





**APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych
wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu
fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie
kontrolowane przez stosowanie doustnych
leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów
z chorobą Parkinsona**

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8/305
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Stada Poland Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1.	LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	6
2.	INDEKS SKRÓTÓW.....	7
3.	STRESZCZENIE	8
4.	ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	10
4.1.	Cel analizy	10
4.2.	Metodyka i założenia	10
4.2.1.	Populacja.....	10
4.2.1.1.	Populacja docelowa	16
4.2.2.	Perspektywa	19
4.2.3.	Horyzont czasowy.....	19
4.2.4.	Porównywane scenariusze.....	19
4.2.5.	Udziały w rynku	22
4.2.5.1.	Scenariusz „istniejący”	22
4.2.5.2.	Scenariusz „nowy”	22
4.2.6.	Model.....	24
4.2.6.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu	26
4.2.6.2.	Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii produktem APO-go PEN	27
4.2.6.3.	Prawdopodobieństwo zgonu	28
4.2.7.	Koszty.....	29
4.2.7.1.	Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego APO-go PEN® 30	
4.2.7.2.	Koszty preparatu APO-go PEN®	30
	
	33
4.2.7.4.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	34
4.2.8.	Zużyte zasoby	36
4.2.9.	Dyskontowanie	38
4.2.10.	Współczynnik <i>compliance</i>	38
4.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	38
4.3.1.	Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ) – wyniki analizy bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS)	38
4.3.2.	Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ) – wyniki analizy z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS)	39
4.3.3.	Perspektywa pacjenta	39
4.3.4.	Wyniki wariantu dodatkowego analizy podstawowej.....	40
4.4.	Analiza scenariuszy skrajnych.....	43
4.4.1.	Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ)	43
4.4.1.	Perspektywa pacjenta	44
4.5.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	45

4.6. Aspekty społeczne i etyczne	45
4.7. Wyniki i wnioski końcowe	46
5. SPIS TABEL	49
6. SPIS RYSUNKÓW	51
7. PIŚMIENNICTWO	52

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Autorzy - Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/stanowisko
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]

Data zakończenia analizy: sierpień 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8/305
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	Analizę wpływu na system ochrony zdrowia
ChP	Choroba Parkinsona (ang. Parkinson disease)
DDD	Definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OTD	Optymalna terapia doustna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

3. STRESZCZENIE

Cel

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji leku APO-go PEN® (zawierającego apomorfinę), stosowanego w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów

z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

Ekspertyza została przygotowana na zlecenie firmy *Stada Poland Sp. z o.o.*

Metodyka

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji apomorfiny (leku APO-go PEN®) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych;
- scenariusza „nowego”, w którym apomorfina uzyskuje refundację (lek APO-go PEN® znajduje się na liście leków refundowanych: zakres wskazań objętych refundacją dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań produktu APO-go PEN® [5],) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

W analizie oszacowano bezwzględną oraz procentową zmianę kosztów płatnika wynikającą z wprowadzenia preparatu APO-go PEN® na listę leków refundowanych. Ze względu na współpłacenie pacjenta przedstawiono również wydatki ponoszone na uwzględnione leki z perspektywy pacjenta. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy pacjenta w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu ryzyka (dotyczy scenariusza nowego).

Na potrzeby niniejszej analizy skonstruowano, z wykorzystaniem arkusza kalkulacyjnego Microsoft® Excel Office® 2007, model odzwierciedlający stopniowe włączanie oraz wyłączanie pacjentów z leczenia apomorfina. Model uwzględnia dwa scenariusze sytuacyjne – scenariusz „istniejący” oraz scenariusz „nowy”.

W analizie kosztów uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne: koszt apomorfiny, koszt podania leku, koszt hospitalizacji związanej z ustaleniem dawki progowej, koszt doustnych leków przeciwparkinsonowych, koszty monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych, koszty domperydony (dotyczą tylko grypy pacjentów leczonych apomorfina).

Metodyka

Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ) – wynik bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PEN[®] roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się o około 1,4 mln PLN w 2015 roku do około 4,5 mln PLN w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ) – wynik z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PEN[®] oraz uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach

Perspektywa pacjenta

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PEN[®] roczne wydatki z perspektyw pacjenta na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się o około: 134 tys. PLN w 2015 roku do około 462 tys. PLN w roku 2017 w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do preparatu APO-go PEN[®] umożliwi chorym na Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”), niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która nie tylko pozwoli im na normalne funkcjonowanie w środowisku rodzinnym i społecznym, ale również poprawi jakość życia poprzez poprawę samooceny i stanu emocjonalnego.

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji leku APO-go PEN® (zawierającego apomorfinę), stosowanego w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

Ekspertyza została przygotowana na zlecenie firmy *Stada Poland Sp. z o.o.*

4.2. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji leczenia apomorfina, fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, w horyzoncie trzech pierwszych lat od wprowadzenia APO-go PEN® (apomorfina) na listę leków refundowanych MZ (lata 2015-2017). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel*.

Ponadto w ramach wariantu dodatkowego analizy podstawowej oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wprowadzenia równoczesnej refundacji produktów APO-go PEN® oraz APO-go PFS® (apomorfina podawana w ciągłym wlewie podskórnym [6]) w rozważanej w niniejszej analizie populacji pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), u których występują fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

4.2.1. Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), APO-go PEN® wskazany jest w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych [5].

Choroba Parkinsona

W analizach weryfikacyjnych AOTM częstość występowania choroby Parkinsona w Polsce określono na poziomie około 120 przypadków na 100 000 osób, natomiast zapadalność roczną na 5-24 przypadków na 100 000 osób [40,39].

Populacja Polski w 2013 roku wynosiła około 38 495 800 osób [17], stąd uwzględniając współczynnik chorobowości na ChP na poziomie 120/100 000 osób, w Polsce z chorobą Parkinsona żyło w 2013 roku 46 195 osób ($=38\,495\,800 \times 120/100\,000$).

W pracy Woźnicka 2008 [41] podano nieco wyższe, niż w dokumentach AOTM [40,39] wartości dotyczące częstości występowania ChP w Polsce (120-180 przypadków na 100 000 osób), natomiast współczynnik zapadalności określono na zbliżonym poziomie 20 przypadków na 100 000 osób [41]. Dr Woźnicka powołuje się na brak wiarygodnych badań epidemiologicznych rozpowszechnienia ChP w Polsce i proponuje określenie liczebności chorych w przybliżeniu opierając się na miarodajnych badaniach wykonanych w krajach o podobnych warunkach: strefa klimatu umiarkowanego oraz rasa biała [41].

W badaniu epidemiologicznym Wender 1989 [37] przeprowadzonym w województwie poznańskim, w ramach którego rozpoznania ChP były weryfikowane przez zespół lekarzy neurologów, zapadalność na ChP oszacowano na 12,6 na 100 tys. mieszkańców populacji, a chorobowość na 65,9 na 100 tys. mieszkańców [37]. W tabeli poniżej przedstawiono porównanie chorobowości oraz zapadalności na ChP w poszczególnych grupach wiekowych uzyskane w badaniu Wender 1989 [37].

Tabela 1
Współczynniki chorobowości oraz zapadalności na chorobę Parkinsona w podziale na grupy wiekowe – wyniki badania Wender 1989 [37]

Wiek	Zapadalność (na 100 000 osób)	Chorobowość (na 100 000 osób)
<49 lat	0,7	3,5
50-59 lat	26,5	122,8
60-69 lat	62,9	295,8
70-79 lat	74,6	483,9
>80 lat	33,9	157,9

Na podstawie danych GUS [13] współczynnik chorobowości w Polsce u osób w wieku ≥ 15 lat w Polsce w 2004 roku kształtował się na poziomie 282 przypadków na 100 000 osób ($=89\ 800 / 31\ 796\ 600$; iloraz liczby chorych na ChP przez łączną liczbę osób w wieku 15 i więcej lat w Polsce w 2004 roku [13]). Zakładając brak przypadków choroby Parkinsona u dzieci w wieku ≤ 14 lat, współczynnik chorobowości na ChP w Polsce w 2004 roku kształtowałby się na poziomie 235 przypadków na 100 000 osób [8]. W tabeli poniżej przedstawiono dane Głównego Urzędu Statystycznego za 2004 rok [13] dotyczące rozpowszechnienia choroby Parkinsona w Polsce. Brak osób chorych w wieku poniżej 49 lat w wynikach ankiety GUS [13] potwierdza wcześniejsze ustalenia badania Wender 1989 [37] (wskaźnik chorobowości na poziomie 3,5 przypadków na 100 000 osób).

Tabela 2
Osoby dorosłe (w wieku 15 i więcej lat) w Polsce według wieku oraz z uwzględnieniem występowania choroby Parkinsona – dane GUS [13]

Choroba Parkinsona (wyszczególnienie)	Osoby dorosłe w podziale na grupy wiekowe (w tysiącach)			
	15-49 lat	50-59 lat	60-69 lat	70 lat i więcej
Chorzy obecnie	–	8,5	17,7	63,7
Współczynnik chorobowości na 100 000 osób*	0	163,2	575,9	1 842,9
Chorzy w przeszłości	–	–	–	0,4
Nigdy	19 933,6	5 142,8	3 027,7	3 374,4
Brak danych	126,3	55,5	27,9	18,1

* Współczynnik chorobowości obliczono, jako iloraz liczby „chorych obecnie” przez liczbę osób w danej grupie wiekowej

Ze względu na fakt, iż dane GUS [13] (patrz Tabela 2) dotyczące rozpowszechnienia choroby Parkinsona mogą być obciążone błędem wynikającym z trudności w rozpoznaniu ChP (nawet u 1/3 osób wstępna diagnoza może okazać się błędna [19]) oraz prawdopodobnym nieprawidłowym używaniem przez ankietowanych terminów `choroba Parkinsona” oraz `parkinsonizm”, jako pojęć równoznacznych [32], wydaje się zasadne rozpatrywanie skorygowanych (wartości niższych o 1/3 w stosunku do wartości wyjściowej) współczynników chorobowości dla poszczególnych grup wiekowych: odpowiednio 108,8/100 000 osób w grupie 50-59 lat, 384/100 000 osób w grupie 60-69 lat oraz 1 228,6/100 000 osób w grupie wiekowej 70 i więcej lat. Wyznaczone skorygowane współczynniki chorobowości są zbliżone z wartościami przyjmowanymi dla innych krajów europejskich (m.in. Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Włoch, Portugalii, Finlandii [29]).

