnioskach dla leku Duodopa była większa. W AWB dla leku Duodopa z 2016 roku podano, że populacja docelowa przy najbardziej prawdopodobnych oszacowaniach w I roku refundacji leku wyniesie 674 osób, a w drugim roku wyniesie 700 osób. Oznacza to, że liczba pacjentów, którzy mogą kwalifikować się do wnioskowanego programu może być większa niż przedstawiona w AWB wnioskodawcy.

Analiza liczby pacjentów, którzy będą stosowali lek po objęciu go refundacją wskazuje, że największą liczebność populacji podano w AWB dla leku Dacepton z 2013 r. dla wariantu, w którym lek Duodopa nie jest objęty refundacją (90 osób w I roku refundacji i 155 w II roku refundacji). W ramach wariantu, w którym przyjęto refundację leku Duodopa prognozowana liczba pacjentów, którzy będą stosowali Dacepton wynosiła 45 i 78 odpowiednio w I i II roku refundacji. Na podstawie zestawionych danych można przypuszczać, że przyjęta w ramach ocenianej AWB liczba pacjentów, w której będzie stosowany lek Dacepton w dwóch pierwszych latach po objęciu go refundacją, nie jest wartością zaniżoną.

Tabela 36. Zestawienie liczebności populacji docelowej oraz populacji, w której będzie stosowana technologia medyczna będąca przedmiotem niniejszej analizy oraz wcześniej oceniane leki stosowane w zaawansowanej chorobie Parkinsona.

| Przedmiot zlecenia | Populacja docelowa wskazana we wniosku | | Populacja stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | |
|--|---|--|--|---|
| | I rok refundacji | II rok refundacji | I rok refundacji | II rok refundacji |
| Przedmiot niniejszej analizy: Dacepton (apomorfina), roztwór do infuzji, 5 mg/ml | 186 (min. 151 – max. 227) | 371 (min. 303 – max. 454) |  (min. 40 – max. 80) |  (min. 80 – max. 160) |
| Duodopa (lewodopa+ karbidopa), żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml Rok: 2016 | 674 (max. 753) | 700 (max. 749) | 30 (min. 17 – max. 54) | 48 (min. 20 – max. 61) |
| Dacepton (apomorfina), roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji, 10 mg/ml Rok: 2013 | 90 (min. 70 – max. 100) | 155 (min. 140 – max. 175) | Opcja 1.* analizy: 90 (min. 70 – max. 100) Opcja 2.** analizy: 45 (min. 27 – max. 63) | Opcja 1.* analizy: 155 (min. 140 – max. 175) Opcja 2.** analizy: 78 (min. 47 – max. 109) |
| Duodopa (lewodopa+ karbidopa), żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml Rok: 2012 | Metoda populacyjna: 570 Metoda sprzedażowa: 47 | Metoda populacyjna: 569 Metoda sprzedażowa: 157 | 22 (min. 13 – max. 44) | 74 (min. 44 – max. 147) |

*opcja 1. dotyczy sytuacji, gdy cała populacja wskazana we wniosku będzie otrzymywała apomorfine

**opcja 2. dotyczy sytuacji, w której preparat Duodopa jest finansowany przez płatnika publicznego w ramach odrębnego programu lekowego

Przeprowadzając weryfikację poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu odstąpiono od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Szczegółowe ograniczenia analizy wnioskodawcy omówiono w rozdziale 6.3.1.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego, niezależnie od zastosowania mechanizmu dzielenia ryzyka, w przypadku objęcia refundacją leku Dacepton w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym (ICD-10 G20)”.

W przypadku uwzględnienia RSS, prognozowany jest wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [] mln PLN oraz ok. [] mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji. Nieuwzględnienie mechanizmu podziału ryzyka sprawia, że wydatki płatnika publicznego wzrosną o ok. 4,8 mln PLN w I roku refundacji oraz 9,3 mln PLN w II roku refundacji.

Wyniki analizy wariantów skrajnych, zakładających minimalną i maksymalną liczebność populacji docelowej oraz analizy wrażliwości nie wpływają na wnioskowanie. W przypadku minimalnego wariantu wskazanego przez wnioskodawcę koszty inkrementalne dla płatnika publicznego w scenariuszu uwzględniającym RSS wyniosły od [] mln PLN w I roku do [] mln PLN w II roku refundacji, natomiast bez RSS – od 3,2 mln PLN do 6,2 mln PLN. Przyjęcie wariantu maksymalnego sprawia, że koszty inkrementalne wyniosły od [] mln PLN w I roku do [] mln PLN w II roku refundacji w wariacie z RSS oraz od 6,4 mln PLN do 12,4 mln PLN w wariacie bez uwzględnienia RSS. Analiza wrażliwości wykazała, że, poza liczebnością populacji docelowej, największy wpływ na koszty inkrementalne ma zmniejszenie dawki dobowej apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym z 100 mg na 72,2 mg. Koszty inkrementalne dla tego wariantu wyniosły [] mln PLN w I roku refundacji i [] mln zł w II roku refundacji w wariacie z RSS oraz 3,7 mln PLN i 7,0 mln PLN w wariacie bez RSS odpowiednio w I i II roku refundacji.

Ograniczeniem przedłożonej analizy jest oszacowanie wielkości populacji, w której będzie stosowana APO w przypadku objęcia jej refundacją, na podstawie opinii tylko 2 ekspertów klinicznych. Jednakże porównanie liczebności powyższej populacji z danymi z wcześniejszych analiz dla leku Dacepton oraz Duodopa wskazało, iż prognozowana populacja, w której będzie stosowana APO po objęciu jej refundacją jest [] w I roku refundacji oraz [] w II roku refundacji, w porównaniu z prognozowanymi wartościami we wspomnianych analizach, z wykluczeniem wartości podanych w ramach opcji I w AWB dla leku Dacepton z 2013 r. W ramach opcji I w AWB dla leku Dacepton z 2013 r. przyjęto, że lek Duodopa nie będzie finansowany ze środków publicznych i APO będzie stosowana u wszystkich pacjentów kwalifikujących do programu lekowego w ciągu dwóch pierwszych lat refundacji. Liczba pacjentów leczonych lekiem Dacepton była wyższa od podanej w ramach ocenianej AWB o [] i [] pacjentów odpowiednio w I i II roku refundacji. Ponieważ od maja 2017 r. lek Duodopa jest refundowany w ramach programu lekowego, odniesienie powyższych wartości do obecnej sytuacji jest niezasadne. Tym samym można przypuszczać, że prognozowana liczba pacjentów, w której będzie stosowany lek Dacepton po objęciu go refundacją nie została zaniżona.

Ponadto znaczną niepewnością obarczona jest także wskazana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku. Liczebność tej samej populacji szacowana w ramach analiz dla leku Duodopa była ponad 2-krotnie wyższa niż przedstawiona w ocenianej analizie. Może to sugerować, że w 3. i kolejnych latach refundacji APO, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej przez Ministra Zdrowia, liczba pacjentów stosujących APO może znacznie wzrosnąć.

