



Rekomendacja nr 84/2017

z dnia 14 grudnia 2017r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:
Dacepton (apomorphini hydrochloridum hemihydricum), roztwór
do infuzji, 5 mg/ml, 5 fiolek zawierających 20 ml, w ramach
programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona
za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym
(ICD -10 G20)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dacepton (apomorphini hydrochloridum hemihydricum), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 fiolek zawierających 20 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym (ICD -10 G20)” pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Dacepton we wnioskowanym wskazaniu z uwagi na spodziewane korzyści kliniczne we wskazanej grupie chorych.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystyczne różnice na korzyść apomorfiny względem OTD w zakresie poprawy jakości życia, sprawności ruchowej czy też skrócenia czasu trwania stanów off. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia przeprowadzonej analizy, obejmujące między innymi charakter dostępnych dowodów naukowych - dwóch badań obserwacyjnych, w których badana populacja była nie w pełni zgodna z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Ponadto, w badaniach jako terapię alternatywną stosowano optymalne leczenie doustne lekami przeciwparkinsonowymi (OTD), jednak nie wskazano szczegółowo jakie substancje i w jakich dawkach były podawane, co utrudnia porównanie efektywności obu terapii.

Analiza ekonomiczna wskazała na brak efektywności kosztowej stosowania apomorfiny względem OTD, pomimo zastosowanego instrumentu podziału ryzyka. Należy także wskazać, że model ekonomiczny zawiera wiele niepewności związanych m.in.: ze sposobem implementacji danych z badań klinicznych.

Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego wskazuje na wzrost wydatków w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Ograniczeniem analizy jest jednak niepewność



związana z liczebnością populacji docelowej. Konieczne jest w tym przypadku podjęcie działań (w ramach instrumentu dzielenia ryzyka), które zabezpieczą budżet płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem populacji stosującej omawianą terapię.

Proponowany instrument podziału ryzyka nie pozwala na zapewnienie efektywności kosztowej wnioskowanej terapii ani nie zabezpiecza budżetu płatnika przed niekontrolowanym wzrostem wydatków z tytułu objęcia refundacją leku Dacepton. Dlatego też w ocenie Prezesa instrument ten powinien być pogłębiony i w większym stopniu niwelować ryzyko płatnika we wskazanych powyżej zakresach.

Należy również mieć na uwadze, że aktualnie w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona dostępny i refundowany jest system Duodopa, który zgodnie z wytycznymi może być alternatywą dla apomorfiny. Ponadto w opiniach ekspertów do programu lekowego powinni być włączani również pacjenci w stopniu 2 zaawansowania choroby, ze względu na ciężkie dyskinezy i fluktuacje. Wobec powyższego Prezes sugeruje rozważenie stosowania obydwu terapii w ramach jednego ujednoczonego programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Dacepton (apomorphini hydrochloridum hemihydricum), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 fiolek zawierających 20 ml, kod EAN: 5909991247904, z proponowaną ceną zbytu netto: PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym (ICD -10 G20)”. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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 prążkowie. 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 vegetatywne. U połowy pacjentów z ChP dochodzi do rozwoju otępienia.

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 w chwili ujawnienia się choroby, współistniejące choroby, sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe (będące pierwszymi objawami) i gorsza odpowiedź kliniczna na lewodopę.

Częstość występowania choroby Parkinsona szacuje się na 120/100 000 osób, z kolei zapadalność roczna wynosi 5-24/100 000 osób. 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.

W ocenie ciężkości choroby wykorzystuje się skalę 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 w trakcie terapii lewodopą. Służy jednak wstępnej ocenie, gdyż ocenia jedynie rozległość objawów oraz zaburzenia postawy i chodu.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w leczeniu zaawansowanej postaci ChP z komplikacjami ruchowymi, nieodpowiadającymi na standardowe leczenie możliwe jest zastosowanie m.in.: głębokiej stymulacji mózgu, podskórnego wlewu apomorfiny i dojelitowego wlewu lewodopy z karbidopą.

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 wnioskowanym wskazaniu są:

- amantadyna,
- biperiden,
- leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorami dekarboksylazy,
- agoniści receptorów dopaminowych,
- 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. Refundowany jest również zabieg wszczepienia stymulatora struktur głębokich mózgu (DBS).