Populacja osób chorych na Parkinsona

Na podstawie powyższych danych epidemiologicznych w niniejszej analizie wpływu na budżet płatnika zdecydowano się na wykorzystanie w analizie podstawowej skorygowanych (pomniejszonych o 1/3 w stosunku do początkowej wartości) współczynników chorobowości wyznaczonych na podstawie danych GUS [13]. W ramach analizy scenariuszy skrajnych rozpatrzono odpowiednio współczynnik chorobowości na poziomie 120 przypadków na 100 000 osób w populacji ogólnej [40,39] oraz nieskorygowane współczynniki chorobowości podane w publikacji GUS [13] (patrz Tabela 2). W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w poszczególnych wariantach analizy wartości. Ze względu na brak przypadków choroby Parkinsona w subpopulacji osób w wieku poniżej 49 lat w ankiecie GUS [13], w niniejszej analizie zdecydowano się dla wariantu podstawowego oraz scenariusza maksymalnego na uwzględnienie wskaźnika chorobowości (3,5 przypadków na 100 000 osób) w grupie osób poniżej 49 lat z badania Wender 1989 [37].

Tabela 3
Współczynniki chorobowości na chorobę Parkinsona w podziale na grupy wiekowe uwzględnione w poszczególnych wariantach analizy

Wiek	Chorobowość (na 100 000 osób)		
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
18-49 lat	3,5*	120	3,5*
50-59 lat	108,8		163
60-69 lat	384,0		576
70 i więcej lat	1 228,6		1 843

* Współczynnik z badania Wender 1989 [37] dla subpopulacji osób < 49 lat

Z uwagi na rozbieżności w zakresie prognozowanych (GUS [18]), a rzeczywistych stanów ludności Polski w niniejszej analizie nie wykorzystano prognoz GUS [16], lecz przeprowadzono własną estymację (regresją liniową) stanu ludności Polski dla lat 2014-2015 bazując na danych z ostatnich 4 lat (2010-2013; Baza Demografia GUS [15] oraz Bank Danych Lokalnych GUS [3]). W tabeli poniżej przedstawiono rzeczywiste (lata 2010-2013) oraz estymowane wartości (lata 2014-2015).

Tabela 4
Prognoza liczby ludności Polski w poszczególnych grupach wiekowych dla lat 2014-2015

Wiek (lata)	Stan ludności Polski – dane GUS [15]				Prognozowany stan ludności Polski na podstawie regresji liniowej	
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
18-49	17 896 338	17 829 874	17 764 648	17 671 420	17 605 575	17 531 577
50-59	5 847 720	5 765 460	5 656 651	5 536 118	5 440 584	5 336 222
60-69	3 711 989	3 931 289	4 171 206	4 409 809	4 639 418	4 872 755
70 ≤	3 830 580	3 865 273	3 874 026	3 882 950	3 904 673	3 921 259
Łącznie	31 286 627	31 391 896	31 466 531	31 500 297	31 590 249	31 661 814

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę osób dorosłych chorych na Parkinsona w latach 2014-2015. Populację chorych wyznaczono poprzez iloczyn współczynników chorobowości (patrz Tabela 3) oraz prognozowanego stanu ludności w danej grupie wiekowej (patrz Tabela 4). Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze BIA_Apo-go_PEN.xlsm dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 5
Prognozowana liczba osób dorosłych chorych na Parkinsona w Polsce w latach 2014-2015

Rok	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
2014	72 322	37 908	108 175
2015	73 305	37 994	109 651

Populacja osób z chorobą Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych

Apokyn (apomorfina) produkt będący odpowiednikiem APO-go PEN® na rynku amerykańskim został zarejestrowany w 2004 roku, jako lek sierocy z przeznaczeniem do stosowania u chorych na Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi („on-off”) niedostatecznie kontrolowanymi przez inne opcje terapeutyczne [36]. Potencjalnie u około 100 000 osób, spośród 1,5 mln populacji chorych na Parkinsona w USA, występują ciężkie („on/off”) fluktuacje ruchowe niekontrolowane przez inne opcje terapeutyczne [36], co stanowi 6,667% ogółu chorych (=100 000 / 1 500 000). Natomiast wytyczne dotyczące leczenia produktem Apokyn określają, że 10% pacjentów z chorobą Parkinsona cierpi na ciężkie („on/off”) fluktuacje ruchowe niereagujące na optymalne leczenie farmakologiczne [7].

W publikacji *Life with Parkinson's* opracowanej przez *The European Parkinson's Disease Association (EPDA)* [29] określono, że około 10-20% chorych na Parkinsona wymaga dodatkowego leczenia: apomorfiną, lewodopą/karbidopą podawaną w postaci wlewów bądź głębokiej stymulacji mózgu (DBS; ang. *deep brain stimulation*).

Na podstawie powyższych informacji maksymalna liczba pacjentów z chorobą Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, wynosiłaby w roku 2015 (I rok horyzontu czasowego rozpatrywanego w niniejszej analizie) 21 930 osób (=20% x 109 651; iloczyn maksymalnego 20% odsetka pacjentów wymagających dodatkowego leczenia m.in. apomorfiną [29] oraz łącznej liczby chorych na Parkinsona w 2015 roku (scenariusz maksymalny) – patrz Tabela 5).

Uwzględniając odsetek 6,667% chorych na Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi [36] oraz łączną liczbę chorych na Parkinsona w Polsce w roku 2015 na poziomie 73 305 osób (wariant podstawowy analizy; patrz Tabela 5) potencjalna liczba pacjentów z ChP z fluktuacjami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych wyniesie około 4 887 osób (=6,667% x 72 305).

Wspomniane powyżej opcje terapeutyczne – apomorfina, wlewy lewodopy/karbidowy oraz DBS – stosuje się po wyczerpaniu możliwości optymalnej terapii doustnej/transdermalnej lub wtedy, kiedy terapia ta powoduje niemożliwe do zaakceptowania lub groźne działania niepożądane [4]. Zgodnie z rekomendacją Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (PTChPIIZR) [4] momentem zwrotnym określającym nieskuteczność optymalnej terapii doustnej jest pozostawianie pacjenta przez **istotną część dnia** niesprawnym z powodu stanów **off** i **on** z bardzo nasilonym dyskinezami. Rekomendacje PTChPIIZR [4] definiują stan wyczerpania możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi jako: ≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów **off** i/lub ≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów **on** z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Wydaje się wielce prawdopodobne, iż rozbieżności ([Redacted] do 20%) w zakresie odsetkach chorych na Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane poprzez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych wynikają z przyjęcia odmiennych „kryteriów ilościowych” (dotyczących łącznego czasu trwania fluktuacji).

Roczna liczebność populacji, w której produkt APO-go PEN® jest obecnie stosowany

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Przyjmując średnie zużycie 1 wstrzykiwacza na dwa dni stosowania (patrz rozdział 4.2.7.2), wydane w 2013 roku opakowania produktu APO-go PEN[®] wystarczają

4.2.1.1. Populacja docelowa

Zgodnie z wnioskowanym refundacyjnym proponowany zakres wskazań objętych refundacją dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań produktu APO-go PEN[®] [5], stąd populację docelową stanowią wszyscy chorzy na Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz spełniający kryteria kwalifikacji do terapii apomorfiną zawarte w charakterystyce produktu leczniczego APO-go PEN[®] [5]:

1. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia za pomocą APO go powinni potrafić rozpoznawać u siebie początek objawów „off” i wykonywać sobie wstrzyknięcia bądź mieć odpowiedzialnego opiekuna, który w razie potrzeby potrafiłby wykonywać im wstrzyknięcia
2. Jest bardzo ważne, aby pacjent przez co najmniej dwa dni poprzedzające rozpoczęcie stosowania leku przyjmował w niezmiennych dawkach, zwykle w dawce 20 mg trzy razy na dobę, domperidon
3. Apomorfinę powinno się włączać w kontrolowanym środowisku specjalistycznej kliniki
4. Nadzór nad pacjentem powinien sprawować lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu choroby Parkinsona (np. neurolog)
5. Przed rozpoczęciem stosowania leku APO go powinno się zoptymalizować leczenie lewodopą z dodatkiem lub bez dodatku agonistów dopaminy.

Dodatkowo produkt APO-go PEN[®] jest przeciwwskazany w następujących grupach pacjentów [5]:

- a) U pacjentów z depresją oddechową, otępieniem, zaburzeniami psychiatrycznymi lub upośledzoną czynnością wątroby
- b) Chlorowodorku apomorfiny nie wolno podawać pacjentom, u których występuje odpowiedź „on” na lewodopę wiktana ciężkimi dyskinezami lub dystonią
- c) Leku APO go nie powinno się podawać pacjentom z nadwrażliwością na apomorfinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego
- d) Lek APO go jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia.

Zgodnie z rekomendacją Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych [4] oraz [redacted] będzie przeciwwskazana u chorych z zaburzeniami psychicznymi oraz ortostatycznymi spadkami ciśnienia.

Włączenie do terapii apomorfina powinno odbywać się w specjalistycznej klinice (patrz *Kryterium 3* kwalifikacji do terapii APO-go PEN® [5]) pod nadzorem lekarza (np. neurologa) posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Parkinsona (patrz *Kryterium 4* kwalifikacji do terapii APO-go PEN® zawarte w ChPL [5]). W Polsce niewielu lekarzy ma jakikolwiek doświadczenie w stosowaniu apomorfiny [31].

Na podstawie badania Morgante 2007 [26] (próba określenia odsetka z ogólnej populacji osób chorych na Parkinsona kwalifikujących się do procedury DBS) 88,6% pacjentów oraz ich rodzin w sposób właściwy przestrzegało zaleceń lekarskich (*good compliance*), w szczególności 57,9% pacjentów wykazywało silną motywację do leczenia. Ponadto u 83,5% chorych na Parkinsona nie stwierdzono ciężkiej depresji i/lub psychozy, a u 58,8% nie wykazano psychozy polekowej [26]. Bazując na powyższych odsetkach od około 34% (=57,9% x 58,8%) do około 74% (=83,5% x 88,6%) chorych na Parkinsona spełnia *Kryterium 1* kwalifikacji do terapii apomorfina przy równoczesnym braku przeciwwskazań w postaci występowania zaburzeń psychiatrycznych bądź otępienia.

Dodatkowo około 70% pacjentów z ChP nie ma przeciwwskazań do terapii w postaci występowania ortostatycznych spadków ciśnienia (nawet do 30% pacjentów z ChP ma hipotonię ortostatyczną [11]) oraz tylko około 75% chorych potencjalnie kwalifikujących się do terapii apomorfina akceptuje sposób jej podawania (około 25% pacjentów, którzy powinni być leczeni apomorfina nie akceptuje zastrzyku/wklucia igły [12]).

Podsumowując prawdopodobnie od około 18% (=70% x 75% x 34%) do około 39% (=70% x 75% x 74%) pacjentów z ChP, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, kwalifikowałoby się do terapii produktem APO-go PEN.

brak ośrodków referencyjnych wykwalifikowanych w leczeniu choroby Parkinsona oraz brak możliwości ciągłej opieki pielęgniarskiej i współpracy z ośrodkiem (w szczególności dotyczy to chorych mieszkających na terenach wiejskich, oddalonych od specjalistycznych ośrodków) może ograniczać faktyczną liczbę pacjentów korzystających z produktu APO-go PEN. Równocześnie część pacjentów (np. osoby poniżej 70 roku życia) potencjalnie spełniających kryteria kwalifikacji do terapii apomorfina zostanie objętych leczeniem DBS.