W tabeli poniżej w celach informacyjnych przedstawiono koszty inkrementalne oszacowane w ramach AWB dla leku Dacepton z 2013 r. W ramach przytoczonej analizy przeprowadzono dwa oszacowania. Opcja 1 dotyczyła sytuacji, w której apomorfina jest jedyną refundowaną opcją terapeutyczną w analizowanym wskazaniu. W ramach opcji 1 założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymują apomorfinę. Natomiast opcja 2 dotyczyła sytuacji, w której oprócz apomorfiny finansowana będzie Duodopa, w ramach odrębnego programu lekowego. Scenariusz istniejący w opcji 2 analizy uwzględniał refundację DUO w ramach programu lekowego. W scenariuszu nowym w opcji 2 analizy założono, że pacjenci z populacji docelowej w równych odsetkach są leczeni APO i DUO w ramach oddzielnych programów lekowych (po 50% pacjentów z populacji docelowej w każdym programie). Sytuacja rozważana w ramach opcji 2 jest tożsama z obecną sytuacją refundacyjną (od maja 2017 r. refundacją został objęty lek Duodopa w ramach programu lekowego B.90). Jednakże w chwili obecnej trudno przewidzieć jak zostanie podzielony rynek między te dwa produkty. W ramach przytoczonej AWB z 2013 r. w opcji 2 wykazano oszczędności już od pierwszego półrocza refundacji APO. Oszczędności utrzymywały się do końca przyjętego w AWB horyzontu czasowego. Zgodnie zestawieniem cen w rozdziale 6.3.1 proponowana cena leku Dacepton za 1 mg jest [] od ceny z 2013 r. natomiast cena za mg leku lewodopa w preparacie Duodopa zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ jest wyższa od ceny przyjętej w analizie z 2013 r. Uwzględnienie aktualnych cen w ramach AWB z 2013 r. prowadziłoby do takich samych wniosków (spodziewane oszczędności w związku z refundacją leku Dacepton), jednak należy mieć na uwadze że AWB z 2013 r. nie uwzględniało RSS dla leku Duodopa.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet oszacowane w ramach AWB dla leku Dacepton z 2013 r.: koszty inkrementalne dla płatnika publicznego oszacowane w ramach wariantu podstawowego (mln PLN).

| Wariant | Uwzględniony okres refundacji | 2013 (VII-XII) | 2014 | 2015 (I-VI) |
|--|-------------------------------|----------------|-------|-------------|
| Opcja 1 - apomorfina jest jedyną rozważaną formą terapii chorych w danym wskazaniu | | | | |
| Bez uwzględnienia RSS | | | | |
| Koszt apomorfiny (Dacepton) | | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty inkrementalne | | 4,4 | 16,9 | 12,5 |
| Z uwzględnieniem RSS | | | | |
| Koszt apomorfiny (Dacepton) | | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty inkrementalne | | ■ | ■ | ■ |
| Opcja 2 - oprócz apomorfiny finansowana będzie Duodopa, w ramach odrębnego programu lekowego | | | | |
| Bez uwzględnienia RSS | | | | |
| Koszt apomorfiny (Dacepton) | | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty inkrementalne | | -3,8 | -15,6 | -11,8 |
| Z uwzględnieniem RSS | | | | |
| Koszt apomorfiny (Dacepton) | | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty inkrementalne | | ■ | ■ | ■ |

*opcja 1. dotyczy sytuacji, gdy cała populacji wskazana we wniosku będzie otrzymywała apomorfineę

**opcja 2. dotyczy sytuacji, w której preparat Duodopa jest finansowany przez płatnika publicznego w ramach odrębnego programu lekowego

Warto nadmienić, że preparat Duodopa dwa razy podlegał ocenie Agencji – ostatni raz w 2016 r. W ramach dołączonego w 2016. r AWB przeprowadzono dwa warianty oszacowania kosztów związanych z refundacją leku Duodopa. W przypadku oszacowania na podstawie badania Findley 2011 koszty inkrementalne dla płatnika publicznego wyniosły 4,6 mln PLN w I roku, 12,7 w II roku i 21,6 mln PLN w III roku refundacji w przypadku braku RSS oraz ■ mln PLN w I roku, ■ mln PLN w II roku oraz ■ mln PLN w III roku refundacji, uwzględniając proponowany RSS. W przypadku oszacowania na podstawie analizy Aestimo 2012 wzrost kosztów płatnika wyniósł ok. 4,6 mln PLN w I roku, 12,4 w II roku i 21,0 mln PLN w III roku refundacji, zakładając brak RSS oraz ■ mln PLN w I roku, ■ mln PLN w II roku oraz ■ mln PLN w III roku refundacji przy uwzględnieniu RSS.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono rozwiązanie, którego zastosowanie w okresie od stycznia 2018 r. do końca grudnia 2019 r. spowodują oszczędności w ramach budżetu przewidzianego na refundację, pozwalające na pokrycie kosztów refundacji wnioskowanej technologii. Źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją leku Dacepton miałyby być obniżenie ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej. Oszczędności będą stanowiły różnicę między wydatkami w sytuacji, gdy zostanie przedłużona decyzja refundacyjna bez zmiany cen wspomnianych leków, a wydatkami w sytuacji, gdy wysokość limitu finansowania każdego ze wspomnianych leków zostanie jednorazowo obniżona o 0,5% i utrzyma się w kolejnych decyzjach refundacyjnych. Wnioskodawca uwzględnił dane refundacyjne z okresu styczeń 2017 – czerwiec 2017, z których obliczył teoretyczną wielkość refundacji w horyzoncie analizy (wynoszącym 2 lata). Dla leków, którym obowiązywanie decyzji refundacyjnej kończy się wraz z dniem 1 stycznia 2018 roku oszczędności dla płatnika publicznego generowane będą przez cały okres obowiązywania nowej i kolejnych decyzji refundacyjnych.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Dacepton spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w wariancie maksymalnym bez RSS łącznie o 18,8 mln PLN w okresie od stycznia 2018 r. do końca grudnia 2019 r. oraz [] mln PLN przy uwzględnieniu RSS. Proponowane przez wnioskodawcę w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie spowoduje obniżenie kosztów ponoszonych na refundację o ok. 22,3 mln PLN łącznie w okresie od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. Wykazane oszczędności przewyższą wydatki związane z refundacją leku Dacepton o ok. 3,5 mln PLN w wariancie bez RSS oraz ok. [] mln PLN przy uwzględnieniu RSS.

Tabela 38. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

| Kategoria wyniku | Lata 2018-2020 |
|--|----------------|
| Wydatki inkrementalne w BIA dla wariantu maks. bez RSS [mln PLN] | 18,8 |
| Wydatki inkrementalne w BIA dla wariantu maks. przy uwzględnieniu RSS [mln PLN] | [] |
| Oszczędności związane z obniżeniem cen leków o 0,5% przy kolejnej decyzji refundacyjnej w okresie objętym horyzontem analizy [mln PLN] | 22,3 |
| Skumulowane oszczędności bez RSS [mln PLN] | 3,5 |
| Skumulowane oszczędności przy uwzględnieniu RSS [mln PLN] | [] |

