

*Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do raportu HTA dla
preparatu APO-go PFS[®] (apomorfina)
zgodnie z uwagami AOTM
zawartymi w piśmie Ministra
Zdrowia MZ-PLR-4610-646/MS/14.*

Instytut Arcana

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



Pismo MZ:

I. W analizie ekonomicznej analiza wrażliwości nie zawiera określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5, m. in.: prawdopodobieństwa przerwania leczenia oraz dawek leków, (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia, a tym samym § 5. ust. 9 pkt 2 i 3 Rozporządzenia).

INAR:

Poniżej zamieszczono uzupełnienie analizy wrażliwości o określenie zakresów zmienności wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 dla parametrów dawkowanie leków oraz przerwania w trakcie stabilizacji leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości oraz uzasadnienie wyboru parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości stanowiących zakres zmienności parametrów rozważonych w analizie podstawowej.

Tabela 1.
Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem ich wyboru – uzupełnienie

Parametry	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności
		MIN	MAX	
Dzienna dawka apomorfiny [mg]	74,2	51,6	100	Minimalna oraz maksymalna dawka apomorfiny określona na podstawie badań stanowiących źródło oszacowania wartości średniej przyjętej w analizie podstawowej, minimalną dawkę przyjęto na podstawie badania <i>Stocchi 2001</i> [7] natomiast dawkę maksymalną określono w oparciu o badanie <i>Di Rosa 2003</i> [3] (zobacz Tabela 2)
Dzienna dawka doustnego leczenia standardowego (leki przeciwparkinsonowe) w ramieniu interwencji [mg]	I cykl: I 190,7 Kolejne cykle: 753,6	I cykl: I 077,8 Kolejne cykle: 458,8	I cykl: I 405,0 Kolejne cykle: 808,0	Minimalne oraz maksymalne dawki doustnych leków przeciwparkinsonowych określono na podstawie badań stanowiących źródło oszacowania wartości średnich przyjętych w analizie podstawowej, minimalne dawki przyjęto na podstawie badania <i>Martinez-Martin 2011</i> [8] natomiast dawki maksymalne określono w oparciu o badanie <i>Garcia-Ruiz 2008</i> [4] (1 cykl) oraz <i>Tyne 2004</i> [10] (kolejne cykle) (zobacz Tabela 3)
Dzienna dawka doustnego leczenia standardowego (leki przeciwparkinsonowe) w ramieniu komparatora [mg]	I cykl: I 190,7 Kolejne cykle: I 337,0	I cykl: I 077,8 Kolejne cykle: I 210,3	I cykl: I 405,0 Kolejne cykle: I 577,7	Minimalne oraz maksymalne dawki doustnych leków przeciwparkinsonowych określono na podstawie badań stanowiących źródło oszacowania wartości średnich przyjętych w analizie podstawowej, minimalną dawkę wyjściową przyjęto na podstawie badania <i>Martinez-Martin 2011</i> [8] natomiast wyjściową dawkę maksymalną określono w oparciu o badanie <i>Garcia-Ruiz 2008</i> [4], w kolejnych cyklach przyjęto zwiększenie dawkowania leków doustnych jak w analizie podstawowej (na podstawie publikacji <i>Martinez-Martin 2011</i> [8]) (zobacz Tabela 4)
Roczne zużycie domperidonu [mg]	I cykl: 6 975 Kolejne cykle: 3 990	I cykl: 6 761 Kolejne cykle: 3 733	I cykl: 7 163 Kolejne cykle: 4 216	Minimalna oraz maksymalna dawka domperidonu zaczerpnięto odpowiednio z badania <i>Hughes 1993</i> [2] oraz badania <i>Frankel 1990</i> [6], na podstawie których oszacowano wartość średnią przyjętą w analizie podstawowej (zobacz Tabela 6)
Przerwanie terapii apomorfina w trakcie stabilizacji leczenia	0,069	Nie rozważono	0,070	Z uwagi na fakt, iż ryzyko przerwania po ustabilizowaniu leczenia apomorfina oszacowano na podstawie jednego badania obrazującego skuteczność praktyczną leku, tj. badanie <i>Hughes 1993</i> [2] alternatywną wartością tego parametru zaczerpnięto z przeglądu <i>Deleu 2004</i> [12], zestawiającego bezpieczeństwo oraz przerwanie terapii apomorfina w oparciu o odnalezione badania kliniczne dla apomorfiny w postaci przerywanych wstrzyknięć podskórnych oraz osobno wlewów ciągłych. Szczegóły kalkulacji zamieszczono poniżej (zobacz Tabela 7)

Dawkowanie apomorfiny – zakres zmienności

Tabela 2.