Bazując na danych z Wielkiej Brytanii (światowy lider w zakresie terapii apomorfina [28]), u około 1% pacjentów z chorobą Parkinsona wskazane jest zastosowanie apomorfiny [2].

Tabela 8
Liczebność populacji chorych na Parkinsona, u których zostałaby zastosowana apomorfina (produkt APO-go PFS lub APO-go PEN® w przypadku jego refundacji) – na podstawie doniesień brytyjskich [2]

Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Prognozowana liczebność populacji osób dorosłych chorych na Parkinsona w Polsce (rok 2015)	73 305	37 994	109 651
Odsetek chorych na Parkinsona, kwalifikujących się do terapii apomorfina (produkt APO-go PFS lub APO-go PEN) [2]	1%		

Liczba chorych na Parkinsona, kwalifikujących się do terapii apomorfiną (produkt APO-go PFS lub APO-go PEN) [2]	733	380	1 097
--	-----	-----	-------

Uzyskane powyżej wartości są analogiczne do podawanych przez ekspertów (300-1000 pacjentów z zaawansowaną postacią ChP [34]).

przy znacznie większej (w porównaniu do Polski) populacji pacjentów z ChP. W Australii szacunkowa liczba osób potencjalnie kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS wynosi 500 osób, spośród 80 000 chorych na Parkinsona [28], co stanowi około 0,63% (=500 / 80 000) ogółu chorych. Analogiczna – do australijskich danych – proporcja pacjentów z ChP jest objętych leczeniem w Wielkiej Brytanii (światowy lider w zakresie terapii apomorfiną) [28], stąd w niniejszej analizie w celu wyznaczenia łącznej liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PEN[®] posłużono się danymi z Australii oraz Wielkiej Brytanii.

Tabela 9
Liczebność populacji chorych na Parkinsona u których zostałby zastosowany produkt APO-go PEN[®] w przypadku jego refundacji

Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Prognozowana liczebność populacji chorych na Parkinsona w Polsce (rok 2015)	73 305	37 994	109 651
Odsetek chorych na Parkinsona, kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS – 0,63% (odsetek analogiczny, jak w populacji Australijskiej [28])	0,63%		
Populacja osób chorych na Parkinsona, kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS*	458	237	685
Liczba chorych na Parkinsona, kwalifikujących się do terapii apomorfiną (produkt APO-go PFS lub APO-go PEN; patrz Tabela 8)	733	380	1 097
Populacja osób chorych na Parkinsona, kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PEN**	275	142	411

* Obliczono, jako iloczyn prognozowanej liczebności populacji chorych na Parkinsona oraz odsetka 0,63%

** Obliczono, jako różnica pomiędzy liczebnością populacji kwalifikującej się do terapii apomorfiną (produkt APO-go PEN[®] lub APO-go PFS) i liczebnością populacji osób kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS

W celu wyznaczenia liczby nowych przypadków chorobowych kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PEN[®] wykorzystano oszacowanie wykonane w ramach analizy

[REDACTED]

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

W roku 2013 NFZ sfinansował 124 zabiegi DBS, u chorych na Parkinsona [34].

[REDACTED]

[REDACTED] Uwzględniając zgodnie z opiniami ekspertów, iż stosowanie produktu APO-go PEN® nie powinno [REDACTED] orientacyjna liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do terapii apomorfina wyniosłaby około 124 osób rocznie. Zakładając [REDACTED]

[REDACTED] Oszacowane wartości w oparciu o dane dotyczące DBS oraz [REDACTED] są zbliżone do wartości otrzymanych poprzez zastosowanie współczynnika wykorzystanego w opracowaniu [REDACTED]

4.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji apomorfiny (leku APO-go PEN®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy pacjenta.

4.2.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet płatnika wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PEN®, stosowanego w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona, przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego (lata 2015–2017).

4.2.4. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji apomorfiny (leku APO-go PEN®) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych;
- scenariusza „nowego”, w którym apomorfina uzyskuje refundację (lek APO-go PEN® znajduje się na liście leków refundowanych: zakres wskazań objętych refundacją dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań produktu APO-go PEN® [5],) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

W analizie oszacowano bezwzględną oraz procentową zmianę kosztów płatnika wynikającą z wprowadzenia preparatu APO-go PEN® na listę leków refundowanych. Ze względu na współpłacenie pacjenta przedstawiono również wydatki ponoszone na uwzględnione leki z perspektywy pacjenta. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.

Wariant dodatkowy analizy podstawowej

W ramach wariantu dodatkowego analizy podstawowej porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji apomorfiny (leku APO-go PEN® oraz APO-go PFS®) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych;
- scenariusza „nowego”, w którym apomorfina uzyskuje refundację (leki APO-go PEN® oraz APO-go PFS® znajdują się na liście leków refundowanych: zakres wskazań objętych refundacją dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań produktów [5,6]) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

W charakterystyce produktu leczniczego APO-go PEN® [5] brak informacji o możliwości stosowania apomorfiny w postaci ciągłych wlewów (produktu APO-go PFS), jako leczenia dodatkowego do APO-go PEN. Ponadto w literaturze medycznej nie odnaleziono informacji o pacjentach leczonych apomorfiną w postaci przerywanych bolusów, którzy to w ramach dodatkowego leczenia otrzymywaliby apomorfinę w postaci ciągłych wlewów. Równoczesna refundacja produktów APO-go PEN® oraz APO-go PFS w grupie pacjentów pozytywnie odpowiadających na stosowanie u nich apomorfiny w postaci przerywanych bolusów nie powinna spowodować zmiany w zakresie prowadzonej terapii (np. zmiana dawkowania i/lub ewentualne dodatkowe leczenie w postaci ciągłych wlewów apomorfiny), stąd w wariantcie dodatkowym analizy podstawowej koszty leczenia wspomnianej grupy pacjentów pozostają niezmiennymi w stosunku do wyników uzyskanych w ramach analizy podstawowej.

Zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie podstawowej pacjenci wymagający zmiany sposobu podawania apomorfiny (z postaci przerywanych bolusów na leczenie w postaci ciągłego wlewu podskórnego) w przypadku braku refundacji produktu APO-go PFS zostaliby objęci leczeniem

optymalną terapią doustną (patrz rozdział 4.2.6). W ramach wariantu dodatkowego analizy podstawowej rozpatrzono natomiast równoczesną refundację produktów APO-go PEN[®] oraz APO-go PFS, stąd grupa pacjentów, u których liczba dziennych wstrzyknięć APO-go PEN[®] jest niewystarczająca by w pełni kontrolować objawy choroby i/lub ze względu na postęp choroby nie jest możliwe kontynuowanie samodzielnego podania leku mogłaby uzyskać leczenie produktem APO-go PFS. Ponadto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego APO-go PFS [6] w zależności od potrzeb i w sposób zalecony przez lekarza pacjenci mogą wymagać uzupełniania ciągłego wlewu podskórnego przerywanymi bolusami apomorfiny (APO-go PEN).

W pracy [redacted] oszacowano liczebność populacji docelowej chorych na Parkinsona spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia produktem APO-go PFS zawarte w charakterystyce produktu leczniczego [6], w szczególności wyznaczono odsetek pacjentów leczonych APO-go PFS i stosując wspomagająco dodatkowe bolusy apomorfiny (produkt APO-go PEN). Ponadto ekspertyza [redacted] zawiera oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (oraz z perspektywy pacjenta) wprowadzenia równoczesnej refundacji produktów APO-go PFS[®] oraz APO-go PEN[®] w populacji pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do terapii produktem APO-go PFS (zgodnie z kryteriami zawartymi w ChPL [6]).

Na podstawie powyższych informacji pacjenci zmieniający terapię z APO-go PEN[®] na APO-go PFS spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia apomorfiną w postaci ciągłych wlewów, stąd zostali uwzględnieni w oszacowaniach populacji docelowej dla produktu APO-go PFS w ramach [redacted] tym samym koszty terapii tych pacjentów zostały już obliczone we wspomnianym opracowaniu (w szczególności wpływ na budżet NFZ równoczesnej refundacji APO-go PFS oraz APO-go PEN[®] w grupie pacjentów kwalifikujących się do terapii APO-go PFS).

W analizie podstawowej pacjenci wymagający zmiany sposobu podawania apomorfiny (z postaci przerywanych bolusów na leczenie w postaci ciągłego wlewu podskórnego) otrzymywali leczenie wyłącznie optymalną terapią doustną (OTD), stąd koszty leczenia tych pacjentów po zaprzestaniu stosowania APO-go PEN[®] zostały uwzględnione w wynikach analizy podstawowej. W wariantcie dodatkowym analizy podstawowej zastosowano korektę uwzględniającą możliwość terapii APO-go PFS, u część pacjentów przerywających leczenie APO-go PEN[®] (patrz rozdziały 4.2.6 oraz 4.2.6.2). W ramach wspomnianej korekty określono dokładne koszty leczenia pacjentów wymagających zmiany sposobu podawania apomorfiny z postaci przerywanych bolusów na leczenie w postaci ciągłego wlewu podskórnego, po zaprzestaniu przez nich terapii APO-go PEN[®] ([redacted])

W celu oszacowania wpływu na budżet NFZ (oraz kosztów z perspektywy pacjenta) równoczesnej refundacji APO-go PFS oraz APO-go PEN[®] wykorzystano wyniki uzyskane w [redacted] oraz wyniki analizy podstawowej (patrz rozdziały 4.3.1-4.3.3) pomniejszone o wspomnianą powyżej korektę kosztów leczenia pacjentów wymagających zmiany sposobu podawania apomorfiny (pacjenci w wariantcie dodatkowym zostają objęci leczeniem APO-go PFS zamiast wyłącznie OTD; patrz rozdział 4.2.6).

4.2.5. Udziały w rynku

4.2.5.1. Scenariusz „istniejący”

█ w scenariuszu „istniejącym” założono, █ pacjenci kwalifikujący się do terapii apomorfina (produktem APO-go PEN) będą w dalszym ciągu stosować wyłącznie optymalną terapię doustną █

Tabela 11
Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Parametr	2015	2016	2017
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną (OTD)	█	█	█
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną oraz stosujący produkt APO-go PEN® (APO+OTD)	█	█	█

Wariant dodatkowy analizy podstawowej

█ stąd w scenariuszu „istniejącym” założono, iż █ pacjenci kwalifikujący się do terapii apomorfina (produkt APO-go PEN® lub APO-go PFS) zostaną objęci wyłącznie optymalną terapią doustną.