Komentarz Agencji

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązania wydają się mało prawdopodobne do zrealizowania. Wnioskodawca podał, że obniżka urzędowej ceny zbytu może się odbywać m.in.: drogą negocjacji cenowych, poprzez zamieszczenie odpowiednich zapisów w Ustawie o refundacji oraz poprzez wydanie odpowiedniego obwieszczenia lub zarządzenia przez Ministra Zdrowia.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 39. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL i uwagami ekspertów oraz analityków Agencji

| Zapisy programu | Zapisy ChPL | Uwagi |
|---|-------------|--|
| Uwagi ekspertów Agencji | | |
| <p>Kryteria kwalifikacji: (...)</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaawansowana choroba Parkinsona – stadium ≥ 3 według skali Hoehn i Yahr, z fluktuacjami ruchowymi, które utrzymują się mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego (stany off łącznie \geq połowy czasu aktywności dobowej pacjenta) za pomocą doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona. | - | <p>W badaniach klinicznych uczestniczyli pacjenci z stadium 3-4 HY. W ramieniu OTD badania EUROPAR 2011 pacjenci według przelicznika skali UPDRS III mogli się znajdować w niższym stadium choroby według HY.</p> <p>Należy zauważyć, iż program lekowy dla leku Duodopa nie wskazuje w kryteriach włączenia konkretnych stadiów według HY.</p> <p>Dr hab. n.med. Dariusz Koziorowski: <i>Proponuję usunąć zapis o skali H-Y ≥ 3. Pacjenci w stopniu 2 zaawansowania mogą mieć bardzo ciężkie dyskinezy i fluktuacje, przez co stanowią grupę doskonałych kandydatów do leczenia. Natomiast chorzy w stadium 4 i 5 z dużym prawdopodobieństwem nie będą nadawali się do tej terapii. (posługiwanie się skalą H-Y do określenia zaawansowania choroby jest obecnie dość archaiczne).</i></p> |
| <p>Kryteria kwalifikacji: (...)</p> <ul style="list-style-type: none"> Obecność przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu. | - | <p>Brak kryterium w pierwotnym projekcie programu, dodane na wniosek NFZ. Taki zapis znajduje się również w programie lekowym obejmującym leczenie technologią Duodopa.</p> <p>Prof. Koziorowski wskazał natomiast: <i>kontrowersyjnym zapisem pozostaje punkt 6 – obecność przeciwwskazań do głębokiej stymulacji mózgu. Nie jest to poparte żadnymi danymi literaturowymi.</i></p> <p>Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi z 2014 r. DBS powinna być stosowana w pierwszej kolejności.</p> |
| <p>Monitorowanie obejmuje również wykonanie po 30 dniach od pierwszego podania apomorfiny następujących badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; badanie ogólne moczu; odczyn Biernackiego OB.; aminotransferaza asparaginowa AspAT; aminotransferaza alaninowa AIAT; poziom kreatyniny i mocznika w surowicy; poziom bilirubiny; badanie EKG. | - | <p>Dr hab. n.med. Anetta Lasek-Bal zaleca <i>rozważenie zamiany badania OB na CRP po miesiącu od rozpoczęcia terapii, zgodnie z listą badań przy kwalifikacji i monitorowaniu w późniejszych okresach.</i></p> <p>Pani profesor, jak również prof. Koziorowski i dr hab. n.med. Maria Ejma wskazali, że w ramach monitorowania pacjenta nie jest konieczne wykonywanie badania ogólnego moczu i poziomu bilirubiny, a badanie OB może być zastąpione przez badanie CRP.</p> <p>Dodatkowo, wg prof. Lasek-Bal <i>CRP jest parametrem o wyższej przydatności niż OB.</i></p> <p>Ponadto prof. Lasek-Bal zaproponowała:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>rozważenie konsultacji neuropsychologicznej w celu oceny wpływu terapii na funkcje poznawcze po roku terapii oraz następnie z częstotnością 1/rok,</i> <i>rozważenie wymogu oceny skóry</i> |

| Zapisy programu | Zapisy ChPL | Uwagi |
|--|---|---|
| | | <i>w miejscu podawania leku pod kątem zmian zapalnych, martwiczych.</i> |
| Uwagi Analityków Agencji | | |
| Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. | - | W ramach konsultacji prowadzonych przez MZ, na konieczność kwalifikacji pacjentów do programu przez zespół specjalistów z doświadczeniem w zakresie leczenia choroby Parkinsona wskazali prof. Ryglewicz, konsultant krajowy ds. neurologii, a także dyrektor Departamentu Gospodarki Lekami NFZ. Taki zapis znajduje się również w programie lekowym obejmującym leczenie technologią Duodopa. Prof. Ryglewicz wskazała jednak, że Zespół Koordynacyjny powinien funkcjonować przy ośrodkach kwalifikujących chorych do leczenia Duodopą i DBS, nie zaś przy NFZ. |
| Niezbędne jest ustalone podawanie pacjentowi domperidonu w dawce zazwyczaj 20 mg trzy razy na dobę. Terapię należy rozpocząć dzień przed rozpoczęciem terapii apomorfiną oraz kontynuować tak, aby łączny okres przyjmowania domperidonu trwał od 3 do maksymalnie 7 dni. | <p><u>ChPL Dacepton: niezbędne jest ustalone podawanie pacjentowi domperidonu, zazwyczaj 20 mg trzy razy na dobę przez co najmniej 2 dni przed rozpoczęciem leczenia.</u></p> <p><u>ChPL Oropidys (domperidon): Maksymalny czas zażywania leku zazwyczaj nie powinien być dłuższy niż jeden tydzień.</u></p> <p><u>Dawkowanie: 1 tabletkę 10 mg nie więcej, niż trzy razy na dobę, maksymalna dawka to 30 mg na dobę.</u></p> | <p>Pierwotny projekt programu zawierał również zapis: <i>po ustaleniu leczenia u niektórych pacjentów można stopniowo zmniejszyć dawkowanie domperidonu, jednak u niewielu jedynie udało się go skutecznie odstawić bez wymiotów lub niedociśnienia.</i> Należy wskazać, że zgodnie z danymi z badań włączonych do uzupełniającej analizy klinicznej, część pacjentów wymaga przyjmowania domperidonu po okresie premedykacji.</p> <p>Ponadto, analitycy Agencji zwracają uwagę, że domperidon nie jest obecnie refundowany w warunkach polskich, co więcej nie odnaleziono danych (dane z URPL i strony internetowej aptek) wskazujących na jego dostępność na rynku polskim. Należy przy tym zaznaczyć, iż program lekowy stanowi świadczenie gwarantowane, które zgodnie z ustawą o świadczeniach jest finansowane w całości ze środków publicznych, stąd domperidon podawany pacjentom powinien być dostępny dla pacjenta bezpłatnie.</p> |
| <p>Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stanu pacjenta w skali: <ol style="list-style-type: none"> a) UPDRS część III-IV – ocena zaburzeń ruchowych i zaburzeń okresu późnego; b) Becka – ocena nastroju; 2) ocena funkcji poznawczych (stopień otępienia) w ocenie psychologa 3) w ramach kwalifikacji pacjenta do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) aminotransferaza asparaginowa AspAT; c) aminotransferaza alaninowa AIAT; d) poziom kreatyniny i mocznika w surowicy; e) badanie mające na celu wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym; f) badanie EKG; g) badanie CRP. | - | <p>Proponowany program lekowy nie wskazuje akceptowalnych wartości parametrów ocenianych w badaniach przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia</p> |

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Dacepton (apomorfina) we wskazaniu „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym (ICD-10 G20)” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMMG – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- NHS – Welsh Medicines – Walia;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- Gezondheidsraad – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT–CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3.11.2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Dacepton, apomorphine. Nie odnaleziono rekomendacji dla produktu leczniczego Dacepton. Jednakże odnaleziono 5 rekomendacji (2 rekomendacje HAS i 3 rekomendacje PBAC), wydane po 2012 r. dla produktów leczniczych zawierających chlorowoderek apomorfiny do stosowania m.in.: w ciągłym wlewie podskórnym. W rekomendacji HAS wskazano na dobry stosunek korzyści do ryzyka stosowania apomorfiny. W rekomendacji z 2017 zaznaczono, że alternatywą dla apomorfiny jest terapia systemem Duodopa. Wszystkie rekomendacje były pozytywne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