Średnie dzienne dawki produktu leczniczego APO-go PFS® na podstawie badań stanowiących źródło danych o skuteczności apomorfiny (na podstawie Tabeli 12 (str. 30); Analiza ekonomiczna [1])

Badanie	Dzienna dawka [mg]	MIN/MAX
Hughes 1993 [2]	81,3*	-
Di Rosa 2003 [3]	100	Wartość maksymalna
Garcia-Ruiz 2008 [4]	72	
Stocchi 2001 [7]	51,6**	Wartość minimalna
Pinter 1998 [5]	76,9**	
Frankel 1990 [6]	89	

*średnia z dawek określonych po wstępnej stabilizacji terapii apomorfina (80,8 mg), po 1 roku stosowania apomorfiny (93 mg); zakończenie leczenia (70 mg); **obliczone na podstawie dostępnych danych (czasu trwania oraz szybkości wlewu)

Dawkowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych – zakres zmienności

Tabela 3.

Średnie dzienne dawki doustnych leków przeciwparkinsonowych (LDE) na podstawie badań stanowiących źródło danych o skuteczności apomorfiny (na podstawie Tabeli 25 (str. 38); Analiza ekonomiczna [1])

Badanie	Dzienna dawka leków przeciwparkinsonowych (LDE) [mg]	
	Wyjściowo	W trakcie leczenia APO-CSI
Martinez-Martin 2011 [8]	1 077,8	458,8
Garcia-Ruiz 2008 [4]	1 405,0	800,1
Rambour 2014 [9]	1 142,0	711,0
Tyne 2004 [10]	1 104,0	808,0
Sixel-Döring 2011 [11]	1 094,0	746,0
Minimum	1 077,8 [8]	458,8 [8]
Maksimum	1 405,0 [4]	808,0 [10]

Tabela 4.

Zmiana dawkowania leków przeciwparkinsonowych w ramieniu komparatora (na podstawie Tabeli 26 (str. 36); Analiza ekonomiczna [1])

Strategia leczenia	Dawka początkowa (1 cykl) [mg]	Zmiana dawkowania po 1 roku leczenia	Dawka od 2 cyklu modelu [mg]	Źródło
OTD minimum	1 077,8	+12,3%	1 210,3	Tabela 3, [8]
OTD maksimum	1 405,0		1 577,7	

Dawkowanie domperidonu – zakres zmienności

Domperidon powinien być podawany co najmniej przez pierwsze 2 miesiące terapii, później zwykle możliwe jest jego stopniowe odstawienie [14]. Z uwagi na powyższe przyjęto, że przez pierwsze dwa miesiące terapii apomorfina pacjenci przyjmują pełną, zgodną z charakterystyką produktu leczniczego APO-go PFS® dawkę domperidonu, w dziennej dawce równej 60 mg (3 × 20 mg). Po tym okresie

przyjęto możliwość obniżenia dawki domperydony. Informacji na temat średniego zużycia leku po stabilizacji leczenia apomorfina zaczerpnięto z publikacji Hughes 1993 [2] oraz Frankel 1990 [6].

Tabela 5.
Średnie zużycie domperydony po stabilizacji leczenia apomorfina

Badanie	Dzienna dawka leku [mg]	Odsetek pacjentów stosujących domperydony	Średnia dawka / pacj. [mg]
I cykl			
Hughes 1993 [2]	25	31%	10,2
Frankel 1990 [6]	35	33%	11,6

Poniżej zamieszczono kalkulacje średniego zużycia domperydony w kolejnych cyklach modelu przy założeniu minimalnej i maksymalnej dziennej uśrednionej na pacjenta dawki leki.