Tabela 12
Udziały w rynku – scenariusz „istniejący” – wariant dodatkowy analizy podstawowej

Parametr	2015	2016	2017
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną (OTD)	█	█	█
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną oraz stosujący produkt APO-go PEN® lub APO-go PFS (APO+OTD)	█	█	█

4.2.5.2. Scenariusz „nowy”

Na podstawie danych FDA [10] (ang. *Food and Drug Administration*) w okresie lipiec 2004 – lipiec 2007 w Stanach Zjednoczonych jedynie 2 764 pacjentów otrzymało produkt Apokyn (odpowiednik produktu APO-go PEN® na rynku amerykańskim), co stanowi około 2,7% wstępnie prognozowanej populacji docelowej (100 000 pacjentów z ChP z ciężkimi („on/off”) fluktuacjami ruchowymi niekontrolowanymi przez inne opcje terapeutyczne [36]). Należy zauważyć, iż w USA udział w rynku apomorfiny w 3 letnim okresie czasu, nie osiągnął poziomu 1% (teoretyczny poziom docelowy na podstawie danych brytyjskich [2]) w populacji wszystkich chorych na Parkinsona (przy uwzględnieniu łącznie 1,5 mln pacjentów z ChP w USA [36]).

Analogicznie, jak w opracowaniu █ w niniejszej analizie przyjęto dwuletni okres czasu, jako wystarczający do objęcia leczeniem produktem APO-go PEN® wszystkich pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do terapii. W ramach analizy scenariuszy skrajnych uwzględniono

1 roczny (scenariusz maksymalny) oraz 3 letni (scenariusz minimalny) okres objęcia leczeniem apomorfina w populacji docelowej. W szczególności w stosunku do nowych przypadków chorobowych kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PEN® w latach 2016-2017 przyjęto, równomierne włączanie pacjentów do leczenia w danym roku ([REDACTED])

Tabela 13

Prognozowane objęcie leczeniem produktem APO-go PEN® w populacji docelowej

Parametr	2015	2016	2017
Wariant podstawowy analizy			
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną (OTD), u których nie zastosowano produktu APO-go PEN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną oraz stosujący produkt APO-go PEN® (APO+OTD)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz minimalny (3 letni okres objęcia leczeniem populacji docelowej)			
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną (OTD), u których nie zastosowano produktu APO-go PEN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną oraz stosujący produkt APO-go PEN® (APO+OTD)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny (1 roczny okres objęcia leczeniem populacji docelowej)			
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną (OTD), u których nie zastosowano produktu APO-go PEN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną oraz stosujący produkt APO-go PEN® (APO+OTD)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W celu wyznaczenia prognozy przejmowania udziałów w rynku posłużono się prostym modelem (patrz rozdział 4.2.6 Model) obrazującym równomierne (z korekta uwzględniającą śmiertelność) oraz stopniowe (comiesięczne) włączanie nowych pacjentów do terapii. Uwzględniając przyjętą 1 miesięczną długość cyklu w modelu (patrz rozdział 4.2.6) oraz maksymalnie dwuletni okres przejścia rynku, średnio do terapii w trakcie 1 miesiąca zostanie zakwalifikowanych około 4,2% pacjentów (=100% / 24).

Wariant dodatkowy analizy podstawowej

W wariacie dodatkowym analizy podstawowej założono – analogicznie, jak w analizie podstawowej – dwuletni okres czasu, jako wystarczający do objęcia leczeniem produktem APO-go PEN® wszystkich pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do terapii.

Tabela 14

Prognozowane objęcie leczeniem produktem APO-go PEN® w populacji docelowej – wariant dodatkowy analizy podstawowej

Parametr	2015	2016	2017
Wariant dodatkowy analizy			
Pacjenci objęci optymalną terapią doustną (OTD), u których nie zastosowano produktu APO-go PEN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Pacjenci objęci optymalną terapią doustną oraz stosujący produkt APO-go PEN® (APO+OTD)*	████████	████████	████████
---	----------	----------	----------

* W szczególności część pacjentów po rezygnacji z terapii APO-go PEN® i spełniających kryteria kwalifikacji do terapii apomorfina w postaci ciągłych wlewów zostanie objęta leczeniem produktem APO-go PFS

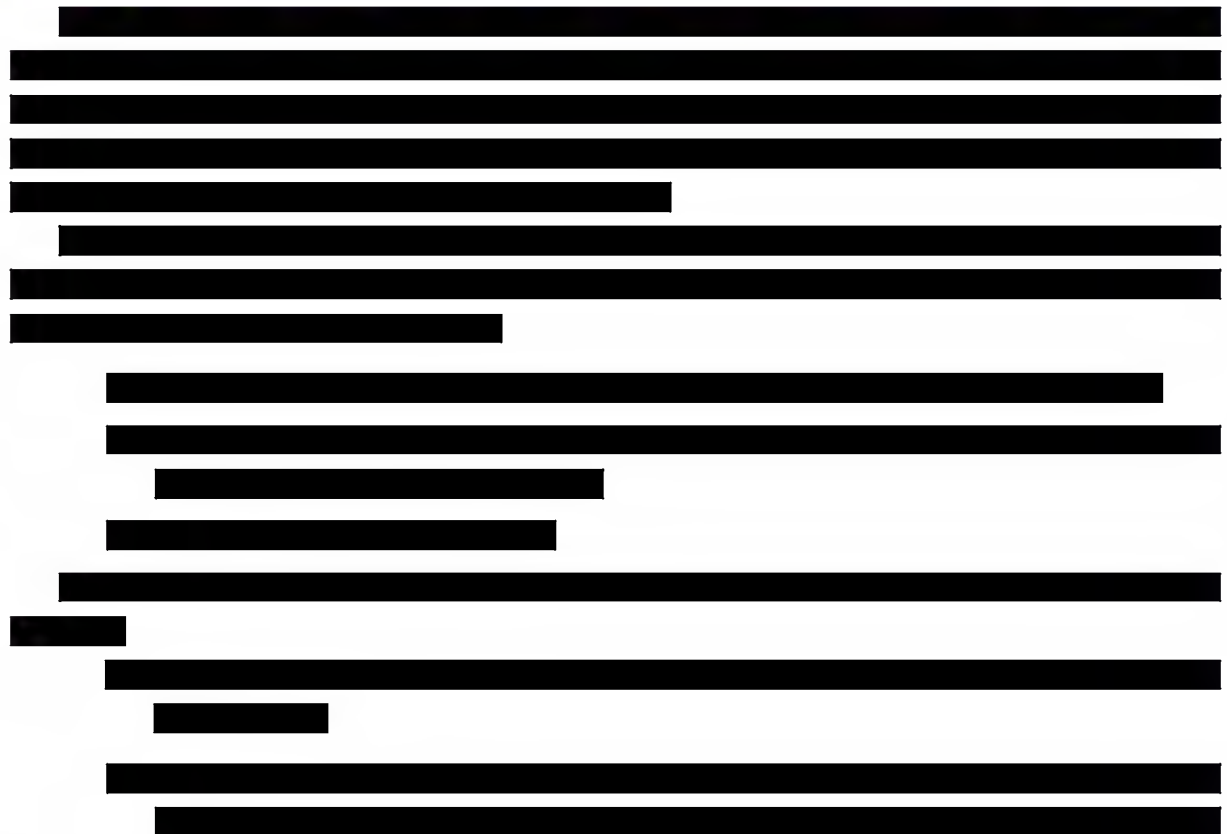
4.2.6. Model

Na potrzeby niniejszej analizy skonstruowano, z wykorzystaniem arkusza kalkulacyjnego Microsoft® Excel Office® 2007, model odzwierciedlający stopniowe włączanie oraz wyłączenie pacjentów z leczenia apomorfina. Model uwzględnia dwa scenariusze sytuacyjne – scenariusz „istniejący” oraz scenariusz „nowy”.

W scenariuszu „nowym” następuje równomierne stopniowe włączanie pacjentów do terapii produktem APO-go PEN® przez okres 2 lat (patrz 4.2.5.2). W modelu przyjęto cykl miesięczny, w którym to część pacjentów (około 4,2%; patrz rozdział 4.2.5.2) stosujących dotychczas OTD zostanie objęta terapią. Analogicznie, jak w analizie koszty-użyteczność ██████████ uwzględniono rezygnację z leczenia apomorfina w trakcie ustalania dawki progowej oraz w kolejnych miesiącach trwania terapii. Dane o wycofaniu z terapii zaczerpnięto z najliczniejszego badania prospektywnego LeWitt 2009 [23] włączonego do poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedstawionej przez autorów analizy ██████████ oraz analogicznie, jak w pracy ██████████ z publikacji Hughes 1993 [20].



Analogicznie, jak w [redacted] przyjęto długość cyklu w modelu na poziomie 1 miesiąca zakładając, iż jest to wystarczający czas do ustalenia dawki całkowitej u większości pacjentów.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy podstawowej rozpatrzono refundację produktu APO-go PEN[®] przy równoczesnym braku refundacji produktu APO-go PFS, stąd część pacjentów, która rezygnuje z terapii APO-go PEN[®] ze względu na brak dostatecznego opanowania fluktuacji i/lub konieczność wykonywania ponad 10 wstrzyknięć dziennie ze względu na wysoki koszt terapii apomorfina w postaci ciągłych wlewów (w przypadku braku refundacji miesięczny koszt zakupu samego leku APO-go PFS z perspektywy pacjenta to wydatek [REDACTED] zostanie objęta jedynie leczeniem OTD.

W ramach wariantu dodatkowego analizy podstawowej rozpatrzono równoczesną refundację produktów APO-go PEN[®] oraz APO-go PFS, stąd część pacjentów po rezygnacji z terapii APO-go PEN[®] i spełniających kryteria kwalifikacji do terapii apomorfina w postaci ciągłych wlewów zostanie objęta leczeniem produktem APO-go PFS. Ponadto część pacjentów leczonych produktem APO-go PFS będzie mogła skorzystać z dodatkowych bolusów apomorfiny (APO-go PEN). W ramach wariantu dodatkowego na podstawie liczby chorych przerywających terapię APO-go PEN[®] wyznaczonej w modelu BIA, oszacowano liczbę chorych potencjalnie kwalifikujących się do zmiany sposobu podawania apomorfiny. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze BIA_Apo-go_PEN.xlsm dołączonym do niniejszej analizy.

4.2.6.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu

Wiek początkowy

W odszukanych w ramach systematycznego wyszukiwania (przez autorów analizy [REDACTED] pięciu prospektywnych badaniach włączonych do analizy skuteczności praktycznej średnia wieku pacjentów leczonych apomorfina (w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych) oscylowała w zakresie 54,8 lat do 66,1 lat. W najliczniejszym badaniu prospektywnym zidentyfikowanym przez autorów opracowania [REDACTED] obejmującym 546 pacjentów średnia wieku wynosiła 65,21 lat (SE=0,435 lat) [23].