W 2013 r. nie odnaleziono rekomendacji dla produktu leczniczego Dacepton. Odnaleziono jednak 3 rekomendacje refundacyjne (PBAC 2009 i 2 rekomendacje HAS 2012) dla innych leków zawierających chlorowoderek apomorfiny, podawany podskórnie. Wszystkie rekomendacje były pozytywne.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla leku apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym

| Organizacja, rok (kraj) | Lek | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|-------------------------|---|---|---|
| HAS 2017 (Francja) | Apokinin, 10 mg/ml, 5 mg/ml, 30 mg/3 ml | Leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisko typu on-off) u pacjentów z chorobą Parkinsona niedostatecznie kontrolowanych przez doustną terapię lekami przeciwparkinsonowymi | Przedmiot oceny: ponowna ocena zasadności refundacji apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym. Stanowisko: Opinia za utrzymaniem refundacji leku we wskazaniach i dawkach zgodnych z zatwierdzonymi w trakcie dopuszczenia leku do obrotu. Poziom refundacji: 65%. Uzasadnienie: Wnioskowana terapia stanowi leczenia objawowe i jest terapią II rzutu. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania apomorfiny w analizowanym wskazaniu jest nadal dobry. Alternatywną terapią dla APO stosowanej w ciągłym wlewie jest Duodopa. |
| HAS 2016 (Francja) | Dopaceptin, 5 mg/ml | Leczenie upośledzających fluktuacji ruchowych u pacjentów z chorobą Parkinsona (zjawisko typu on-off), które utrzymują się pomimo stosowania odpowiednich dawek doustnych leków przeciwparkinsonowych | Przedmiot oceny: ocena zasadności refundacji apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym. Stanowisko: Komisja rekomenduje refundację leku Dopaceptin we wskazaniach i dawkach zgodnych z zatwierdzonymi w trakcie dopuszczenia leku do obrotu. Proponowany poziom refundacji: 65%. Uzasadnienie: Komisja uważa, że rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu Dopaceptin 5 mg/ml do infuzji jest duża we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem zarejestrowanym. W porównaniu z lekiem Apokinin (apomorfina) preparat Dopaceptin jest zasadniczo podobny i nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistej korzyści – ASMR V (fr. Amelioration du Service Medical Rendu). ASMR V oznacza brak postępu terapeutycznego w porównaniu z komparatorem. |
| PBAC 2016 (Australia) | Movapo PFS, 50 mg/10 ml | Pacjenci z chorobą Parkinsona, którzy doświadczają poważnych, upośledzających fluktuacji ruchowych pomimo stosowania innych terapii | Przedmiot oceny: ocena zasadności refundacji apomorfiny w ramach Sekcji 100 – Wysoko specjalistyczne programy lekowe. Stanowisko: PBAC rekomenduje refundację apomorfiny w dawce 50 mg/10 ml na tych samych warunkach oraz przy uwzględnieniu tej samej ceny za mg co refundowany Movapo 50 mg/5 ml. Uwagi: Komisja uznała, że lek ten nie może być przepisywany przez pielęgniarki, a jedynie przez lekarzy. |
| PBAC 2016 (Australia) | Apomine, 100 mg/20 ml | Pacjenci z chorobą Parkinsona, którzy doświadczają poważnych, upośledzających fluktuacji ruchowych pomimo stosowania innych terapii | Przedmiot oceny: ocena zasadności refundacji apomorfiny w ramach Sekcji 100 – Wysoko specjalistyczne programy lekowe. Stanowisko: PBAC rekomenduje refundację apomorfiny 100 mg/ 20 ml przy uwzględnieniu tej samej ceny za mg co obecna cena dla objętej refundacją ampulki 10 mg/ml. Uzasadnienie: Oceniana prezentacja dostarcza pewnych korzyści dla pacjentów stosujących lek we wlewie ciągłym, ponieważ nie będzie konieczności stosowania wielu ampulek, aby uzyskać wymaganą dawkę. Uwagi: PBAC wskazuje, że apomorfina nie powinna być przepisywana przez pielęgniarki. |

| Organizacja, rok (kraj) | Lek | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|-------------------------|-------------------|---|--|
| PBAC 2014 (Australia) | Apomine, 10 mg/ml | Pacjenci z chorobą Parkinsona, którzy doświadczają poważnych, upośledzających fluktuacji ruchowych pomimo stosowania innych terapii | <p>Przedmiot oceny: ocena zasadności refundacji apomorfiny – lek może być stosowany w ramach przerywanych iniekcji lub w ciągłym wlewie w ramach Sekcji 100 – Wysoko specjalistyczne programy lekowe.</p> <p>Stanowisko: PBAC rekomenduje refundację apomorfiny w dawce 10 mg/ml w tej samej cenie oraz na tych samych warunkach co refundowana dawka 20 mg/2 ml.</p> <p>Uwagi: Komisja uznała, że lek ten nie może być przepisywany przez pielęgniarki, a jedynie przez lekarzy.</p> |

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo* | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-------------------|-------------------|---|------------------------------|
| Austria | 100% | pacjent z zaawansowaną chorobą Parkinsona | brak |
| Belgia | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Bułgaria | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Chorwacja | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Cypr | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Czechy | 100% | pacjent z zaawansowaną chorobą Parkinsona | brak |
| Dania | 100% | pacjent z zaawansowaną chorobą Parkinsona | brak |
| Estonia | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Finlandia | 100% | pacjent z zaawansowaną chorobą Parkinsona | brak |
| Francja | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Grecja | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Hiszpania | 100% | pacjent z zaawansowaną chorobą Parkinsona | brak |
| Holandia | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Irlandia | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Islandia | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Liechtenstein | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Litwa | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Luksemburg | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Łotwa | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Malta | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Niemcy | 100% | pacjent z zaawansowaną chorobą Parkinsona | brak |
| Norwegia | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Portugalia | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Rumunia | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Słowacja | 100% | pacjent z zaawansowaną chorobą Parkinsona | brak |
| Słowenia | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Szwajcaria | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Szwecja | 100% | pacjent z zaawansowaną chorobą Parkinsona | brak |
| Węgry | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Wielka Brytania | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |
| Włochy | nie dotyczy | produkt niedostępny | nie dotyczy |

*pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2016 rok (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 3.11.2017 r.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Dacepton jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym tylko w jednym kraju o zbliżonym do Polski PKB – Słowacji. Produkt jest finansowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. We wszystkich krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym kraju nie wprowadzono instrumentu podziału

ryzyka. W dwóch krajach Czechach i Słowacji ceny zbytu netto są niższe niż proponowana przez wnioskodawcę, jednakże w niniejszym wniosku zaproponowano instrument dzielenia ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.08.2017 r., znak PLR. 4600.443.2017.MB (data wpływu do AOTMiT 31.08.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Dacepton (apomorfina), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 fiolek zawierających 20 ml, we wskazaniu „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym (ICD -10 G20)”.

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek stosowany w ramach programu lekowego. Proponowana cena zbytu netto to ████████ PLN za opakowanie. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Lek Dacepton podlegał wcześniej ocenie Agencji w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie (ICD-10 G-20)”. Lek uzyskał warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa Agencji. Jako warunek wskazano obniżenie kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej. Proponowana cena zbytu netto w 2013 r. wynosiła ████████.