W ramach analiz wnioskodawca wskazał jako komparator główny optymalne leczenie doustne lekami przeciwparkinsonowymi (OTD: amantadyna, biperiden, bromokryptyna, L-DOPA stosowana z inhibitorami obwodowej dekarboksylazy, pirybedyl, pramipeksol, roponirol, czy selegilina) oraz głęboką stymulację mózgu (DBS) jako komparator dodatkowy.

Należy wskazać, że DBS nie stanowi odpowiedniego komparatora, gdyż zgodnie z treścią programu lekowego, apomorfina w ciągłym wlewie może być stosowana u pacjentów z przeciwwskazaniami do DBS.

Wnioskodawca nie uwzględnił natomiast w ramach analiz leku Duodopa jako alternatywnej terapii, ze względu na brak refundacji tego produktu w momencie złożenia wniosku, aczkolwiek obecnie jest on refundowany. Należy jednak wskazać na niespójność w doborze komparatorów pomiędzy analizami dla tej samej substancji czynnej na przestrzeni lat. W analizach przedstawionych do oceny Agencji w 2013 r. wraz z wnioskiem refundacyjnym dla leku Dacepton w postaci roztworu do wstrzykiwań/infuzji, system Duodopa został uwzględniony jako komparator, mimo iż nie stanowił wówczas technologii refundowanej. W opinii Agencji produkt ten stanowi technologię alternatywną dla ocenianej i powinien zostać uwzględniony w ramach analiz jako komparator, co znajduje potwierdzenie w rodzajach terapii zalecanych przez wytyczne kliniczne.

Opis wnioskowanego świadczenia

Apomorfina stosowana w ciągłym wlewie podskórnym (APO-CSI) bezpośrednio pobudza receptory dopaminowe; jakkolwiek ma właściwości agonistyczne wobec receptorów D1 i D2 i nie podziela z lewodopą szlaków transportowych ani metabolicznych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Dacepton, wnioskowany lek jest zarejestrowany we wskazaniu: Leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo stosowania doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona.

Wnioskowane wskazanie określone kryteriami włączenia do programu lekowego jest węższe od rejestracyjnego m.in. ze względu na kwalifikowanie pacjentów z przeciwwskazaniami do DBS.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy skuteczności APO-CSI przeprowadzonej w porównaniu z OTD (APO-CSI+OTD vs. OTD) włączono 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną:

- Di Rosa 2003 (opisane w 2 publikacjach: Di Rosa 2003, Morgante 2004). W badaniu brało udział 30 pacjentów (12 w grupie interwencji i 18 w grupie OTD), zaś okres obserwacji wynosił 12 miesięcy w publikacji Di Rosa 2003 24 miesiące w publikacji Morgante 2004. W badaniu wskazano, że w ramach OTD pacjenci przyjmowali L-DOPE, zaś chorzy, którzy odmówili infuzji APO, otrzymywali wcześniej stosowane leki. Badanie w skali NOS otrzymało 3 gwiazdki w kategoriach dobór próby i punkt końcowy i 2 gwiazdki w kategorii porównywalność.
- EUROPAR 2011, w którym udział brało 34 pacjentów (po 17 w obu grupach). Okres obserwacji wynosił 12,5 miesiąca. W badaniu nie wskazano szczegółowych informacji na temat stosowanych terapii w ramach OTD. Badanie w skali NOS otrzymało 3 gwiazdki w kategorii dobór próby i po 2 gwiazdki w kategoriach porównywalność i punkt końcowy.

Dodatkowo do analizy skuteczności włączono m.in. badanie Drapier 2012 (jednoramienne, retrospektywne), w którym przedstawiono wyniki dla grupy pacjentów niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS, liczba analizowanych pacjentów wynosiła 42, zaś okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Badanie w skali NICE oceniono na 7/8 punktów (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno).

W badaniach przy ocenie poszczególnych punktów końcowych wykorzystano skale:

- PDQ-8 - Parkinson's Disease Questionnaire. Składa się z 8 pytań (po jednym pytaniu z każdego z ośmiu obszarów z kwestionariusza PDQ-39). Im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia pacjenta.
- NMSS - Non-Motor Symptom Scale. Skala zawierająca 30 pytań, podzielona na 9 obszarów obejmujących niemotoryczne objawy. Im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia pacjenta.