Średni wiek pojawienia się objawów choroby Parkinsona oscyluje w granicach 60-65 lat, natomiast problemy z fluktuacjami ruchowymi pojawiają się co najmniej 5 lat od czasu diagnozy [24], stąd prawdopodobny średni wiek pacjenta kwalifikującego się do leczenia apomorfina oscyluje w zakresie 65-70 lat. W USA ponad 80% pacjentów, u których zastosowano produkt Apokyn (odpowiednik APO-go PEN[®] na rynku amerykańskim) miało powyżej 60 lat [10].

Zgodnie z danymi GUS [13] ponad 70% (=63 700 / 89 900) pacjentów z chorobą Parkinsona w Polsce jest w wieku minimum 70 lat, natomiast prawie 20% w wieku 60-69 lat.

Ze względu na zbliżone wartości wieku pacjentów leczonych apomorfina w USA oraz pacjentów chorych na Parkinsona w Polsce (publikacji GUS [13]) w niniejszej analizie przyjęto (analogicznie jak w analizie [redacted]) średni wiek pacjenta kwalifikującego się do terapii apomorfina na poziomie 67 lat (wiek zbliżony do średniej z zakresu 65-70 lat [24]).

Płeć pacjentów

Zgodnie z danymi GUS [13] w Polsce kobiety stanowią ponad 59,2% (=53 200 / 89 800) wszystkich pacjentów z chorobą Parkinsona.

Stan pacjentów oceniany w skali Hoehn i Yahr (H&Y)

Na podstawie badań uwzględnionych w przeglądzie [redacted] wydaje się zasadne przyjęcie, iż większość pacjentów kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PEN® to chorzy z postacią zaawansowania choroby Parkinsona określoną, jako stopień ≥ 2 w skali H&Y. Zgodnie z danymi (z badania ankietowego na grupie 500 neurologów oraz specjalistów z zakresu zaburzeń ruchowych) przedstawionymi w pracy Giovinazzo 2013 [12] wśród pacjentów z ChP leczonych apomorfina: 6,4% stanowili chorzy w stanie 1 lub 2 w skali H&Y, 40,2% w stanie 3 lub 4 H&Y, natomiast stopień 5 H&Y miało 53,4% pacjentów. W pracy LeWitt 2009 [23] wśród 543 pacjentów leczonych apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych rozkład pacjentów ze względu na stopień w skali H&Y wyglądał następująco:

Stopień I w skali H&Y:	2 osoby (0,4%);
Stopień II w skali H&Y:	142 osoby (26,2%);
Stopień III w skali H&Y:	266 osób (49,0%);
Stopień IV w skali H&Y:	119 osób (21,9%)
Stopień V w skali H&Y:	14 osób (2,6%).

4.2.6.2. Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii produktem APO-go PEN

Analogicznie, jak w analizie ekonomicznej [redacted] uwzględniono rezygnację z leczenia apomorfina w kolejnych cyklach terapii.

W przypadku, gdy zaprezentowane w odnalezionych publikacjach prawdopodobieństwa odnoszą się do okresów dłuższych niż jeden miesiąc (tj. długość 1 cyklu w modelu) przed wprowadzeniem do modelu zostały przetransponowane na miesięczne prawdopodobieństwa zgodnie ze standardową formułą:

$$P_1 = 1 - (1 - P(t))^{1/n}, \text{ gdzie}$$

P_1 – prawdopodobieństwo zdarzenia w okresie jednego cyklu,

$P(t)$ – prawdopodobieństwo zdarzenia w okresie t podanym w publikacji źródłowej,

n – liczba równych przedziałów o długości 1 cyklu zawierających się w okresie t z publikacji źródłowej.

Rezygnację z leczenia apomorfina w postaci powtarzalnych wstrzyknięć podskórnych

Rezygnację z leczenia apomorfina wyznaczono w oparciu o najliczniejsze (546 pacjentów) prospektywne badanie LeWitt 2009 [23] włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa przez autorów opracowania [redacted] (łączna liczba pacjentów włączonych do pozostałych 7 badań opisanych w pracy [redacted] to zaledwie 313 osób).

W badaniu LeWitt 2009 [23] spośród 546 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę apomorfiny 296 osób (54%) kontynuowało terapię powyżej 12 miesięcy (250 pacjentów przerwało terapię w trakcie 1 roku; =546-296). Średni czas uczestnictwa w badaniu wyniósł 578,8 dni [23]. Łącznie w trakcie badania leczenie przerwało 424 pacjentów [23], z czego u 44 (10,4%) chorych przyczyną był zgon osoby poddanej leczeniu.

Bazując na danych z badania LeWitt 2009 [23] prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii w pierwszym roku leczenia oszacowano na poziomie 41,0% (=250/546 x (100%-10,4%); wartość skorygowana o pacjentów, którzy zmarli w trakcie leczenia). W niniejszej analizie analogicznie, jak w publikacji [redacted] obliczono prawdopodobieństwo roczne rezygnacji z terapii apomorfina w drugim i kolejnych latach terapii bazując na danych z badania Hughes 1993 [20]. W badaniu tym wśród 49 pacjentów leczonych powyżej 1 roku, przerwanie terapii wystąpiło u 12 chorych (w szczególności 6 pacjentów zmieniło terapię apomorfina z postaci przerywanych bolusów na leczenie w postaci ciągłego wlewu podskórnego). Średni okres obserwacji wyniósł 27 miesięcy, stąd wyznaczono prawdopodobieństwo miesięczne rezygnacji z terapii APO-go PEN[®] na poziomie 1,9% (=1-(1-12/49)^(1/15); ponieważ wszyscy pacjenci byli leczeni co najmniej 12 miesięcy obliczenia przeprowadzono dla okresu powyżej 1 roku, tj. 15 miesięcy = 27 - 12).

W ramach wariantu dodatkowego analizy podstawowej wykorzystano dane z badania Hughes 1993 [20] na podstawie, którego przyjęto, że połowa pacjentów (50%= 6 / 12; spośród 12 pacjentów przerywających leczenie 6 chorych uczyniło to z powodu zmiany sposobu podawania apomorfiny [20]) przerywających leczenie produktem APO-go PEN[®] kwalifikuje się do objęcia terapią produktem APO-go PFS (zmiana sposobu podawania apomorfiny z postaci przerywanych bolusów na leczenie w postaci ciągłego wlewu podskórnego).

4.2.6.3. Prawdopodobieństwo zgonu

Z powodu braku polskich danych dotyczących śmiertelności w populacji docelowej chorych na Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, w niniejszej analizie założono analogicznie, jak w analizie Eggington 2014 [9] wzrost ryzyka zgonu z przyczyn naturalnych ze względu na stopień zaawansowania choroby Parkinsona oceniany w skali Hoehn i Yahr (H&Y). W pracy Eggington 2014 [9] przyjęto, że ryzyko zgonu u pacjentów w stanie 1 skali H&Y jest tożsame z ryzykiem zgonu w populacji ogólnej z przyczyn naturalnych, natomiast kolejne stopnie w skali H&Y związane są ze wzrostem ryzyka określonym poprzez ryzyko względne (RR; ang. *relative risk*): 2,03 (H&Y 2 vs. H&Y 1); 2,16 (H&Y 3 vs. H&Y 1) oraz 4,99 (H&Y 4 lub 5 vs. H&Y 1) [9]. W niniejszej analizie, zgodnie z przyjętą charakterystyką wyjściowa pacjentów (patrz rozdział 4.2.6.1) zdecydowana większość chorych kwalifikujących się do terapii apomorfina

jest w stanie ≥ 2 w skali H&Y, stąd założono wzrost ryzyka zgonu na poziomie 2,16 (H&Y 3 vs. H&Y 1), jako wartość środkowa pomiędzy RR dla stanu 2 H&Y oraz RR dla stanów 4 lub 5 H&Y.

Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępowaniem choroby, jednakże odpowiadające prawdopodobieństwu zgonu u pacjentów ze stopniem 1 w skali H&Y) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej kobiet i mężczyzn przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2012 roku [14]. Tablice zawierają prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku (niezależnie od przyczyny) w określonym wieku (od 0 do 100 lat), z uwzględnieniem płci. W analizie wykorzystano wartości przetransformowane standardową formułą (patrz rozdział 4.2.6.2) na ryzyka miesięczne z uwzględnieniem proporcji kobiet (59,2%) i mężczyzn (40,8%) w populacji chorych na Parkinsona (patrz rozdział 4.2.6.1). Średni wiek wyjściowy pacjenta w modelu przyjęto na poziomie 67 lat, natomiast horyzont czasowy analizy wpływu na budżet ustalono na 3 lata – w związku z tym, dla uproszczenia, w poniższej tabeli przedstawiono jedynie prawdopodobieństwa zgonu dla pacjentów z przedziału wiekowego 67-70 lat. Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze BIA_APO-go_PEN.xlsm.

Tabela 15.
Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu				Miesięczne ryzyko zgonu w populacji docelowej
	Mężczyźni	Kobiety	Ogólne*	Populacja docelowa**	
67	0,02896	0,01255	0,0192	0,04155	0,00353
68	0,03088	0,01353	0,0206	0,04450	0,00379
69	0,03298	0,01464	0,0221	0,04777	0,00407
70	0,03529	0,01591	0,0238	0,05143	0,00439

* Prawdopodobieństwo obliczone z uwzględnieniem proporcji kobiet i mężczyzn w populacji chorych na Parkinsona w Polsce

** Prawdopodobieństwo obliczone z uwzględnieniem wzrostu ryzyka zgonu w populacji docelowej względem populacji ogólnej chorych na Parkinsona (RR: 2,16 H&Y 3 vs. H&Y 1)

4.2.7. Koszty

W analizie kosztów uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Zidentyfikowano następujące źródła kosztów bezpośrednich:

- koszt apomorfiny,
- koszt podania leku,
- koszt doustnych leków przeciwparkinsonowych,
- koszty monitorowania terapii;
- koszty domperydonu.

Pomimo pozytywnego wpływu leczenia produktem APO-go PEN® na sprawność ruchową chorych (m.in. skrócenie czasu trwania stanów **off**) [25], w niniejszej analizie przyjęto – analogicznie, jak w [] – konserwatywnie (na niekorzyść interwencji, tj. produktu

APO-go PEN), że zmiana w zakresie czasu trwania stanów *off* nie wpłynie na zmianę pozostałych kosztów ogólnych choroby Parkinsona (np. leczenie szpitalne, rehabilitacja, dodatkowe wizyty ambulatoryjne).

4.2.7.1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego APO-go PEN®

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu APO-go PEN®.