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych OUN. Wiąże się z uszkodzeniem układu pozapiramidowego. Charakterystycznymi objawami są: spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu oraz postawy. U chorych występują również omamy wzrokowe lub słuchowe, deficyt uwagi, zaburzenia funkcji poznawczych oraz zaburzenia wegetatywne. U połowy pacjentów z ChP dochodzi do rozwoju otępienia. Choroba Parkinsona dotyka zwykle osób po 50. r.ż. i dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet (3:2). U osób po 70. r.ż. częstość zachorowań na ChP jest dziesięciokrotnie wyższa w porównaniu do populacji ogólnej. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących liczby pacjentów z zaawansowaną postacią ChP w Polsce.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako główny komparator dla leku Dacepton stosowanego w ciągłym wlewie podskórny wymienił optymalne leczenie doustne lekami przeciwparkinsonowymi (OTD), natomiast jako komparator dodatkowy głęboką stymulację mózgu (DBS). Są to terapie refundowane i stosowane obecnie w praktyce klinicznej. Analitycy Agencji uznali OTD jako prawidłowy komparator. Zapisy proponowanego programu lekowego wskazują, iż Dacepton stosowany jest w przypadku występowania przeciwwskazań do DBS, w zawiązku z czym głęboka stymulacja mózgu nie może stanowić komparatora. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi terapią równorzędną z terapią apomorfina jest leczenie dojelitowym systemem Duodopa. Na dzień złożenia wniosku system Duodopa nie był technologią refundowaną. Niemniej w 2013 r. system Duodopa również nie stanowił technologii refundowanej, a został uwzględniony jako komparator we wniosku refundacyjnym i złożonych analizach dotyczących leku Dacepton. Zdaniem analityków Agencji z uwagi na fakt, iż lek Duodopa jest obecnie refundowany powinien on zostać uwzględniony jako technologia alternatywna.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniach obserwacyjnych porównujących skuteczność APO-CSI + OTD vs OTD – EUROPAR 2011 oraz Di Rosa 2003 wykazano IS różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie oceny jakości życia mierzonej w skali PDQ-8, skrócenia czasu trwania stanów off, sprawności ruchowej mierzonej za pomocą skali UPDRS-III oraz UPDRS-IV, nasilenia dyskinez mierzonego za pomocą skali AIMS, zmniejszenia dawki stosowanych leków przeciwparkinsonowych, nasilenia depresji w skali BDI oraz w zakresie nasilenia objawów pozaruchowych w skali NMSS dla domen związanych ze snem, nastrojem/apatią, uwagą, żołądkiem i jelitami, układem moczowym, a także dla wyniku ogółem oraz innych objawów pozaruchowych (ból, zmysłu smaku i powonienia, masy ciała i potliwość). Nie wykazano IS różnic między grupami w zakresie zaburzeń funkcji poznawczych w skali MMSE i BPRS na przestrzeni dwóch lat. W uzupełniającej analizie skuteczności obejmującej chorych z przeciwwskazaniami do DBS nie uzyskano IS różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi na końcu badania vs wartości początkowe w zakresie: funkcji ruchowych w skali UPDRS-III, codziennej aktywności życiowej w skali UPDRS-II powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV, dyskinez, zaawansowania choroby w skali Hoehn&Yahr i niesprawności.

Ograniczeniem AKL jest brak badań RCT, brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników dostępnych badań ze względu na ich heterogeniczność, a także niewielka liczba chorych uczestnicząca w badaniach. Należy również zaznaczyć, że wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatora produktu leczniczego Duodopa, który jest refundowany od maja 2017 r.

W analizie weryfikacyjnej dla leku Dacepton z 2013 r. przeprowadzono porównanie z systemem Duodopa. Na podstawie badania Nyholm 2009 wykazano IS różnicę na korzyść Duodopy w zakresie ograniczenia bradykinezji. W badaniu Elia 2012 wykazano IS różnicę między grupami na korzyść APO-CSI dla wartości końcowych odnoszących się do czasu do najlepszej odpowiedzi motorycznej (wystąpienie stanu on) oraz liczby epizodów stanu on z niedokuczliwymi dyskinezami, natomiast na korzyść Duodopy dla liczby epizodów stanu off.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Di Rosa 2003 wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść wnioskowanej interwencji w zakresie występowania guzków skórnych w miejscu iniekcji. Do najczęściej zgłaszanych w badaniach działań niepożądanych należały: występowanie guzków skórnych, ospałość/senność, zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, halucynacje oraz stan splątania.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-żyteczności (CUA) dla porównania terapii APO stosowanej razem z OTD i terapii OTD. W modelu CUA uwzględniono koszty różniące dwie interwencje, tj. koszty leków i podania leków, koszty domperidonu, ustalenia dawki progowej apomorfiny, monitorowania chorych, leczenia działań niepożądanych oraz koszty ogólne choroby Parkinsona związane ze stanem zdrowia chorych.

Ze względu na niewielkie różnice, w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego. Oszacowany ICUR wyniósł 142 342 PLN/QALY z RSS oraz 165 420 PLN/QALY w wariancie nieuwzględniającym zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka. Przy tej wartości ICUR cena progowa oszacowana przez wnioskodawcę przy uwzględnieniu progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji aktualnego na dzień złożenia wniosku (130 002 PLN/QALY) wyniosła [redacted] z RSS oraz 625,54 PLN bez RSS. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, uwzględniające zmianę progu efektywności kosztowej na 134 514 PLN, spowodowaną opublikowaniem obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015. Oszacowane ceny progowe wyniosły odpowiednio [redacted] i 650,20 PLN.

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Wg obliczeń wnioskodawcy cena zbytu produktu leczniczego Dacepton, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi z perspektywy NFZ [redacted] z RSS oraz 325,95 PLN bez RSS. Analitycy Agencji wykonali dodatkowe obliczenia, w ramach których nie uwzględnili efektów zdrowotnych, a jedynie dane kosztowe dotyczące zużycia opakowań leku Dacepton w ramieniu APO i zużycia lewodopy wyrażonego w miligramach substancji czynnej w ramieniu OTD. Oszacowana w ten sposób urzędowa cena zbytu z uwzględnieniem RSS wynosi [redacted] oraz 16,47 PLN bez RSS.

Należy zwrócić uwagę na ograniczenia związane z zaproponowanym przez wnioskodawcę modelem. Przede wszystkim skuteczność porównywanych interwencji, z powodu braku innych dowodów, została przyjęta na podstawie nierandomizowanych badań klinicznych, co sprawiło, że w celu minimalizacji wpływu nierównomiernego rozkładu początkowego pacjentów w ramionach modelu na wyniki, zastosowano korektę różnicy uzyskanego QALY. Mimo, że program lekowy zakłada jako jedno z kryteriów kwalifikacji, że pacjent powinien znajdować się w stanie $HY \geq III$, w modelu uwzględniono wszystkie stany wg skali HY (I – V), co zdaniem analityków Agencji generuje różnicę w inkrementalnym wyniku QALY względem analizy dla leku Dacepton z 2013 r., w której inkrementalny efekt zdrowotny był zdecydowanie niższy niż obecnie.