- UPDRS-III, UPDRS-IV: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Ujednolicona 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. 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. Im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia pacjenta.
- AIMS - Abnormal Involuntary Movement Scale – 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.
- 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.
- MMSE - ang. Mini Mental State Examination: 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.
- PBRIS - ang. 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.

Skuteczność

W badaniach Di Rosa 2003 oraz EUROPAR 2011 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu do OTD dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- poprawę jakości życia (niższy o 32 punkty wynik) w skali PDQ-8 w badaniu EUROPAR 2011 MD(95% CI)=-32,36 (-44,41; -20,31);
- skrócenie czasu trwania stanów off w badaniu Di Rosa 2003 o:
 - 3,5 godziny dla okresu obserwacji 12 mies., MD(95% CI)=-3,50 (-4,39; -2,61),
 - 3,2 godziny dla okresu obserwacji 24 mies., MD(95% CI)=-3,20 (-4,19; -2,21);
- poprawę sprawności ruchowej w badaniu EUROPAR 2011:
 - o ponad 20 pkt. w skali UPDRS-III, MD(95% CI)=-20,88 (-27,74; -14,02),
 - o ponad 5 pkt. w skali UPDRS-IV, MD(95% CI)=-5,54 (-8,61; -2,47);
- zmniejszenie nasilenia dyskinez w skali AIMS w badaniu Di Rosa 2003 o ponad 3 pkt:
 - dla okresu obserwacji 12 mies., MD(95% CI)=-3,80 (-4,44; -3,16),
 - dla okresu obserwacji 24 mies., MD(95% CI)=-3,90 (-4,64; -3,16);
- zmniejszenie dawki stosowania leków przeciwparkinsonowych (mg/d):

- w badaniu Di Rosa 2003 (L-DOPA) dla okresu obserwacji 12 mies., MD(95% CI)=-525,00 (-657,22; -392,78); dla okresu obserwacji 24 mies., MD(95% CI)= -550,00 (-691,17; -408,83),
- w badaniu EUROPAR 2011, MD(95% CI)= -745,42(-941,04; -549,80);
- zmniejszenie nasilenia depresji w badaniu Di Rosa 2003 w skali BDI:
 - o 12 pkt. dla okresu obserwacji 12 mies., MD(95% CI)=-12,00 (-14,75; -9,25),
 - o 13 pkt. dla okresu obserwacji 24 mies., MD(95% CI) =-13,00 (-15,88; -10,12);
- zmniejszenie objawów pozaruchowych w skali NMSS w badaniu EUROPAR 2011 dla poszczególnych punktów końcowych:
 - o 53 pkt. dla wyniku ogółem, MD(95% CI) =-53,35 (-74,02; -32,68);
 - o 11 pkt. dla snu, MD(95% CI) =-11,12 (-15,48; -6,76);
 - o 11 pkt. dla nastroju/apatii, MD(95% CI) =-11,18 (-16,94; -5,42);
 - o 5 pkt dla uwagi, MD(95% CI) =-5,29 (-9,98; -0,60);
 - o 4 pkt w kategorii żołądek i jelita, MD(95% CI) =-4,12 (-6,45; -1,79);
 - o ponad 6 pkt w kategorii układ moczowy, MD(95% CI) =-6,93 (-9,70; -4,16);
 - o 9 pkt w kategorii inne (różne), MD(95% CI) =-9,17 (-14,74; -3,60).

Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy analizowanymi terapiami w badanej populacji odnotowano w zakresie:

- Zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE (pkt);
- Objawów neuropsychiatryczne w skali PBRs (pkt);
- Objawów pozaruchowych w skali NMSS (pkt): układ krążenia, spostrzeganie, aktywność seksualna.

Wyniki badania Drapier 2012 wskazują, że 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% względem stanu początkowego). Jednocześnie, względem stanu początkowego, istotnemu statystycznie wydłużeniu uległ czas trwania stanów on (o 48%). Istotnej statystycznie redukcji uległy też dzienne dawki leków przeciwparkinsonowych. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie 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&Yahra i niesprawności.