Tabela 16.
Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu APO-go PEN®

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.7.2. Koszty preparatu APO-go PEN®

Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy APO-go-PEN® we wniosku o objęcie refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku wnioskuje o ustalenie ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego APO-go-PEN® na poziomie [REDACTED]

Poniższa tabela przedstawia wyznaczenie ceny detalicznej brutto produktu leczniczego APO-go-PEN® wpisanego do wykazu leków refundowanych oraz kwotę refundacji NFZ.

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	
Nazwa, postać i dawka leku	APO-go-PEN®, Opakowanie jednostkowe: 5 wstrzykiwaczy o pojemności 3 ml, w plastikowej formowanej tacce, w tekturowym pudełku [5]
Substancja czynna	apomorfina (1 ml zawiera 10 mg chlorowodorku apomorfiny)
Kod EAN ¹	5 909 991 000 233
Zawartość opakowania jednostkowego	150 mg (5 × 30 mg) [5] (1 wstrzykiwacz zawiera 30 mg apomorfiny)
DDD ²	20 mg
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe	7,5 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)
Cena zbytu netto ³	██████████
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	██████████
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%)	██████████
Marża detaliczna / opakowanie jednostkowe	██████████
Cena detaliczna	██████████
Założenie dotyczące grupy limitowej	██
Czy lek stosowany jest dłużej niż 30 dni? ⁶	██
Miesięczny koszt stosowania ⁸ (odpłatność świadczeniobiorcy przy założeniu 30% limitu finansowania)	██
Odniesienie do płacy minimalnej ⁹ (5% minimalnego wynagrodzenia za pracę)	██████████
Czy miesięczny koszt stosowania przekracza 5%? ⁶	██████████
Wysokość limitu finansowania ¹⁰	██████████
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹¹	██████████

Tabela 19.
Dzienny oraz miesięczny (=1 cykl) koszt produktu leczniczego APO-go PEN®

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Koszt / dzień [PLN]*		Miesięczny koszt [PLN]*	
	persp. NFZ	persp. wspólna	persp. NFZ	persp. wspólna
APO-go PEN, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 wstrz. 3 ml	■	■	■	■

[Redacted text block]

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Parametr	Koszt roczny [PLN]		
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta*
Koszt OTD (pacjenci leczeni APO-go PEN) – 1 rok terapii	1 723,22	1 837,08	113,87
Koszt OTD (pacjenci leczeni APO-go PEN) – 2 i kolejne lata terapii	1 644,64	1 753,32	108,68
Koszt monitorowania terapii APO-go PEN® – 1 rok terapii	234,68	234,68	0,00
Koszt monitorowania terapii APO-go PEN® – 2 i kolejne lata terapii	203,39	203,39	0,00
Koszty uwzględnione w grupie pacjentów poddanych terapii wyłącznie OTD			
Koszt OTD – 1 rok terapii	1 723,22	1 837,08	113,87
Koszt OTD – 2 i kolejne lata terapii	1 723,22	1 837,08	113,87
Koszt monitorowania terapii OTD –1 rok i kolejne lata terapii	135,59	135,59	0,00

* Różnica pomiędzy kosztem wyznaczonym dla perspektywy wspólnej, a kosztem z perspektywy budżetu NFZ

Koszt hospitalizacji związanej z ustaleniem dawki apomorfiny został uwzględniony w modelu tylko w 1 miesiącu terapii apomorfina (tzn. koszt hospitalizacji doliczono tylko do pierwszego cyklu w którym pacjent zostaje objęty leczeniem produktem APO-go PEN). Pozostałe koszty zostały przeskalowane do wartości miesięcznych (=1 cykl w modelu). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze BIA_APO-go_PEN.xlsm.

Tabela 22.
Przeskalowane dodatkowe koszty na cykl terapii uwzględnione w analizie

Parametr	Koszt / cykl (1 miesiąc) [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Pozostałe koszty uwzględnione w grupie pacjentów poddanych terapii APO-go PEN+OTD		
Koszt hospitalizacji związanej z ustaleniem dawki progowej leku APO-go PEN® (koszt jednorazowy liczony tylko na początku terapii apomorfina)	1 144,00	0,00
Koszt podania leku APO-go PEN® (koszt środków medycznych związanych z podaniem)	0,00	75,28
██	████	████
██	████	████
Koszt OTD (pacjenci leczeni APO-go PEN) – 1 rok terapii	143,60	9,49
Koszt OTD (pacjenci leczeni APO-go PEN) – 2 i kolejne lata terapii	137,05	9,06
Koszt monitorowania terapii APO-go PEN® – 1 rok terapii	19,56	0,00
Koszt monitorowania terapii APO-go PEN® – 2 i kolejne lata terapii	16,95	0,00
Pozostałe koszty uwzględnione w grupie pacjentów poddanych terapii wyłącznie OTD		
Koszt OTD – 1 rok terapii	143,60	9,49
Koszt OTD – 2 i kolejne lata terapii	143,60	9,49

Parametr	Koszt / cykl (1 miesiąc) [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Koszt monitorowania terapii OTD	11,30	0,00

* Koszt leczenia działań niepożądanych zostały uwzględnione w koszcie monitorowania terapii [22]

4.2.8. Zużyte zasoby

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowano w modelu liczbę pacjentów poddanych terapii produktem APO-go PEN® w danym roku oraz liczbę zużytych opakowań produktu APO-go PEN® (5 wstrz. 3 ml; 10 mg/ml) w rozważanej populacji pacjentów. Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze BIA_Apo-go_PEN.xlsm dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 23.
Liczba osób leczonych produktem APO-go PFS oraz liczba zużytych opakowań produktu APO-go PFS w danym roku

Rok	Liczba osób poddanych terapii APO-go PEN		Liczba zużytych opakowań produktu APO-go PEN® (5 wstrz. 3 ml)	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Analiza podstawowa				
2015	█	█	█	█
2016	█	█	█	█
2017	█	█	█	█
Scenariusz minimalny				
2015	█	█	█	█
2016	█	█	█	█
2017	█	█	█	█
Scenariusz maksymalny				
2015	█	█	█	█
2016	█	█	█	█
2017	█	█	█	█

Wariant dodatkowy analizy podstawowej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną w ramach ██████████ prognozowaną liczbę pacjentów leczonych produktem APO-go PFS w latach 2015-2017 oraz liczbę zużytych opakowań produktu APO-go PFS (5 amp.-strzyk. 10 ml; 5mg/ml) oraz APO-go PEN® (10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 wstrz. 3 ml) w przypadku równoczesnej refundacji produktów APO-go PEN® oraz APO-go PFS.

Tabela 24.

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

*

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowano w wariancie dodatkowym analizy podstawowej liczbę pacjentów poddanych terapii produktem APO-go PEN® i/lub APO-go PFS w danym roku oraz liczbę zużytych opakowań produktu APO-go PFS (5 amp.-strzyk. 10 ml; 5mg/ml) oraz APO-go PEN® (10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 wstrz. 3 ml) w rozważanej populacji pacjentów.

Tabela 25.

Liczba osób leczonych produktem APO-go PEN® oraz APO-go PFS (z uwzględnieniem pacjentów stosujących, jako leczenie wspomagające bolusy APO-go PEN)

Rok	Liczba osób poddanych terapii APO-go PEN		Liczba osób poddanych terapii APO-go PFS		[Redacted]	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Wariant dodatkowy analizy						
2015	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2016	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2017	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 26.

Liczba osób leczonych produktem APO-go PEN® oraz APO-go PFS (z uwzględnieniem pacjentów stosujących, jako leczenie wspomagające bolusy APO-go PEN)

Rok	Liczba zużytych opakowań produktu APO-go PEN® (5 amp.-strzyk. 3 ml)*		[Redacted]	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	[Redacted]	[Redacted]
2015	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2016	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2017	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.2.9. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [1].

4.2.10. Współczynnik *compliance*

Jednym z podstawowych warunków zastosowania u chorego apomorfiny jest zapewnienie codziennej obecności i pomocy ze strony opiekuna [4], stąd w niniejszej analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów i ich rodzin do wskazań terapii (przyjmowanie zalecanych dziennych dawek każdego dnia roku).

4.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta.

4.3.1. Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ) – wyniki analizy bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz inkrementalne wydatki NFZ przy założeniu wprowadzenia refundacji leku APO-go PEN® w trzyletnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2017).

Tabela 27
Przewidywane koszty budżetu NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa (bez RSS)

Rok	Scenariusz istniejący [PLN]	Scenariusz istniejący [PLN]	Scenariusz nowy	Scenariusz nowy [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1 370 480,78
2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	3 747 402,61
2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	4 489 484,67

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PEN® roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się o około 1,4 mln PLN w 2015 roku do około 4,5 mln PLN w 2017 roku w porównaniu z wydatkami

ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. [REDACTED]

4.3.2. Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ) – wyniki analizy z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz inkrementalne wydatki NFZ przy założeniu wprowadzenia refundacji leku APO-go PEN® oraz uwzględnieniu proponowanego mechanizmu RSS.

Tabela 28
Przewidywane koszty budżetu NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa (z RSS)

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

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PEN® oraz uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach [REDACTED]

4.3.3. Perspektywa pacjenta

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz inkrementalne wydatki z perspektywy pacjenta przy założeniu wprowadzenia refundacji leku APO-go PEN® w trzyletnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2017). [REDACTED]

Tabela 29
Przewidywane koszty z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa

Rok	Scenariusz istniejący [PLN]	+	Scenariusz nowy	+	Koszt inkrementalny [PLN]
2015	█	█	█	█	134 416,72
2016	█	█	█	█	379 668,12
2017	█	█	█	█	462 295,43

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PEN® roczne wydatki z perspektyw pacjenta na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się o około: 134 tys. PLN w 2015 roku do około 462 tys. PLN w roku 2017 w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

█
█
█
█
█
█

4.3.4. Wyniki wariantu dodatkowego analizy podstawowej

Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ)

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną w ramach analizy █ prognozowane koszty oraz inkrementalne wydatki NFZ przy założeniu wprowadzenia równoczesnej refundacji produktów APO-go PEN® oraz APO-go PFS w rozważanej populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS.

█

█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną korektę kosztów leczenia pacjentów wymagających zmiany sposobu podawania apomorfiny z postaci przerywanych bolusów na leczenie w postaci

ciągłego wlewu podskórnego, po zaprzestaniu przez nich terapii APO-go PEN® ([REDACTED])
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] w modelu BIA – patrz rozdział 4.2.6). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze BIA_APO-go_PEN.xlsm.