Tabela 6.
Średnie zużycie domperydony w kolejnych cyklach modelu - uzupełnienie

Okres		Dzienna dawka leku [mg]	Zużycie na cały okres [mg]	Źródło danych
Minimalna dawka domperydony				
I cykl*	Do 2 miesięcy	60 (3 × 20)	3 650 (=60 × 2 × 365/12)	[13, 14]
	Od 3-12 mies.	10,2	3 111 (=10,2 × 10 × 365/12)	Tabela 5
	Łącznie	-	6 761	-
Kolejne cykle*		10,2	3 733 (=10,2 × 365)	Tabela 5
Maksymalna dawka domperydony				
I cykl*	Do 2 miesięcy	60 (3 × 20)	3 650 (=60 × 2 × 365/12)	[13, 14]
	Od 3-12 mies.	11,6	3 513 (=11,6 × 10 × 365/12)	Tabela 5
	Łącznie	-	7 163	-
Kolejne cykle*		11,6	4 216 (=11,6 × 365)	Tabela 5

*przyjęto cykl długości 1 roku

Ryzyko przerwania w trakcie stabilizacji leczenia apomorfina – zakres zmienności

Ryzyko przerwania po ustabilizowaniu leczenia apomorfina oszacowano alternatywnie na podstawie przeglądu Deleu 2004 [12]. Uwzględniono przerwania z powodów innych niż zgon (który został w modelu uwzględniony oddzielnie). Kalkulację przedstawiono w poniższej tabeli, przy czym roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano przy użyciu standardowej formuły:

$$P_i = 1 - [1 - P(t_0, t_j)]^{1/j} \quad (*)$$

gdzie $P(t_0, t_j)$ jest skumulowanym prawdopodobieństwem w okresie od t_0 do t_j , natomiast j to liczba równych przedziałów o długości i .

Tabela 7.
Przerwanie terapii apomorfina po ustabilizowaniu leczenia -analiza wrażliwości (Deleu 2004 [12])

Badanie	N	n (%)	Sredni okres obserwacji [miesiące]	Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia apomorfina
Deleu 2004 [12]	243	43 (17,7%)	32,1	0,070 (= $1 - (1 - 0,177)^{(12/32,1)}$)

W przypadku przerwania terapii z udziałem apomorfiny w postaci przerywanych iniekcji podskórnych pacjenci pozostają jedynie na terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi. Chorym przerywającym leczenie apomorfina naliczane są takie same koszty oraz efekty jak w ramieniu komparatora.

W poniższych tabelach (Tabela 8, Tabela 9) zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości, przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (zobacz Tabela 1) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. Wyniki przedstawiono dla obu rozważanych perspektyw (NFZ, wspólna) bez oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka. Przedstawiono ponadto cenę zbytu netto za opakowanie preparatu APO-go PFS®, przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności – 111 381 PLN/QALYG (nazywaną *progową ceną zbytu netto*) oraz cenę zbytu netto (CZN), przy której współczynnik CUR dla ocenianej interwencji nie jest wyższy od współczynnika CUR dla komparatora.

Wszystkie przeprowadzone kalkulacje zamieszczono w dołączonym do niniejszego pisma uzupełnieniu modelu ekonomicznego, plik o nazwie Model CUA APO-go PFS Uzupełnienie (wyniki dodatkowych parametrów analizy wrażliwości zamieszczono w arkuszu „AW”).