W 2013 r. wnioskodawca dokonał również porównania z technologią Duodopa, jako dodatkowym komparatorem. APO okazała się tańsza i mniej skuteczna niż Duodopa. Współczynnik ICUR oszacowano na 596 450 PLN/QALY z RSS, przy inkrementalnym QALY równym [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją wnioskowanego leku. Wzrost ten wyniesie 4,8 mln PLN w I roku

refundacji oraz 9,3 mln PLN w II roku bez RSS. Przy uwzględnieniu RSS wzrost kosztów wyniesie [redacted] PLN i [redacted] PLN odpowiednio w I i II roku refundacji. Wyniki analizy dla wariantów skrajnych, zakładających minimalną i maksymalną liczbę pacjentów leczonych APO oraz wyniki pozostałych wariantów analizy wrażliwości nie wpływają na wnioskowanie. W wariantcie minimalnym, uwzględniającym najmniejszą prognozowaną liczbę pacjentów leczonych APO CSI, koszty inkrementalne w scenariuszu bez RSS wyniosły 3,2 mln PLN i 6,2 mln PLN w dwóch pierwszych latach refundacji, natomiast z RSS odpowiednio [redacted] PLN i [redacted] PLN (zmniejszenie kosztów inkrementalnych o ok. 33% względem wariantu podstawowego). Natomiast w wariantcie maksymalnym, uwzględniającym największą prognozowaną liczbę pacjentów leczonych APO CSI, koszty inkrementalne wyniosły 6,4 mln PLN i 12,4 mln PLN w dwóch pierwszych latach refundacji bez RSS oraz [redacted] PLN i [redacted] PLN z RSS (zwiększenie kosztów inkrementalnych o ok. 33% względem wariantu podstawowego). Spośród testowanych w analizie wrażliwości wartości największy wpływ na zmianę wyników (oprócz prognozowanej liczebności populacji, która będzie otrzymywała APO CSI) miało założenie o średniej dawce apomorfiny stosowanej w ciągłym wlewie podskórnym.

Analitycy Agencji uznają oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji, która będzie stosowała APO CSI podczas dwóch pierwszych lat refundacji za zbliżone do wartości rzeczywistych, mimo ograniczeń związanych z ich oszacowaniem. Jednakże warto zaznaczyć, że zdaniem analityków Agencji przedstawiona przez wnioskodawcę wielkość populacji docelowej wskazanej we wniosku wydaje się zaniżona. Z danych zebranych przez Agencję wynika, że pacjentów kwalifikujących się do programu może być ok. 600-700. Tym samym można zakładać, że w 3. i kolejnych latach refundacji APO liczba pacjentów leczonych w programie będzie wzrastać.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencja otrzymała uwagi do zapisów programu lekowego od 3 ekspertów klinicznych. Uwagi dotyczyły kryteriów kwalifikacji. Prof. Dariusz Kozirowski wskazał, iż lek mógłby być stosowany u pacjentów o niższym stopniu zaawansowania choroby w skali HY niż zakłada program. Kontrowersyjnym zapisem według profesora jest również kwalifikacja do programu pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu. Dr hab. Maria Ejman zaproponowała natomiast rozważenie zmiany badania OB przeprowadzanego w ramach monitorowania leczenia na badanie CRP. Prof. Lasek-Bal zaproponowała dodatkowo rozważenie włączenia konieczności konsultacji neuropsychologicznej przeprowadzanej raz w roku i wymogu oceny skóry w miejscu podawania leku.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji (2 rekomendacje HAS i 3 rekomendacje PBAC). W rekomendacji HAS wskazano na dobry stosunek korzyści do ryzyka stosowania apomorfiny.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|---|
| AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W AKL nie uwzględniono faktu, że część leków stosowanych w ramach OTD znajduje się na liście leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przysługujących świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), co wpływa na sposób i poziom ich finansowania. | TAK | - |
| Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Populacja w badaniu Di Rosa 2003 nie spełnia wszystkich kryteriów dla populacji zdefiniowanych w ramach kryteriów włączenia i wykluczenia do przeglądu badań pierwotnych. W publikacjach wskazanych przez wnioskodawcę nie ma informacji, aby fluktuacje ruchowe pacjentów włączonych do badania nie były odpowiednio kontrolowani za pomocą doustnych leków przeciwparkinsonowskich. Co więcej w badaniu Di Rosa 2003 populacja pacjentów obejmowała osoby poniżej 65 r.ż., czyli populację, która może zostać zakwalifikowana do głębokiej stymulacji mózgu. Tymczasem zgodnie z projektem programu lekowego populacja kwalifikująca się do terapii apomorfina obejmuje pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ww. zabiegu. | NIE | Wnioskodawca wskazał, że wiek nie jest jedynym kryterium wykonania DBS, a w badaniu Di Rosa 2003 zgodnie z charakterystyką początkową pacjentów w skali Becka, u części chorych występowała depresja o umiarkowanym nasileniu, która stanowi przeciwwskazanie do DBS. Ponadto wg wnioskodawcy nie można stwierdzić, że występowanie przeciwwskazań do DBS jest czynnikiem prognostycznym skuteczności APO. |
| Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). Dokument elektroniczny dołączony do analizy ekonomicznej zawiera wartości różne względem wersji papierowej analizy (uwaga dotyczy tabeli 18 oraz 20). | TAK | - |
| Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych wyników skuteczności wnioskowanej interwencji, co stanowi pominięcie istotnych parametrów modelu. | NIE | Wnioskodawca wskazał, że ze względu na brak parametrów określających zmienność wyników skuteczności klinicznej APO (zmiana względem wyniku początkowego) w badaniach, nie było możliwe testowanie tego parametru w ramach PSA. Miary rozrzutu dostępne były jedynie dla wartości początkowych oraz dla wartości uzyskanych po odpowiednim okresie obserwacji, a ich wykorzystanie w analizie wrażliwości uznano za niezasadne z uwagi na generowanie wyników niespójnych z raportowaną skutecznością kliniczną APO. |
| Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§ 5. ust. 2 pkt 1) oraz analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej | TAK | - |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|------------------------|
| <p>technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6. ust. 1 pkt 5). W oszacowaniu kosztów po stronie wnioskowanej interwencji nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do programu lekowego, natomiast w ramach kosztów związanych z monitorowaniem terapii pominięto koszt dwóch wizyt u lekarza neurologa służących kontroli stanu pacjenta w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia. Koszt odpowiedniej liczby wizyt kontrolnych, zgodnej z zapisami programu lekowego został jedynie uwzględniony w ramach analizy wrażliwości BIA. Uzasadnienie pominięcia tych kosztów w analizie podstawowej przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające. Ponadto nie uwzględniono, że część populacji docelowej otrzymuje leki z grupy OTD bezpłatnie, zgodnie z zapisami art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, co generuje dodatkowe koszty płatnika publicznego.</p> | | |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna:

- populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej we wniosku – wyniki badań odnoszą się do szerszej populacji; ze względu na kryterium włączenia do programu lekowego: HY>3, co nie stanowi kryterium włączenia do badań;
- nie dołączono skal i kwestionariuszy wykorzystywanych w analizie – nie dołączono skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych w badaniach (np. AIMS)

Analiza ekonomiczna:

- w ramach uzasadnienia ceny, wnioskodawca nie przedstawił informacji o cenach i porozumieniach cenowych w innych krajach, jednak informacje te zawarto we wniosku refundacyjnym;
- uwzględnione w modelu zużycie zasobów generujące koszty ogólne choroby Parkinsona przyjęto na podstawie danych zagranicznych, nie dostosowując ich do polskiej praktyki;
- w ramach analizy wrażliwości nie przetestowano założeń dotyczących długości horyzontu czasowego.