Istotne statystycznie wyniki na niekorzyść wnioskowanej interwencji w badaniu Drapier 2012 uzyskano dla zaburzeń sprawności wzrokowo ruchowej – test TMT-A (test łączenia punktów), przy czym jednocześnie u pacjentów zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w wykonywaniu testu Stroopa – kolory.

Dodatkowa analiza skuteczności dla porównania z Duodopą

W analizie klinicznej dla leku Dacepton z 2013r. do analizy skuteczności i bezpieczeństwa APO w porównaniu z DUO zakwalifikowano 2 badania kliniczne:

- Nyholm 2009, stanowiące podgrupę z badania RCT, do którego włączono 4 pacjentów, otrzymujących 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.

- Elia 2012, w którym porównywano skuteczność DUO z APO w infuzji podskórnej (drugim komparatorem była głęboka stymulacja mózgu). Do każdej z grup zakwalifikowano 10 chorych.

Nyholm 2009

Odnotowano wyniki istotne statystycznie na niekorzyść APO w zakresie bradykinezji (wynik w skali UPDRS).

Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano dla punktów końcowych:

- jakość życia w skali PDQ39,
- wynik w skali UPDRS (ogółem),
- nasilenie dyskinez,
- ocena nasilenia stanu off na umiarkowany do ciężkiego,
- satysfakcja z ogólnego funkcjonowania.

Elia 2012

W badaniu stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść APO w zakresie:

- liczby epizodów stanu on z niedokuczliwymi dyskinezami,
- czasu do najlepszej odpowiedzi motorycznej (wystąpienie stanu on);

Wynik istotny statystycznie na niekorzyść APO odnotowano dla punktu końcowego: liczba epizodów stanu off.

Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano dla punktów końcowych:

- nasilenie dyskinez (wynik w skali AIMS),
- liczba epizodów stanu on bez dyskinez,
- liczba epizodów stanu on z dokuczliwymi dyskinezami,
- ocena sprawności manualnej - uderzenia ręką.

Bezpieczeństwo

Podczas trwania badania Di Rosa 2003 doszło do 1 zgonu w ramieniu interwencji z powodu powikłań po operacji stawu biodrowego. Ponadto, w badaniu odnotowano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo występowania guzków skórnych w miejscu iniekcji (OR(95% CI)=27,13(1,33; 554,23) dla okresu obserwacji 12 miesięcy, OR(95% CI)=735,00(13,54; 39 885,41)) dla okresu obserwacji 24 mies.

Zgodnie z ChPL Dacepton bardzo często odnotowuje się 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.

Odnaleziono komunikaty na stronach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i Europejskiej Agencji Leków (EMA), które dotyczyły zdarzeń niepożądanych związanych z terapią wnioskowaną technologią:

- 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 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 apomorfiną. Opisano również 15 przypadków pobudzenia, w tym w 8 przypadkach pobudzenie zostało uznane za związane z apomorfiną (wnioski naukowe CMDh).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- nie odnaleziono badań randomizowanych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo apomorfiny w postaci ciągłych infuzji podskórnych, w związku z czym analiza kliniczna opiera się na badaniach obserwacyjnych, które obejmowały niewielką liczbę pacjentów. Ponadto należy wskazać, że 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.
- w badaniach porównujących APO-CSI + OTD względem OTD autorzy badań 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.
- nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników badań Di Rosa 2003 i EUROPAR 2011 ze względu na ich znaczną heterogeniczność.
- nie są znane stężenia leków zawierających apomorfina podawanych pacjentom w analizowanych badaniach. Ogranicza to możliwość oceny ryzyka związanego z podawaniem leku we wnioskowanym stężeniu 5mg/ml.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące aspekty:

- populacja włączana do badań klinicznych może nie odpowiadać populacji wnioskowanej:
 - 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. Ponadto kryterium kwalifikacji do leczenia APO-CSI stanowią przeciwwskazania do DBS, którym jest m.in. wiek > 65 lat,
 - kryteria włączenia pacjentów do badań Di Rosa 2003 i EUROPAR 2011 nie uwzględniały przeciwwskazań do zabiegu DBS, który stanowi kryterium udziału w programie lekowym.
- przed rozpoczęciem badania pacjenci w grupie kontrolnej w badaniu EUROPAR 2011 uzyskali istotnie statystycznie niższe wartości dla UPDRS III, NMSS-Total oraz PDQ-8, co może