Tabela 8. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Parametr	APO-CSI + OTD			OTD			ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	CZN, przy której CUR _{APO-CSI} nie wyższy od CUR _{OTD}
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR				
	Perspektywa NFZ									
Analiza podstawowa			228 327			76 080	351 705	-		
Minimalna dzienna dawka apomorfiny			167 001			76 080	240 682	-32%		
Maksymalna dzienna dawka apomorfiny			298 477			76 080	478 703	36%		
Minimalna dzienna dawka doustnych leków LDE.			226 175			73 219	350 127	0%		
Maksymalna dzienna dawka LDE			229 794			81 513	349 957	0%		
Minimalna dzienna dawka domperidonu			228 327			76 080	351 705	0%		
Maksymalna dzienna dawka domperidonu			228 327			76 080	351 705	0%		
Przerwanie leczenia – Deleu 2004 [12]			227 998			76 080	351 263	0%		
Perspektywa NFZ+pacjent										
Analiza podstawowa			241 174			81 573	370 511	-		
Minimalna dzienna dawka apomorfiny			179 518			81 573	258 891	-30%		
Maksymalna dzienna dawka apomorfiny			311 701			81 573	498 192	34%		
Minimalna dzienna dawka LDE			238 630			78 191	368 647	-1%		
Maksymalna dzienna dawka LDE			242 908			87 995	368 445	-1%		
Minimalna dzienna dawka domperidonu			241 079			81 573	370 339	0%		
Maksymalna dzienna dawka domperidonu			241 258			81 573	370 663	0%		

Parametr	APO-CSI + OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	CZN, przy której CUR _{APO-CSI} nie wyższy od CUR _{OTD}
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				
Przerwanie leczenia – Deleu 2004 [12]	█	█	240 839	█	370 064	0%	█	█
					81 573			

Tabela 9. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Parametr	APO-CSI + OTD		OTD		ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	CZN, przy której CUR _{APO-CSI} nie wyższy od CUR _{OTD}
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				
Perspektywa NFZ								
Analiza podstawowa	█	█	█	█	█	-	█	█
Minimalna dzienna dawka apomorfiny	█	█	█	█	█	-32%	█	█
Maksymalna dzienna dawka apomorfiny	█	█	█	█	█	36%	█	█
Minimalna dzienna dawka LDE	█	█	█	█	█	0%	█	█
Maksymalna dzienna dawka LDE	█	█	█	█	█	-1%	█	█
Minimalna dzienna dawka domperidonu	█	█	█	█	█	0%	█	█
Maksymalna dzienna dawka domperidonu	█	█	█	█	█	0%	█	█
Przerwanie leczenia – Deleu 2004 [12]	█	█	█	█	█	0%	█	█
Perspektywa NFZ+pacjent								
Analiza podstawowa	█	█	█	█	█	-	█	█
Minimalna dzienna dawka apomorfiny	█	█	█	█	█	-30%	█	█
Maksymalna dzienna dawka apomorfiny	█	█	█	█	█	34%	█	█
Minimalna dzienna dawka LDE	█	█	█	█	█	-1%	█	█

Parametr	APO-CSI + OTD			OTD			ICUR	ICUR - zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	CZN, przy której CUR _{APO-CSI} nie wyższy od CUR _{OTD}
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR				
Maksymalna dzienna dawka LDE	█	█	█	█	█	█	█	-1%	█	█
Minimalna dzienna dawka domperidonu	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█
Maksymalna dzienna dawka domperidonu	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█
Przerwanie leczenia – Deleu 2004 [12]	█	█	█	█	█	█	█	0%	█	█

Pismo MZ:

2. W analizie ekonomicznej analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wszystkich wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia, m. in. dawek leków (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia).

INAR:

Zestawienie tabelaryczne dotyczące dawkowania leków znalazło się w analizie podstawowej analizy ekonomicznej, w szczególności:

- dawkowanie apomorfiny zamieszczono w rozdziale 4.2.2.3.2 w Tabeli 12. *Kalkulacja średniej dziennej dawki produktu leczniczego APO-go PFS®* (str. 30 Analizy ekonomicznej [1]). Poniżej przytoczono ww. tabelę wraz z wyszczególnionym dawkowaniem interwencji.

Tabela 10.