Analiza wpływu na budżet:

- w analizie nie przedstawiono zalet i wad wykorzystanych źródeł danych tj. nie przedstawiono ograniczeń wynikających z wykorzystania opinii ekspertów do szacowania liczby pacjentów, którzy będą leczeni apomorfina w programie lekowym oraz nie przedstawiono innych sposobów szacowania liczebności tej populacji.
- analiza nie zawiera precyzyjnego opisu sposobu szacowania kosztów tj. nie opisano w sposób dokładny przypisania kosztów do świadczeń, które będą wykonywane w ramach kwalifikacji do programu lekowego;
- w ocenie całkowitej inkrementalnej zmiany nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii nie wyodrębniono kosztów związanych z kwalifikacją pacjentów do programu lekowego oraz monitorowania postępów leczenia oraz nie wyodrębniono zmniejszenia kosztów związanych ze zmniejszeniem stosowania doustnej lewodopy;
- nie opisano zużycia zasobów w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy;
- dokument AWB nie zawiera dyskusji uzyskanych wyników.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Alegret 2004 Alegret M., Valldeoriola F., Marti M. i in., Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease, *Movement Disorders* 2004, 19 (12): 1463-1469
- Antonini 2007 Antonini A., Continuous dopaminergic stimulation--from theory to clinical practice, *Parkinsonism and Related Disorders* 2007, 13: 24-28
- Antonini 2010 Antonini A., Isaias I. U., Rodolfi G. i in., A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation, *Journal of Neurology* 2010, 258 (4): 579-585
- Barbosa 2016 Barbosa P., Lees A. J., Magee C. i in., A retrospective evaluation of the frequency of impulsive compulsive behaviours in Parkinson's disease patients treated with continuous waking day apomorphine pumps, *Movement Disorders Clinical Practice* 10.1002/mdc3.12416. (In press)
- Borgemeester 2016 Borgemeester R. W. K., Drent M., van Laar T., Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients, *Parkinsonism and Related Disorders* 2016, 23: 17-22
- Clarke 2009 Clarke C. E., Worth P., Grosset D., Stewart D., Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease, *Parkinsonism and Related Disorders* 2009, 15: 728-741
- Deleu 2004 Deleu D.; Hanssens Y.; Northway M. G., Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease, *Drugs Aging* 2004, 21 (11): 687-709
- De Gaspari 2006 De Gaspari D., Siri C., Landi A. i in., Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2006, 77: 450-453
- Di Rosa 2003 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
- Drapier 2012 Drapier S., Gillioz A. S., Leray E. i in., Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications, *Parkinsonism and Related Disorders* 2012, 18: 40-44
- Drapier 2016 Drapier S., Eusebio A., Degos B. i in., Quality of life in Parkinson's disease improved by apomorphine pump: the OPTIPUMP cohort study, *Journal of Neurology* 2016, 263 (6): 1111-1119
- Elia 2012 Elia A. E., Dollenz C., Soliveri P., Albanese A., Motor features and response to oral levodopa in patients with Parkinson's disease under continuous dopaminergic infusion or deep brain stimulation, *European Journal of Neurology* 2012, 19: 76-83
- Fox 2015 Fox S. H., Katzenschlager R., Lim S.-Y. i in., Update on treatments for motor symptom of PD, 2015, http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/EBM-Papers/UPDATEFORWEBSITE/MOTORTREATMENTFORPD_TEXT_9FEB2015_FINALTEXT.pdf (data dostępu 08.11.2017 r.)
- Frankel 1990 Frankel J. P., Lees A. J., Kempster P. A., Stern G. M., Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1990, 53: 96-101
- Garcia-Ruiz 2008 Garcia-Ruiz P. J., Ignacio Á. S., Pensado B. A. i in., Efficacy of Long-Term Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Advanced Parkinson's Disease with Motor Fluctuations: A Multicenter Study, *Movement Disorders* 2008, 28 (8): 1130-1136
- Goetz 2005 Goetz C. G., Poewe W., Rascol O., Sampaio C., Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004, *Movement Disorders* 2005, 20 (5): 523-539
- Hughes 1993 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
- Kimber 2017 Kimber T. E., Fang J., Huddy L. J. i in., Longterm adherence to apomorphine infusion in patients with Parkinson's disease: a 10 year observational study, *Journal of Internal Medicine* 2017 (E-Pub Ahead of Print)
- Manson 2002 100. 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

Martinez-Martin 2011 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

Martinez-Martin 2014 Martinez-Martin P., Reddy P., Katzenschlager R. i in., *EuroInf: A Multicenter Comparative Observational Study of Apomorphine and Levodopa Infusion in Parkinson's Disease*, *Movement Disorders* 2014 (E-Pub Ahead of Print)

MDS 2002 The International Parkinson and Movement Disorder Society, Evidence Based Medicine Publications, <http://www.movementdisorders.org/MDS/Resources/Publications-Reviews/EBM-Reviews1.htm> (data dostępu 08.11.2017 r.)

Morgante 2004 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, 9: 291-296

NCC-CC 2006 The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, Parkinson's disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care, London: Royal College of Physicians, 2006

Nyholm 2009 Nyholm D., Constantinescu R., Holmberg B. i in., Comparison of apomorphine and levodopa infusions in four patients with Parkinson's disease with symptom fluctuations, *Acta Neurologica Scandinavica* 2009, 119 (5): 345-348

Pietz 1998 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

Pilleri 2015 Pilleri M. Antonini A., Therapeutic strategies to prevent and manage dyskinesias in Parkinson's disease, *Expert Opinion on Drug Safety* 2014 (E-Pub Ahead of Print)

Pinter 1998 Pinter M. M., Helscher R. J., Mundspurger N., Binder H., Transient increase of pancreatic enzymes evoked by apomorphine in Parkinson's disease, *Journal of Neural Transmission* 1998, 105:1237-1244

Stocchi 2001 Stocchi F., Vacca L., De Pandis M. F. i in., Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results, *Neurological Sciences* 2001, 22: 93-94

Timpka 2016 Timpka J., Hendriksen T., Odin P., Non-oral Continuous Drug Delivery Techniques in Parkinson's Disease: For Whom, When, and How?, *Movement Disorders* 2016, 3 (3): 221-229

Tyne 2004 Tyne H. L., Parsons J., Sinnott A. i in., A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease, *Journal of Neurology* 2004, 251: 1370-1374

Volkman 2013 Volkman J., Albanese A., Antonini A. i in., Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review, *Journal of Neurology* 2013, 260: 2701-2714

Xie 2014 Xie C.-I., Wang W.-W., Zhang S.-F. i in., Continuous dopaminergic stimulation (CDS)-based treatment in Parkinson's disease patients with motor complications: A systematic review and meta-analysis, *Scientific Reports* 2014, 4 (6027): 1-9

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAFP 2013 Ohn D. Gazewood, Md, Msph, Roxanne Richards, Md, Karl Clebak, Md; *Parkinson Disease: An Update*; *Am Fam Physician*. 2013;87(4):267-273

EFNS/MDS-ES 2013 Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schüpbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease., *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331

HAS 2017 Haute Autorité de Santé. APOKINON_11012017_AVIS_CT15624. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2740751/fr/apokinon [dostęp: 03.11.2017]

HAS 2016 Haute Autorité de Santé. DOPACEPTIN_16032016_AVIS_CT14750. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2623471/fr/dopaceptin [dostęp: 03.11.2017]

NICE 2017 National Institute for Health and Care Excellence, Parkinson's disease with motor fluctuations: safinamide, Terms used in this evidence summary, 2017, <https://www.nice.org.uk/advice/es6/chapter/terms-used-in-this-evidence-summary>