świadczą 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 skali Hoehn and Yahr, które nie jest zgodne ze wskazaniem do programu lekowego.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej APO przeprowadzono względem OTD, przy użyciu analizy kosztów-użyteczności w dożywotnym (20 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent +NFZ). W analizie uwzględniono koszty: leków, podania leków, domperidonu, ustalenia dawki progowej apomorfiny, monitorowania chorych, leczenia działań niepożądanych, ogólne choroby Parkinsona związane ze stanem zdrowia chorych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie APO w miejsce OTD jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla porównania APO vs OTD wyniósł z perspektywy płatnika publicznego

- 142 342 PLN/QALY w wariancie z RSS oraz
- 165 420 PLN/QALY w wariancie bez RSS.

Oszacowania z perspektywy wspólnej są zbliżone do oszacowań z perspektywy płatnika publicznego.

Wartości ICUR wskazane w analizie znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

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 progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDAKT] PLN z perspektywy płatnika publicznego z RSS oraz 625,54 PLN bez RSS. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Cena zbytu netto oszacowana względem aktualnego progu opłacalności wynosi [REDAKT] PLN z RSS oraz 650,20 PLN bez RSS.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że do największego wzrostu wartości ICUR przy przyjęciu scenariusza z RSS dochodzi w przypadku przyjęcia alternatywnych wartości użyteczności (wartości z publikacji Walter 2014 i Palmer 2000) – 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%.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że prawdopodobieństwo, że terapia APO jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płaćenia 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 ok. [REDAKT] PLN w wariancie z RSS i ok. [REDAKT] PLN 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 i wyższych kosztów niż w przypadku OTD. Prawdopodobieństwo to wynosi ok. 6%.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej mają wpływ następujące aspekty:

- Oparcie analizy ekonomicznej na badaniach, których okres obserwacji jest krótszy niż horyzont czasowy modelu ekonomicznego może ograniczać wnioskowanie na temat efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej. Ponadto 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.
- W ramach analizy nie uwzględniono porównania z systemem Duodopa, który w opinii Agencji stanowi komparator dla omawianej technologii medycznej. W ramach uwag do analizy weryfikacyjnej wnioskodawca przedstawił oszacowanie ICUR dla tego porównania, który wynosi 1 729 897 PLN/QALY.
- Jednym z podstawowych ograniczeń analizy jest połączenie w modelu wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskanych z różnych badań, niemniej jednak przy braku innych danych, takie podejście jest uzasadnione i akceptowalne. Należy jednak podkreślić, że wykorzystane zestawy użyteczności nie zostały opracowane w warunkach polskich.
- Wątpliwości budzi implementacja danych do modelu. W omawianych analizach uwzględniono wszystkie stany wg skali HY, natomiast w analizie dla leku Dacepton z 2013 ograniczono się jedynie do stanów III–V, wykorzystując dane dotyczące skuteczności APO z tych samych badań, co w obecnym modelu.

- Budowa modelu wskazuje, że dane dot. skuteczności porównywalnych interwencji pojawiają się w modelu wcześniej i utrzymują dłużej, niż wynika to z badań włączonych do analizy klinicznej, przy czym koszty nie są naliczane równoległe z implementacją efektów zdrowotnych. Nie jasne jest także założenie podejścia, zgodnie z którym skuteczność terapii utrzymuje się przez 4 kolejne cykle.
- Struktura wiekowa pacjentów z chorobą Parkinsona została przyjęta na podstawie statystyk dotyczących JGP A03 – Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego. Należy jednak wskazać, że oszacowania te mogą być obarczone 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. Zgodnie ze statystykami JGP odsetek osób z rozpoznaniem Parkinsona jest 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. Należy przy tym wskazać, że wszystkie leki doustne zawierające lewodopę znajdują się na liście 75+, wobec czego powyższe założenie wpływa na nieoszacowanie wydatków po stronie płatnika.
- 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. 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.
- 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, które obejmują tych samych pacjentów. 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.
- 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 analizy klinicznej, 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.
- Koszty kwalifikacji do programu uwzględnione w analizie ekonomicznej mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów. W modelu nie uwzględniono m.in. kosztu oceny funkcji poznawczych realizowanej przez psychologa. Ponadto w ramach monitorowania