Kalkulacja średniej dziennej dawki produktu leczniczego APO-go PFS® (Tabela 12; Analiza ekonomiczna [1])

Badanie	N	Dzienna dawka [mg]	Średnia ważona dzienna dawka [mg]
Hughes 1993 [2]	22	81,3*	74,2
Di Rosa 2003 [3]	12	100	
Garcia-Ruiz 2008 [4]	82	72	
Stocchi 2001 [7]	30	51,6**	
Pinter 1998 [5]	29	76,9**	
Frankel 1990 [6]	23	89	

*średnia z dawek określonych po wstępnej stabilizacji terapii apomorfina (80,8 mg), po 1 roku stosowania apomorfiny (93 mg); zakończenie leczenia (70 mg); **obliczone na podstawie dostępnych danych (czasu trwania oraz szybkości wlewu)

- zużycie doustnych leków przeciwparkinsonowych przedstawione, jako równoważnik dawki lewodopy (wartość średnia dobową) zamieszczono w rozdziale 4.2.2.3.6 w Tabeli 27. *Leki przeciwparkinsonowe w trakcie leczenia: apomorfina vs optymalna terapia doustna* oraz Tabeli 28. *Roczny koszt leków przeciwparkinsonowych w ramieniu interwencji i komparatora* (str. 39 Analizy ekonomicznej [1]). Poniżej przytoczono fragment analizy ekonomicznej wraz z wyżej wyszczególnionymi tabelami, w których przedstawiono dawkowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

Tabela 11.

Leki przeciwparkinsonowe w trakcie leczenia: apomorfina vs optymalna terapia doustna (Tabela 27; Analiza ekonomiczna [1])

Strategia leczenia	Dawka początkowa [mg]	Zmiana dawkowania po 1 roku leczenia	Dawka końcowa [mg]	Źródło
APO-CSI+OTD	1 190,7	-36,7%	753,6	[8, 4, 9-11]
OTD	1 190,7	+12,3%	1 337,0	[8]

Koszt leków przeciwparkinsonowych dla pierwszego roku przyjęto na poziomie dawki początkowej (przed zastosowaniem apomorfiny) natomiast w kolejnych cyklach modelu przyjęto stałą dzienną dawkę leków uwzględniającą procentową zmianę dawkowania wynikającą z zastosowania apomorfiny lub optymalnej terapii doustnej. Konserwatywnie założono, że pacjenci przerywający leczenie apomorfina, stosują leki przeciwparkinsonowe w dawkach takich jak w ramieniu komparatora.

Poniżej przedstawiono roczne koszty leków przeciwparkinsonowskich w ramieniu interwencji oraz komparatora, z perspektywy NFZ oraz wspólnej w podziale na pierwszy oraz kolejne cykle modelu.

Tabela 12.

Roczny koszt leków przeciwparkinsonowych w ramieniu interwencji i komparatora (Tabela 28; Analiza ekonomiczna [1])

Cykl	Dawka dzienna leków przeciwparkinsonowych [mg]	Koszt jednostkowy persp. NFZ/wspólna [PLN]	Roczny koszt* [PLN]	
			persp. NFZ	persp. wspólna
APO-CSI+OTD				
I cykl	I 190,7	■	■	■
Kolejne cykle	753,6		■	■
OTD				
I cykl	I 190,7	■	■	■
Kolejne cykle	I 337,0		■	■

*oszacowano przy założeniu średnio 365 dni w roku

- dawkowanie domperydonu zamieszczono w rozdziale 4.2.2.3.7, w szczególności w Tabeli 32. Łączny koszt domperydonu w kolejnych cyklach modelu przedstawiono zużycie leku w okresie I roku, odpowiadającemu długości cyklu modelu (str. 42 Analizy ekonomicznej [1]). Poniżej przedstawiono Tabele 32 zawierającą dawkowanie domperydonu (przy czym dawkowanie przyjęte w analizie podstawowej wyróżniono poprzez pogrubienie).

Tabela 13.