Tabela 31.
Korekta kosztów leczenia pacjentów wymagających zmiany sposobu podawania apomorfiny

Rok	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa pacjenta [PLN]
2015	9 547,63	584,87
2016	59 555,30	3 648,27
2017	136 500,65	8 361,84

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz inkrementalne wydatki NFZ przy założeniu wprowadzenia równoczesnej refundacji produktów APO-go PEN® oraz APO-go PFS w rozważanej w niniejszej analizie populacji docelowej pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED] oraz wyników uzyskanych w analizie podstawowej (patrz rozdziały 4.3.1-4.3.2) pomniejszonych o korektę kosztów leczenia pacjentów wymagających zmiany sposobu podawania apomorfiny. Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze BIA_APO-go_PEN.xlsm.

Tabela 32
Przewidywane koszty budżetu NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym – wariant dodatkowy analizy podstawowej

Rok	Scenariusz siniejący	[REDACTED]	Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	Koszt inkrementalny [PLN]
[REDACTED]						
2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	9 375 305,20
2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	26 250 692,64
2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	32 386 955,23
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Perspektywa pacjenta

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną w ramach analizy [REDACTED] prognozowane koszty oraz inkrementalne wydatki z perspektywy pacjenta przy założeniu wprowadzenia równoczesnej refundacji produktów APO-go PEN[®] oraz APO-go PFS w rozważanej populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do terapii produktem APO-go PFS.

[REDACTED]

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

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz inkrementalne wydatki z perspektywy pacjenta przy założeniu wprowadzenia równoczesnej refundacji produktów APO-go PFS[®] oraz APO-go PEN[®] w rozważanej w niniejszej analizie populacji docelowej pacjentów.

[REDACTED] oraz wyników uzyskanych w analizie podstawowej (patrz rozdziały 4.3.1-4.3.2) pomniejszonych o korektę kosztów leczenia pacjentów wymagających zmiany sposobu podawania apomorfiny (patrz Tabela 31). Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze BIA_APO-go_PEN.xlsm.

Tabela 34
Przewidywane koszty z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym – wariant dodatkowy analizy podstawowej

Rok	Scenariusz siniejący	[REDACTED]	Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	Koszt inkrementalny [PLN]
2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	928 096,80
2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1 936 801,94
2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1 603 728,73

W przypadku równoczesnej refundacji preparatów APO-go PFS[®] oraz APO-go PEN[®] roczne wydatki z perspektywy pacjenta na produkt APo-go PEN w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się nieznacznie w porównaniu ze wzrostem wydatków uzyskanym w ramach analizy podstawowej (refundacja tylko produktu APO-go PFS; patrz rozdział 4.3.3).

4.4. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny wzrost (scenariusz maksymalny) lub spadek (scenariusz minimalny) wydatków z perspektywy budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

W scenariuszu minimalnym uwzględniono:

- Liczebność populacji chorych na Parkinsona wyznaczoną w oparciu o współczynnik chorobowości na poziomie 120 przypadków na 100 000 osób w populacji ogólnej [40,39] (patrz rozdział 4.2.1), stąd liczebność populacji docelowej jest mniejsza niż rozważana w analizie podstawowej (patrz rozdział 4.2.1.1; Tabela 9 oraz Tabela 10);
- Okres 3-letni (36 miesięcy) objęcia leczeniem apomorfina wszystkich (100%) pacjentów z ChP kwalifikujących się do terapii APO-go PEN® (patrz rozdział 4.2.5.2).

W scenariuszu maksymalnym uwzględniono:

- Liczebność populacji chorych na Parkinsona wyznaczoną w oparciu o nieskorygowane współczynniki chorobowości podane w publikacji GUS [13] (patrz rozdział 4.2.1), stąd liczebność populacji docelowej jest większa niż rozważana w analizie podstawowej (patrz rozdział 4.2.1.1; Tabela 9 oraz Tabela 10);
- Okres 1 roczny (12 miesięcy) objęcia leczeniem apomorfina wszystkich (100%) pacjentów z ChP kwalifikujących się do terapii APO-go PEN® (patrz rozdział 4.2.5.2).

4.4.1. Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ)

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane koszty ponoszone na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz inkrementalne wydatki NFZ przy założeniu wprowadzenia refundacji leku APO-go PEN® w trzyletnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2017).

Tabela 35
Przewidywane koszty budżetu NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza scenariuszy skrajnych

Rok	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy		Koszt inkrementalny [PLN]
Wyniki bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS)					
Analiza podstawowa					
2015					1 370 480,78
2016					3 747 402,61
2017					4 489 484,67
Scenariusz minimalny					

Rok	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy		Koszt inkrementalny [PLN]
2015					473 546,05
2016					1 442 648,82
2017					2 302 871,87
Scenariusz maksymalny					
2015					4 099 970,69
2016					6 008 579,89
2017					6 152 114,97
Scenariusz minimalny					
Scenariusz średni					
Scenariusz optymistyczny					

[Redacted text block]

4.4.1. Perspektywa pacjenta

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane koszty ponoszone na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych oraz inkrementalne wydatki z perspektywy pacjenta przy założeniu wprowadzenia refundacji leku APO-go PEN® w trzyletnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2017).

Tabela 36
Przewidywane koszty z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza scenariuszy skrajnych

Rok	Scenariusz istniejący [PLN]	+	Scenariusz nowy	+	Koszt inkrementalny [PLN]
Analiza podstawowa					
2015		+		+	134 416,72
2016		+		+	379 668,12
2017		+		+	462 295,43
Scenariusz minimalny					
2015		+		+	46 445,38
2016		+		+	145 674,40
2017		+		+	234 772,21
Scenariusz maksymalny					
2015		+		+	402 125,02
2016		+		+	625 689,01
2017		+		+	622 891,80

4.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie refundacji produktu APO-go PEN® generalnie nie powinno mieć wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Nie powinno powodować istotnych konsekwencji w wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Wprowadzenie finansowania APO-go PEN® nie stwarza ponadto potrzeby przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.

4.6. Aspekty społeczne i etyczne

Wprowadzenie refundacji produktu APO-go PEN® nie powinno faworyzować jednych grup pacjentów kosztem innych. O podjęciu leczenia decydują tylko przesłanki natury medycznej stąd, przy jednakowych potrzebach pacjentów dostęp do terapii powinien być niekwestionowany. Powyższa decyzja refundacyjna nie powinna powodować problemów społecznych, rodzinnych ani dotyczących płci. Nie powoduje dylematów moralnych, lęków oraz stygmatyzacji. Nie stwarza zagrożenia brakiem akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych.

Pacjenci z chorobą Parkinsona niekwalifikujący się do zabiegu DBS bądź rezygnujący z wykonania tegoż zabiegu, u których występują fluktuacje ruchowe (zjawisk „on-off”), niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych stanowią grupę społecznie upośledzoną o największych potrzebach zdrowotnych, dla których w obecnej sytuacji prawnej brak możliwości optymalnego leczenia. Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca APO-go PEN[®] powinna w sposób diametralny zmienić sytuację, przynosząc wzrost poziomu satysfakcji z otrzymywanej opieki medycznej.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie stoi w sprzeczności z obowiązującymi obecnie regulacjami prawnymi (tym samym nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie). Nie powoduje łamania praw pacjenta ani praw człowieka.

Dostępne dowody naukowe nie uzasadniają wskazywania żadnej z zaawansowanych terapii ChP tj. apomorfiny, DBS lub dojelitowych wlewów lewodopy, jako preferowanej względem pozostałych – w praktyce klinicznej istotne jest przeprowadzenie indywidualnego wyboru metody leczenia, na podstawie kompleksowej analizy czynników wpływających na jakość życia chorego, z uwzględnieniem przeciwwskazań i preferencji pacjenta [27]. Pacjent powinien zostać szczegółowo poinformowany o możliwych w jego przypadku opcjach terapeutycznych w celu zapewnienia czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania oraz uzyskaniu zgody na zastosowane leczenie.

4.7. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji apomorfiny (leku APO-go PEN[®]) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta dla trzyletniego horyzontu czasowego (lata 2015-2017).

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze: „istniejący” tj. brak refundacji apomorfiny i „nowy” po wprowadzeniu refundacji leku APO-go PEN[®].

Aktualne roczne wydatki budżetu NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w rozważanym w niniejszej analizie stanie klinicznym oscyluj w granicach około 500-600 tys. PLN (patrz wyniki uzyskane dla scenariusza „istniejącego”: rozdział 4.3.1).

Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ) – wynik bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PEN[®] roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się o około 1,4 mln PLN w 2015 roku do około 4,5 mln PLN w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. [REDACTED]

Perspektywa pacjenta

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PEN[®] roczne wydatki z perspektyw pacjenta na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się o około: 134 tys. PLN w 2015 roku do około 462 tys. PLN w roku 2017 w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do preparatu APO-go PEN[®] umożliwi chorym na Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (zjawisk „on-off”), niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która nie tylko pozwoli im na normalne funkcjonowanie w środowisku rodzinnym i społecznym, ale również poprawi jakość życia poprzez poprawę samooceny i stanu emocjonalnego.

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji leku APO-go PEN[®] przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy w poszczególnych scenariuszach. Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy NFZ i perspektywy pacjenta.

Tabela 37.
Wyniki analizy wpływu na budżet: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach

Rok	Zmiana wydatków z budżetu		
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia proponowanego RSS			
2015	1 370 480,78	473 546,05	4 099 970,69
2016	3 747 402,61	1 442 648,82	6 008 579,89
2017	4 489 484,67	2 302 871,87	6 152 114,97
██			
██	██████████	██████████	██████████
██	██████████	██████████	██████████
██	██████████	██████████	██████████
Perspektywa pacjenta			
2015	134 416,72	46 445,38	402 125,02
2016	379 668,12	145 674,40	625 689,01
2017	462 295,43	234 772,21	622 891,80

5. SPIS TABEL

Tabela 1 Współczynniki chorobowości oraz zapadalności na chorobę Parkinsona w podziale na grupy wiekowe – wyniki badania Wender 1989 [37]	11
Tabela 2 Osoby dorosłe (w wieku 15 i więcej lat) w Polsce według wieku oraz z uwzględnieniem występowania choroby Parkinsona – dane GUS [13]	12
Tabela 3 Współczynniki chorobowości na chorobę Parkinsona w podziale na grupy wiekowe uwzględnione w poszczególnych wariantach analizy	13
Tabela 4 Prognoza liczby ludności Polski w poszczególnych grupach wiekowych dla lat 2014-2015	13
Tabela 5 Prognozowana liczba osób dorosłych chorych na Parkinsona w Polsce w latach 2014-2015	13
.....	
.....	
.....	15
.....	15
Tabela 8 Liczebność populacji chorych na Parkinsona, u których zostałyby zastosowane apomorfina (produkt APO-go PFS lub APO-go PEN® w przypadku jego refundacji) – na podstawie doniesień brytyjskich [2]	17
Tabela 9 Liczebność populacji chorych na Parkinsona u których zostałby zastosowany produkt APO-go PEN® w przypadku jego refundacji	18
.....	
.....	19
Tabela 11 Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	22
Tabela 12 Udziały w rynku – scenariusz „istniejący” – wariant dodatkowy analizy podstawowej ...	22
Tabela 13 Prognozowane objęcie leczeniem produktem APO-go PEN® w populacji docelowej	23
Tabela 14 Prognozowane objęcie leczeniem produktem APO-go PEN® w populacji docelowej – wariant dodatkowy analizy podstawowej	23
Tabela 15. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych	29
Tabela 16. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu APO-go PEN®	30
.....	
.....	31
.....	
.....	32
Tabela 19. Dzienny oraz miesięczny (=1 cykl) koszt produktu leczniczego APO-go PEN®	33
.....	
.....	33
Tabela 21. Koszty dodatkowe związane z terapią APO-go PEN® i/lub OTD w rozważanej populacji docelowej – na podstawie opracowania	34
Tabela 22. Przeskalowane dodatkowe koszty na cykl terapii uwzględnione w analizie	35
Tabela 23. Liczba osób leczonych produktem APO-go PFS oraz liczba zużytych opakowań produktu APO-go PFS w danym roku	36