leczenia przyjęto, że badania laboratoryjne wykonywane są dwa razy w roku, a nie raz jak wynika z zapisów programu. Również w zakresie leczenia działań niepożądanych koszty w rzeczywistości mogą być niższe. W badaniu Di Rosa 2003, na podstawie którego zaimplementowane dane dot. działań niepożądanych, podano, że złagodzenie objawów przyniosło m.in. rozcieńczenie roztworu apomorfiny do 5 mg/ml, czyli do stężenia wnioskowanego produktu.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

Oszacowana urzędowa cena zbytu wynosi ██████████ z RSS oraz 16,47 PLN w przypadku pominięcia mechanizmu RSS.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie APO po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi ████████ i ████████ osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne takie jak: koszty leków, koszt podania apomorfiny, koszt premedykacji w terapii apomorfina, koszt hospitalizacji, koszt leczenia działań niepożądanych w terapii apomorfina oraz koszt kwalifikacji do programu i monitorowania stanu zdrowia chorego podczas terapii apomorfina.

Wprowadzenie do refundacji apomorfiny w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego. Wzrost ten wyniesie 4,82 mln oraz 9,28 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji, w przypadku nieuwzględnienia RSS. Przy zastosowaniu zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka, wzrost ten wyniesie ██████████ PLN oraz ██████████ PLN

odpowiednio w kolejnych latach refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika.

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze minimalnej (40, 60 osób) i maksymalnej (80 i 160 osób) liczebności populacji. Przy uwzględnieniu RSS przyjęcie minimalnej liczebności populacji skutkuje mniejszymi kosztami inkrementalnymi dla płatnika publicznego o [redacted] PLN i [redacted] PLN odpowiednio w I i II roku refundacji względem wariantu podstawowego. Natomiast przyjęcie maksymalnej liczebności populacji spowoduje podobny wzrost kosztów inkrementalnych (odpowiednio o [redacted] PLN i [redacted] 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 jednokierunkową analizę wrażliwości. 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 (średni dawka z badań) . Zmniejszenie kosztów inkrementalnych o [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji w wariacie z RSS dla obu perspektyw. W wariacie 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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- W analizie nie uwzględniono innych niż doustna lewodopa leków refundowanych w chorobie Parkinsona i zalecanych przez wytyczne kliniczne w zaawansowanej ChP 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.
- Brak porównania z lekiem Duodopa, który w ocenie Agencji stanowi komparator dla ocenianej technologii medycznej, powoduje, iż analiza wpływu na budżetnie przedstawia sytuację, 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 analizy 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 analizie. 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. Warto w tym miejscu wskazać, biorąc pod uwagę dane z analizy wpływu na budżet przeprowadzonej w 2013r. (Dacepton vs. Duodopa), że:
 - Koszt dla NFZ leku Dacepton z 2013 r. był wyższy niż proponowany obecnie ([redacted] PLN z i bez RSS za 1 mg vs 1,86 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS);
 - Koszt dla NFZ za 1 mg lewodopy w leku Duodopa był niższy niż wynika z aktualnego Obwieszczenia MZ (0,22 PLN vs 0,27 PLN).

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Oszacowania wielkości populacji docelowej, oparto o liczbę wykonanych zabiegów DBS (dane

z NFZ) w latach 2013-2015 oraz odsetkiem pacjentów z przeciwwskazaniami do DBS uzyskanym na podstawie opinii eksperta. Biorąc jednak pod uwagę 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, liczebność populacji docelowej, może rzeczywiście być wyższa i wynosić 262 osoby (max. 340 osób) w I roku refundacji oraz 541 osoby (max. 660 osób) w II roku refundacji. Ponadto, należy mieć na uwadze, że nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do DBS faktycznie zostają poddani zabiegowi, co może wpływać na wielkość populacji docelowej. Co więcej, oszacowana w analizie wpływu na budżet liczebność populacji docelowej nie uwzględnia pacjentów z przeciwwskazaniami do DBS zdiagnozowanych przed 2017 r. a jedynie pacjentów nowo zdiagnozowanych w latach 2018-2019. Ponadto oszacowania dot. liczebności populacji oparto głównie o opinie ekspertów. W ramach oceny wniosku przeanalizowano dane z analiz weryfikacyjnych przygotowanych dla innych wniosków refundacyjnych dotyczących leczenia choroby Parkinsona w ramach programu lekowego. Na podstawie dostępnych danych można wskazać, że liczebność populacji docelowej wahać się może (uwzględniając warianty skrajne) od 47 do 753 osób w I roku oraz od 140 do 749 w II roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do wysokości prognozy optymalności.