Łączny koszt domperydonu w kolejnych cyklach modelu (Tabela 32; Analiza ekonomiczna [1])

Cykl	Zużycie / cykl [mg]	Koszt / I mg [PLN]		Koszt / cykl [PLN]	
		Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
Analiza podstawowa					
I cykl*	6 975	■	■	■	■
Kolejne cykle*	3 990	■	■	■	■
Analiza wrażliwości					
I cykl*	6 348	■	■	■	■
Kolejne cykle*	3 238	■	■	■	■

persp. - perspektywa; *przyjęto cykl długości I roku

Pismo MZ:

3. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1, dokonanych w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia, a tym samym § 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

INAR:

Poniższa tabela zawiera zestawienie oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1., a mianowicie:

- a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego APO-go PFS® [13]). Zgodnie z Rekomendacjami PTChPiZR [15], przyjęto, że 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.
- b. docelowej, wskazanej we wniosku (tj. zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego APO-go PFS® [13], patrz powyżej);

■ w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. Na podstawie danych IMS, w latach ■

Ponadto zgodnie z uwagą dotyczącą braku ww. oszacowań w dokumencie elektronicznym, dokonano uzupełnienia brakujących kalkulacji w dołączonym do niniejszego Uzupełnienia dokumencie MS® Excel BIA_APO-go_PFS_Uzupełnienie (Arkusz o nazwie Uzupełnienie).

Tabela 14.
Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Populacja	Aktualny	2015	2016	2017
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana	1 808	1 833	1 857	1 882
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	1 808	1 833	1 857	1 882
Populacja chorych, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■	■	■

Pismo MZ:

4. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

INAR:

W poniższej tabeli zamieszczono oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje. Dodatkowo oszacowania zamieszczono w dokumencie MS® Excel dołączonym do niniejszego Uzupełnienia (BIA_APO-go_PFS_Uzupełnienie, Arkusz o nazwie Uzupełnienie).

Tabela 15.
Aktualne wydatki ponoszone na finansowanie świadczeń u pacjentów kwalifikujących się do terapii apomorfina

Perspektywa	Aktualne wydatki	w tym koszt produktu APO-go PFS®
NFZ	1 326 400,06	■

Pacjent

230 728,75

Pismo MZ:

Ponadto informuję, iż wnioskodawca nie przedstawił w analizie ekonomicznej porównania apomorfiny do aktualnie refundowanego komparatora – głębokiej stymulacji mózgu (DBS), pomimo, że takie porównanie zostało uwzględnione i opisane w analizie klinicznej wnioskodawcy. Z tego względu zasadne jest przeprowadzenie analizy ekonomicznej porównujące wnioskowaną technologię z tym komparatorem.

Dodatkowo, w analizie wpływu na budżet nie zostało uwzględnione przejście przez produkt APO-go PFS rynku tego komparatora, pomimo że według wnioskodawcy istnieje grupa pacjentów, u której można zastosować obie terapie.

W odniesieniu do dodatkowych uwag, niezwiązanych z wymogami wynikającymi z Rozporządzenia, proszę przyjąć poniższe wyjaśnienia.

Głęboką stymulację mózgu opisano w Analizie problemu decyzyjnego ze względu na fakt, że jest to jedna z terapii aktualnie finansowanych (poza opisanymi interwencjami lekowymi) u pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanej choroby Parkinsona i jako taka rozpatrywana była jako potencjalny komparator. Niemniej z uzyskanych opinii polskich ekspertów, posiadających doświadczenie w leczeniu chorych w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona [REDACTED] wynikało, że rozpoczęcie refundacji apomorfiny spowoduje zmniejszenie odsetka chorych nieskutecznie leczonych zachowawczo [REDACTED] przy praktycznym braku wpływu na stosowanie DBS.

Również opinie ekspertów przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTM dotyczącej leku Dacepton wskazywały na obecność grupy chorych, u których – ze względu na przeciwwskazania do DBS – kontynuowane jest nieskuteczne już u tych chorych leczenie doustne, ponadto eksperci wyrazili poparcie dla finansowania wlewów apomorfiny we wspomnianej grupie pacjentów. W bieżącym roku profil kandydata do DBS oraz – odrębnie – profil kandydata do leczenia wlewaniami apomorfiną został precyzyjnie opisany przez Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych w dokumencie „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych”, Polski Przegląd Neurologiczny, 2014, tom 10, nr 1 (patrz również: tabela 14 w APD). Istnienie dokładnych polskich wytycznych w tym zakresie dodatkowo zapewnia, że terapie DBS i wlewy apomorfiny nie będą ze sobą konkurowały (APO-PFS nie odbierze udziałów DBS), lecz będą kierowane do chorych o odmiennej charakterystyce.

Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej sformułowano w taki sposób, aby poza badaniami, w których wlewy apomorfiny porównywano z właściwym komparatorem – optymalną terapią doustną, możliwe było pokazanie szerszego zakresu dowodów naukowych – w tym badań bez grupy kontrolnej, jak również tych, w których grupę kontrolną stanowili chorzy leczeni innymi terapiami (te ograniczono do refundowanych w Polsce i odnaleziono badania, w których interwencję referencyjną stanowił DBS). Poszerzenie zakresu dowodów naukowych umotywowano sierocym charakterem wnioskowanej terapii – w związku z bardzo małą liczbą chorych kwalifikujących się do leczenia apomorfiną (i statusem leku sierociego, jaki preparaty apomorfiny posiadają m.in. w UE i USA) oczekiwano, że zakres badań spełniających kryteria włączenia do analizy głównej może być ograniczony i obejmować niewielkie grupy pacjentów (co często ma miejsce w przypadku leków

sierocych). Uwzględnienie dodatkowych badań miało na celu umożliwienie dodatkowego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa apomorfiny w większej liczbie badań i grupie pacjentów. Nie ma natomiast uzasadnienia uwzględnianie apomorfiny jako alternatywy dla DBS w analizach kosztowych, gdzie wszelkie dodatkowe oszczędności i koszty wynikają bezpośrednio z zastępowania istniejących terapii przez terapię wnioskowaną (w przypadku APO-go PFS i DBS taka zastępowalność nie zachodzi). W analizowanym przypadku całość dodatkowych kosztów i efektów zdrowotnych, wynikających z objęcia refundacją wlewno apomorfiny, daje się oszacować jako efekt dodania apomorfiny do dotychczasowego leczenia refundowanymi lekami doustnymi. Wykonanie dodatkowego wariantu analizy ekonomicznej, porównującej wlewy apomorfiny do DBS, nie umożliwiłoby zatem wnioskowania o opłacalności refundacji apomorfiny, ponieważ, ze względu na brak grupy pacjentów, w której apomorfiną zastępowałyby DBS, nie można oczekiwać ani dodatkowych kosztów, ani potencjalnych oszczędności, związanych z zastąpieniem jednej z tych terapii przez drugą. Pacjenci, u których właściwe i możliwe jest wykonywanie DBS, mają to leczenie zapewnione i (zgodnie z opiniami ekspertów, pokazanymi w APD) po rozpoczęciu refundacji APO-go PFS zabiegi te nadal będą wykonywane, w praktycznie niezmięnionej skali. Jednocześnie opinie ekspertów wyraźnie wskazują na grupę chorych, u których, pomimo niewystarczającej skuteczności leczenia doustnego (po uprzedniej optymalizacji), jest ono obecnie kontynuowane jako jedyna terapia, ze względu na brak innych opcji. Ankieta ekspercka jednoznacznie wskazywała, że tylko udział „optymalnej terapii doustnej” zostanie uszczuplony wprowadzeniem apomorfiny, ponieważ terapia infuzyjna apomorfiną będzie kierowana właśnie do tej grupy chorych, dla których obecnie brakuje skutecznego leczenia (a nie do osób, u których mogą być wykonane już refundowane zabiegi DBS).

Dodatkowo należy podkreślić, że nieuwzględnienie DBS we wspólnym „rynku” w analizie wpływu na budżet (APO-PFS nie odbiera udziałów DBS) działa konserwatywnie (na niekorzyść Wnioskodawcy), ponieważ zmniejsza koszt scenariusza istniejącego, tym samym zwiększając szacowany inkrementalny koszt refundacji apomorfiny. Nie było zatem celowe przyjęcie założenia o braku przejęciu udziałów DBS przez apomorfinę, lecz było uzasadnione merytorycznie (jak opisano powyżej).