Tabela 24. [redacted]	
[redacted]	
[redacted]	37
Tabela 25. Liczba osób leczonych produktem APO-go PEN® oraz APO-go PFS (z uwzględnieniem pacjentów stosujących, jako leczenie wspomagające bolusy APO-go PEN)	37
Tabela 26. Liczba osób leczonych produktem APO-go PEN® oraz APO-go PFS (z uwzględnieniem pacjentów stosujących, jako leczenie wspomagające bolusy APO-go PEN)	37
Tabela 27 Przewidywane koszty budżetu NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa (bez RSS)	38
Tabela 28 Przewidywane koszty budżetu NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa (z RSS)	39
Tabela 29 Przewidywane koszty z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa	40
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	40
Tabela 31. Korekta kosztów leczenia pacjentów wymagających zmiany sposobu podawania apomorfiny	41
Tabela 32 Przewidywane koszty budżetu NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym – wariant dodatkowy analizy podstawowej	41
[redacted]	
[redacted]	42
Tabela 34 Przewidywane koszty z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym – wariant dodatkowy analizy podstawowej	42
Tabela 35 Przewidywane koszty budżetu NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza scenariuszy skrajnych	43
Tabela 36 Przewidywane koszty z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym – analiza scenariuszy skrajnych	45
Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach	48

6. SPIS RYSUNKÓW

.....25

7. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1.
2. Apomorphine – Traffic light classification- Amber 2 Information sheet for Primary Care Prescribers; Date approved by Notts APC: October 2013; Nottinghamshire Area Prescribing Committee;
<http://www.nottsapc.nhs.uk/attachments/article/2/parkinsons%20disease%20apomorphine%20information%20sheet.pdf?UNLID=9109359732014616134754> (ostatni dostęp 16.06.2014)
3. Bank Danych Lokalnych GUS;
http://stat.gov.pl/bdl/app/dane_podgrup.display?p_id=575192&p_token=0.2984944670461118# (ostatni dostęp 11.06.2014)
4. Bogucki A., Sławek J., Boczarska-Jedynak M. et al., *Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych*; Polski Przegląd Neurologiczny, 2014, tom 10, nr 1; 1-8
5. Charakterystyka produktu leczniczego APO-go PEN® (dostarczona przez producenta leku)
6. Charakterystyka produktu leczniczego APO-go PFS (dostarczona przez producenta leku)
7. Drug Therapy Guidelines: Dopamine Agonists for Parkinson's Disease Apokyn® (Apomorphine) Hydrochloride Injection Effective Date: 11/20/07 Committee Review Date: 9/26/04, 2/1/06, 8/29/06, 11/5/07; https://www.bsneny.com/content/neny_prov_quid_apokyn.pdf (ostatni dostęp 22.05.2014)
8. Duodopa w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona; Analiza problemu decyzyjnego; Wersja 1.6; <http://aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/60-zlc-046-2012/283-046-2012-aw;>
9. Eggington S., Valdeoriola F., Chaudhuri K.R., et al. *The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease*. J Neurol (2014) 261:106–116; DOI 10.1007/s00415-013-7148-z
10. FDA; *New Molecular Entity Postmarketing Safety Evaluation Pilot Program Final Report* <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugssafetyinformationforpatientsandproviders/ucm185252.htm> (ostatni dostęp 27.05.2014)
11. Fereshtehnejad S-M., Lökk J., *Orthostatic Hypotension in Patients with Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism*; Hindawi Publishing Corporation Parkinson's Disease Volume 2014, Article ID 475854, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/475854>
12. Giovinazzo A., Agro A., Bryson N., Tankosic T., Apomorphine for Off Periods in Parkinson's Disease: Clinical Use and Potential of a Developmental Sublingual Formulation, APL130277; 26 April 2013; Cynapsus Therapeutics, Inc; Canada
13. Główny Urząd Statystyczny *Departament Statystyki Społecznej Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r.*, Warszawa 2006; http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004.pdf; (ostatni dostęp 12.05.2014).
14. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2012 r. Tablice trwania życia ludności wg płci i wieku w podziale na miasto i wieś. Średnie trwanie życia wg regionów, województw i podregionów. Komentarz analityczny wraz z prezentacją graficzną oraz opis metody obliczeń. Data publikacji 05.08.2013 <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2012-r-,2,7.html>

15. Główny Urząd Statystyczny; Baza Demografia; Generowanie zestawień - wyniki badań bieżących; <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/CustomSelect.aspx> (ostatni dostęp 13.05.2013)
16. Główny Urząd Statystyczny; Baza Demografia; Prognoza ludności na lata 2008-2035; <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx> (ostatni dostęp 13.05.2014)
17. Główny Urząd Statystyczny; Departament Badań Demograficznych i Rynku Pracy; Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym Polski do 2013 roku; Materiał na konferencję prasową w dniu 30 stycznia 2014 r.; http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/12/4/1/I_podst_inf_o_rozwoju_dem_pl_do_2013.pdf (ostatni dostęp 13.05.2014)
18. Główny Urząd Statystyczny; Departament Badań Demograficznych; *Monitoring wyników prognozy dla 2010 roku*; Warszawa, 1 grudnia 2011 r.; http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbcr/qus/lu_monitoring_wynikow_prognozy_dla_2010r.pdf (ostatni dostęp 13.05.2014)
19. Hughes A., Daniel S., Ben-Shlomo Y., Lees A., The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service; *Brain* (2002) 125 (4): 861-870. doi: 10.1093/brain/awf080
20. Hughes A.J., Bishop S., Kleedorfer B., et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord.* 1993 Apr;8(2):165-70.
21. Informator o Lekach (Leki w Polsce) zamieszczony na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia, [<http://bil.aptek.pl/servlet/leki/serach>] (dostęp 2014-06-09)
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
23. LeWitt PA;Ondo WG;Van LB;Bottini PB; Open-label study assessment of safety and adverse effects of subcutaneous apomorphine injections in treating 'off' episodes in advanced Parkinson disease *Clin Neuropharmacol*2009 Mar-Apr;32:89-93
24. MacMahon D., The use of Apomorphine in the older patient; *ACNR • VOLUME 3 NUMBER 3 JULY/AUGUST 2003*; <http://www.acnr.co.uk/pdfs/volume3issue3/v3i3specfeat2.pdf> (ostatni dostęp 28.05.2014)
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
26. Morgantea L., Morgantea F., Moro E. et al., How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire; *Parkinsonism and Related Disorders* 13 (2007) 528–531
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
28. *Parkinson's Australia Submission to The Productivity Commission Inquiry into Aged Care Services*; Date received 29/07/2010; p.1-19 http://www.pc.gov.au/data/assets/pdf_file/0018/100917/sub122.pdf (ostatni dostęp 26.05.2014)

29. Pickard S., Life with Parkinson's A life with Parkinson's is a life where every day is challenging; The European Parkinson's Disease Association (EPDA); <http://www.epda.eu.com/en/parkinsons/life-with-parkinsons/part-1/> (ostatni dostęp 21.05.2014)
30. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. Dz.U. 2013 poz. 1074.
31. Sienkiewicz J., Poradnik dla osób z chorobą Parkinsona; Fundacja Życ z chorobą Parkinsona; Poradnik dla osób z chorobą Parkinsona; ISBN 978-83-931028-0-8; http://www.parkinsonfundacja.pl/datastore/download/poradnik_parkinson_drSienkiewicz.pdf (ostatni dostęp 23.05.2014)
32. Siuda J, Boczarska-Jedynak M, Krzystanek E, Świat M, Skrzypek M, Opala G. Rozpowszechnienie wybranych chorób neurologicznych w wieku podeszłym. W: Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P. (red.) Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Wyd. I. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012 <http://polsenior.iimcb.gov.pl/monografia/146783890334e7540c3fc59e1d7cdd6e> (ostatni dostęp 12.05.2014)
33. Tyne H.L., Parsons J., Sinnott A., Fox S.H., Fletcher N.A., Steiger M.J. A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. J Neurol. 2004 Nov;251(11):1370-1374
34. Usiarczyk A., Niewidoczni dla systemu; 18-12-2013, ostatnia aktualizacja 18-12-2013 14:47; <http://www.rp.pl/artykul/1073657.html?print=tak&p=0> (ostatni dostęp 16.06.2014)
35. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
36. Vernalis Acquires Rights to Apokyn®, a Marketed Drug for Advanced Parkinson's Disease, from Mylan; 04 November 2005; Media centre; <http://www.vernalis.com/media-centre/archive-releases/2005-releases/528> (ostatni dostęp 21.05.2014)
37. Wender M, Pruchnik D, Kowal P, Florczak J, Zalejski M. Epidemiologia choroby Parkinsona w województwie poznańskim. Przeg. Epid. XLIII, 1989, 2: 150-155
38. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N04BC07 (dostęp 2014-05-13)
39. Wniosek o objęcie refundacją leku: Dacepton (apomorphini hydrochloridum) w ramach programu lekowego Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie; Analiza weryfikacyjna; Nr: AOTM-RK-4351-7/2013; sierpień 2013 rok; Agencja Oceny Technologii Medycznych; Wydział Oceny Technologii Medycznych
40. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) w ramach programu lekowego Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona; Analiza weryfikacyjna; Nr: AOTM-OT-4351-5/2012; 30 sierpień 2012 rok; Agencja Oceny Technologii Medycznych; Wydział Oceny Technologii Medycznych
41. Woźnicka A., *Powiedz, jak ci pomóc* Raport z badań ankietowych przeprowadzonych wśród osób z chorobą Parkinsona; Fundacja Życ z chorobą Parkinsona; Warszawa, grudzień 2008; http://www.parkinsonfundacja.pl/datastore/download/Raport_z_badan_do_internetu.pdf (ostatni dostęp 13.05.2014)