Ponadto biorąc pod uwagę niepewności związane z ostateczną liczbą pacjentów, którzy stosować będą wnioskowaną technologię medyczną, konieczne jest podjęcie działań, które zabezpieczą budżet płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem populacji stosującej omawianą terapię, np. poprzez uwzględnienie mechanizmu typu „cap”.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W programie lekowym założono przyjmowanie przez pacjentów domperidonu. Należy jednak zaznaczyć, 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.

Ponadto zgodnie z danymi z badań włączonych do uzupełniającej analizy klinicznej, część pacjentów wymaga przyjmowania domperidonu po okresie premedykacji.

Proponowany program lekowy nie wskazuje akceptowalnych wartości parametrów ocenianych w badaniach przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia.

W zakresie kryteriów kwalifikacji jeden z ekspertów klinicznych sugeruje usunięcie zapisu o skali H-Y ≥ 3 , co argumentuje faktem, że „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. (postępowanie się skalą H-Y do określenia zaawansowania choroby jest obecnie dość archaiczne).”

Ponadto eksperci kliniczni wskazują rozważenie zamiany badania OB na CRP oraz rezygnację z badania ogólnego moczu w ramach monitorowania. Ponadto ekspert sugeruje „rozważenie konsultacji neuropsychologicznej w celu oceny wpływu terapii na funkcje poznawcze po roku terapii oraz następnie z częstotliwością 1/rok oraz rozważenie wymogu oceny skóry w miejscu podawania leku pod kątem zmian zapalnych, martwiczych.”

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma 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.

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 wariantcie bez RSS oraz ok. ████████ PLN przy uwzględnieniu RSS.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych:

- Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń - PTChP 2014,
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2017,
- Swiss Neurological Society - SNS 2014,
- American Academy of Family Physicians 2013,
- European Federation of Neurological Societies Movement Disorder Society–European Section - EFNS/ MDS-ES 2013,
- Parkinson Society Canada - PSC 2012,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 2010.

Zgodnie z większością wytycznych w zaawansowanej postaci ChP z komplikacjami ruchowymi, nieodpowiadającymi na standardowe leczenie w pierwszej kolejności stosowana jest głęboka stymulacja mózgu. Innymi opcjami leczenia są: podskórne wlewy apomorfiny wskazywane przez 6 rekomendacji (poza American Academy of Family Physicians 2013) i dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą. 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 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 rozważać 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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych nie odnaleziono rekomendacji dla produktu leczniczego Dacepton. Jednakże odnaleziono 5 rekomendacji (2 rekomendacje Haute Autorité de Santé - HAS i 3 rekomendacje Pharmaceutical Benefit Advisory Committee - PBAC), wydane po 2012 r. dla produktów leczniczych zawierających chlorowodorek apomorfiny do stosowania m.in.: w ciągłym wlewie podskórnym. W rekomendacji HAS wskazano na dobry stosunek korzyści do ryzyka stosowania apomorfiny. W rekomendacji HAS z 2017 zaznaczono, że alternatywą dla apomorfiny jest terapia systemem Duodopa. Wszystkie rekomendacje były pozytywne.

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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.08.2017r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.443.2017.12.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Dacepton (apomorphini hydrochloridum hemihydricum), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 fiolek zawierających 20 ml, kod EAN: 5909991247904 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 151/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Dacepton (apomorphini hydrochloridum hemihydricum) kod EAN: 5909991247904 w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym (ICD-10 G20)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 151/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Dacepton (apomorphini hydrochloridum hemihydricum) kod EAN: 5909991247904 w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym (ICD-10 G20)”
2. Raport nr: OT.4351.36.2017 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 Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 9 listopada 2017 r.