SPIS TABEL

Tabela 1. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem ich wyboru – uzupełnienie.....	3
Tabela 2. Średnie dzienne dawki produktu leczniczego APO-go PFS® na podstawie badań stanowiących źródło danych o skuteczności apomorfiny (na podstawie Tabeli 12 (str. 30); Analiza ekonomiczna [1]).....	4
Tabela 3. Średnie dzienne dawki doustnych leków przeciwparkinsonowych (LDE) na podstawie badań stanowiących źródło danych o skuteczności apomorfiny (na podstawie Tabeli 25 (str. 38); Analiza ekonomiczna [1]).....	4
Tabela 4. Zmiana dawkowania leków przeciwparkinsonowych w ramieniu komparatora (na podstawie Tabeli 26 (str. 36); Analiza ekonomiczna [1]).....	4
Tabela 5. Średnie zużycie domperidonu po stabilizacji leczenia apomorfiną	5
Tabela 6. Średnie zużycie domperidonu w kolejnych cyklach modelu - uzupełnienie.....	5
Tabela 7. Przerwanie terapii apomorfiną po ustabilizowaniu leczenia -analiza wrażliwości (<i>Deleu 2004</i> [12]).....	6
Tabela 8. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	7
Tabela 9. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	8
Tabela 10. Kalkulacja średniej dziennej dawki produktu leczniczego APO-go PFS® (Tabela 12; Analiza ekonomiczna [1]).....	10
Tabela 11. Leki przeciwparkinsonowe w trakcie leczenia: apomorfina vs optymalna terapia doustna (Tabela 27; Analiza ekonomiczna [1]).....	10
Tabela 12. Roczny koszt leków przeciwparkinsonowych w ramieniu interwencji i komparatora (Tabela 28; Analiza ekonomiczna [1])	11
Tabela 13. Łączny koszt domperidonu w kolejnych cyklach modelu (Tabela 32; Analiza ekonomiczna [1])	11
Tabela 14. Zestawienie oszacowań liczebności populacji	12
Tabela 15. Aktualne wydatki ponoszone na finansowanie świadczeń u pacjentów kwalifikujących się do terapii apomorfiną.....	12



REFERENCJE

2. 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.
3. Di Rosa A.E., Epifanio A., Antonini A., et al. Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2003 Oct;24(3):174-5.
4. García Ruiz P.J., Sesar Ignacio A., Ares Pensado B., et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord.* 2008 Jun 15;23(8):1130-6.
5. Pinter M.M., Helscher R.J., Mundspurger N., Binder H. Transient increase of pancreatic enzymes evoked by apomorphine in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 1998;105(10-12):1237-44.
6. Frankel J.P., Lees A.J., Kempster P.A., Stern G.M. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 Feb;53:96-101.
7. Stocchi F, Vacca L, De Pandis MF, Barbato L, Valente M, Ruggieri S. Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. *Neurol Sci.* 2001 Feb;22(1):93-4.
8. Martinez-Martin P., Reddy P., Antonini A., et al. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. *J Parkinsons Dis.* 2011; 2011;1:197-203.
9. Rambour M., Moreau C., Salleron J., et al. Le traitement par apomorphine en perfusion continue sous-cutanée dans la maladie de Parkinson: analyse rétrospective d'une série de 81 patients. *Rev Neurol (Paris).* 2014 Mar;170(3):205-15.
10. 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):1370-4
11. Sixel-Döring F., Klinke H., Hahn K., et al. Apomorphin zur subkutanen Dauerinfusion bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson: Effektivität, Verträglichkeit und Patientenzufriedenheit im Langzeitverlauf. *Aktuelle Neurologie* 2011; 38 (Suppl. 1):S27-S33
12. Deleu D., Hanssens Y., Northway M.G. Subcutaneous apomorphine : an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2004;21(11):687-709.
13. Charakterystyka produktu leczniczego APO-go PFS, 5 mg/ml, roztwór do infuzji (dokument dostarczony przez zleceniodawcę przeprowadzenia analizy firmę STADA Sp. z o.o.)
14. Bogucki A. Apomorfin w zaawansowanej chorobie Parkinsona. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2013; 47, 5: 476-483.
15. 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