PBAC 2016 (Apomine) Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Apomorphine: Injection containing apomorphine (as hydrochloride) 100 mg in 20 mL; Apomine. <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/apomorphine%20hydrochloride-psd-november-2016> [dostęp: 03.11.2017]

| | |
|---------------------------|--|
| PBAC 2016 (Movapo PFS) | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Apomorphine: 50 mg/10 mL solution for subcutaneous infusion, 5 × 10 mL syringe, MOVAPO® PFS. http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/apomorphine-psd-july-2016 [dostęp: 03.11.2017] |
| PBAC 2014 | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Apomorphine; Injection, 10 mg in 1 mL, Apomine. http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/apomorphine-psd-11-2014 [dostęp: 03.11.2017] |
| PSC 2012 | Parkinson Society Canada; Canadian Guidelines on Parkinson's Disease; The journal Canadian Journal of Neurological Sciences; Volume 39 Number 4 (Supplement 4) July 2012 |
| PTChP 2014 | Bogucki A., Sławek A. Boczarska-Jedynak M. Gajos A., Opala G., Rudzińska M. Szczudlik A., Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona I Innych Zaburzeń Ruchowych, Polski Przegląd Neurologiczny 2014;10(1):15-22 |
| SIGN 2010 | Scottish Intercollegiate Guidelines Network; Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease; 113 A national clinical guideline. |
| SNS 2014 | Working Group of the Therapy Commission of the Swiss Neurological Society, 2014 recommendations for the treatment of Parkinson's disease, Swiss Archives of neurology and Psychiatry 2014; 165(5):147-51 |

Pozostałe publikacje

| | |
|-------------------------|---|
| Wnioski naukowe CMDh | European Medicines Agency. CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included). 20 czerwca 2016 r. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2016/10/WC500214462.pdf [dostęp 03.11.2017 r.] |
| OT.4351.42.2016 | Wniosek o objęcie refundacją leku Duodopa (levodopum + carbidopum) we wskazaniu: „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G20)”. Analiza weryfikacyjna, 3 marca 2017 r. |
| AOTM-RK-4351-7 | Wniosek o objęcie refundacją leku: Dacepton (apomorphini hydrochloridum) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie”. Analiza weryfikacyjna. Sierpień 2013 r. |
| AOTM-OT-4351-5/2012 | Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona”. Analiza weryfikacyjna, 30 sierpnia 2012 r. |
| AOTM-OT-4350-38/2014 | Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku APO-go PFS (apomorfina, roztwór do infuzji) we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona. 4 grudnia 2014 r. |
| Davey 2001 | 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 |
| Findley 2011 | Findley LJ, Wood E, Lowin J, Roeder C, Bergman A, Schiffers M. The economic burden of advanced Parkinson's disease: an analysis of a UK patient dataset. J Med Econ 2011, 14(1):130–139 |
| Lowin 2011 | 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 |
| Palmer 2000 | Palmer CS, Schmier JK, Snyder E, Scott B. Patient preferences and utilities for «off-time» outcomes in the treatment of Parkinson's disease. Qual Life Res 2000, 9(7):819–827 |
| Shulman 2010 | 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 |
| Walter 2014 | 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 |

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza kliniczna dla leku dla leku 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, [redacted], Warszawa, 2017, wersja 1.1
- Załącznik 2. Analiza problemu decyzyjnego dla leku 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, [redacted], Warszawa, 2017, wersja 1.2
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku dla leku 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, [redacted], Warszawa, 2017, wersja 1.2
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku dla leku 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, [redacted], Warszawa, 2017, wersja 1.2
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku 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 [redacted], Warszawa, 2017, wersja 1.2

Siła zaleceń

Siła zaleceń wg NICE 2017

Stopień rekomendacji: **A** – co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT, sklasyfikowane 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub pula dowodów naukowych z przewagą badań sklasyfikowanych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub dowody naukowe zaczerpnięte z raportu *NICE technology appraisal*. **B** – Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ lub 1+. **C** – Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2++. **D** – Dowody naukowe z poziomu 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2+. **D(GPP)** – Dobra praktyka, rekomendowana na podstawie doświadczenia klinicznego zespołu opracowującego wytyczne. Poziom dowodów naukowych: **1++** Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badanie typu RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych. **1+** Poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych. **1** - Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badanie typu RCT obciążone wysokim ryzykiem błędów systematycznych. [Nie stosowane jako podstawa rekomendacji przez NCCC] **2++** Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone bardzo niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających i błędów systematycznych, przy wysokim prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa. **2+** Poprawnie przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających lub błędów systematycznych, przy umiarkowanym prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa. **2** - Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone wysokim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających, przy istotnym ryzyku, że badana zależność nie jest przyczynowo-skutkowa. [Nie stosowane jako podstawa rekomendacji przez NCCC]. **3** Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków). **4** opinia eksperta, formalny konsensus.

Siła zaleceń wg EFNS 2013

Siła rekomendacji: **A** – rekomendacja dotycząca metody leczenia ocenionej jako skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej przekonującego badania klasy I lub co najmniej dwóch, spójnych, przekonujących badań klasy II. **B** – rekomendacja dotycząca metody leczenia ocenionej jako prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej jednego badania klasy II lub jednoznacznie przekonujących dowodów naukowych klasy III. **C** – rekomendacja dotycząca metody leczenia ocenionej jako możliwie skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej dwóch przekonujących badań klasy III. **GPP** – rekomendacja dotycząca metody leczenia, na podstawie osiągniętego

konsensusu panelu ekspertów, w przypadku dostępnych jedynie badań klasy IV. Klasa dowodów naukowych: I – prospektywne badania z grupą kontrolną i randomizacją (RCT), o właściwej mocy statystycznej, z zaślepioną oceną wyników, przeprowadzone w reprezentatywnej próbie pacjentów lub przegląd systematyczny o właściwej mocy statystycznej w/w badań. Badania muszą spełniać następujące kryteria: a. ukrycie kodu randomizacji, b. precyzyjnie zdefiniowany/e pierwszorzędowy/e punkt/y końcowy/e, c. precyzyjne zdefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia, d. właściwe podejście w analizie, uwzględniające utratę pacjentów z badania i przypadki zmiany leczenia, przy liczbie takich przypadków nieprzekraczającej poziomu minimalnego ryzyka błędów systematycznych, e. przedstawienie we właściwym zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów, przy zdecydowanej równowadze charakterystyki wyjściowej pomiędzy porównywanymi grupami lub właściwa statystyczna korekta wyjściowych różnic. II – prospektywne badania kohortowe z dopasowaniem grup, przeprowadzone w reprezentatywnej próbie, z zaślepioną oceną wyników, spełniające w/w kryteria a-e lub RCT przeprowadzone w reprezentatywnej próbie, niespełniające jednego z kryteriów a-e. III – Wszystkie inne badania z grupą kontrolną (w tym porównujące leczenie do prawidłowo zdefiniowanej, historycznej grupy pacjentów, w których obserwowano naturalny przebieg choroby lub pacjentów stanowiących kontrolę dla siebie), przeprowadzone w reprezentatywnych próbach, w których ocena wyników jest niezależna od stosowanego leczenia. IV – dane z badań niekontrolowanych, serii przypadków, opisów przypadków lub opinia eksperta.

Siła zaleceń wg SIGN 2010

Stopień rekomendacji: A - Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT sklasyfikowane na poziomie 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub pula dowodów naukowych, z przewagą badań sklasyfikowanych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników. **B** - Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ lub 1+. **C** - Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2++. **D** - Dowody naukowe z poziomu 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2+. **GPP** - Dobra praktyka, rekomendowana na podstawie doświadczenia klinicznego zespołu opracowującego wytyczne. Poziom dowodów naukowych: 1++ Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badanie typu RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych. **1+** Poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych. **1** - Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badanie typu RCT obciążone wysokim ryzykiem błędów systematycznych. **2++** Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone bardzo niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających i błędów systematycznych, przy wysokim prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa. **2 +** Poprawnie przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających lub błędów systematycznych, przy umiarkowanym prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa. **2** - Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone wysokim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających, przy istotnym ryzyku, że badana zależność nie jest przyczynowo-skutkowa. **3** Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków. **4** opinia eksperta.