



Rekomendacja nr 259/2014

z dnia 15 grudnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego APO-go PFS, apomorphini hydrochloridum, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampułko-strzykawkę, we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego APO-go PFS, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampułko-strzykawkę, EAN: 5909991000240, we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona, w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe w postaci badań nierandomizowanych oraz obserwacyjnych w sposób wystarczający potwierdzają skuteczność wnioskowanej technologii.

Eksperti praktyki klinicznej poproszeni przez Agencję o przekazanie opinii uważają zgodnie, że apomorfina powinna być finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Stanowisko to wspierają wytyczne kliniczne, które w znakomitej większości zalecają stosowanie apomorfiny u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których utrzymują się ograniczające sprawność chorych fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”), pomimo indywidualnie dobranego leczenia doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi.

Podawanie apomorfiny w postaci iniekcji lub wlewów podskórnych nie wiąże się ze znaczącymi działaniami niepożądanymi wobec korzyści klinicznych wynikających z jej stosowania, ale konieczność ewentualnego podania środków przeciwwymiotnych (domperidonu) oraz możliwość bieżącej obserwacji pacjenta, może uzasadniać stosowanie wnioskowanej technologii w bardziej kontrolowanych warunkach. Prezes przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości i proponuje rozważenie refundacji apomorfiny, zarówno



w formie wstrzyknięć podskórnych, jak również wlewu podskórnego, w ramach programu lekowego.

Z uwagi na wątpliwości Rady Przejrzystości względem liczebności grup pacjentów, u których apomorfina może być zastosowana, a w konsekwencji - przewidywanego obciążenia budżetu płatnika publicznego, Prezes Agencji jest zdania, że warunkiem refundacji powinno być osiągnięcie przez wnioskowaną technologię efektywności kosztowej poprzez zastosowanie korzystniejszego instrumentu podziału ryzyka lub innego mechanizmu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego, dla którego podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [] za opakowanie APO-go PFS, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampułkostrzykawkę, EAN: 5909991000240.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach odrębnej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona (ChP) należy do pierwotnych schorzeń zwyrodnieniowych układu pozapiramidowego, zajmuje układ nigrostriatalny i przebiega z objawami zespołu hipertoniczno-hipokinetycznego, na który składają się: sztywność mięśni, spowolnienie ruchowe oraz drżenie spoczynkowe.

Choroba postępuje w czasie, zaczyna się od problemów z poruszaniem się i zaburzenia aktywności życia codziennego do osiągnięcia ciężkiej niesprawności prowadzącej do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób.

W Polsce na chorobę Parkinsona cierpi około 80-90 tys. osób, z czego 36 tys. ma fluktuacje ruchowe i dyskinezy. Rocznie rozpoznaje się to schorzenie u około 1% osób powyżej 60 roku życia. Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia parkinsonizmu jest wiek. Choroba ta rzadko występuje poniżej 50-go roku życia, a wraz z wiekiem częstość jej występowania stopniowo wzrasta.

Do celów leczenia w chorobie Parkinsona zalicza się:

- zwolnienie postępu choroby (neuroprotekcja, neuromodulacja);
- zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych (farmakoterapia, leczenie operacyjne);
- zapobieganie lub opóźnienie pojawienia się powikłań (np. dyskinez i fluktuacji) oraz ich leczenie: farmakologiczne i operacyjne;
- leczenie objawów pozaruchowych: depresji, otępienia, zaburzeń snu, zaburzeń wegetatywnych;
- odtworzenie uszkodzonych struktur nerwowych i przywrócenie zaburzonych funkcji neuronalnych (terapia genowa, czynniki troficzne, przeszczepy komórkowe)

Opis wnioskowanego świadczenia

Apomorfina w sposób bezpośredni pobudza receptory dopaminowe, jednak pomimo wykazywania działania agonistycznego zarówno w stosunku do receptorów D1, jak i D2, nie współdziała z lewodopą szlaków transportowych ani metabolicznych.

Mimo, iż u zdrowych zwierząt laboratoryjnych apomorfina zmniejsza częstotliwość wyzwalania impulsów przez komórki układu nigrostriatalnego, a w niskich dawkach powoduje zmniejszenie aktywności lokomotorycznej (co – jak się uważa – jest wykładnikiem presynaptycznego hamowania uwalniania dopaminy endogennej), to jej wpływ na zaburzenia ruchowe w chorobie Parkinsona jest najprawdopodobniej wynikiem oddziaływania na receptory postsynaptyczne. To dwufazowe działanie obserwowane jest też u ludzi.

Wnioskowane i jednocześnie zarejestrowane wskazanie dla apomorfiny (produkt leczniczy APO-go PFS, droga podania: ciągły wlew podskórny za pomocą minipompy infuzyjnej i (lub) pompy strzykawkowej) stanowi leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca w swoich analizach jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazał kontynuację leczenia zoptymalizowaną terapią doustną (OTD). Jest to technologia aktualnie refundowana, stosowana w docelowej populacji pacjentów.

Ponadto w analizie klinicznej jako komparator dodatkowy wnioskodawca wskazał głęboką stymulację mózgu (DBS), podkreślając jednocześnie, iż kluczowe znaczenie ma porównanie z aktualną praktyką, czyli OTD. Eksperci kliniczni również wskazali jako aktualną praktykę DBS, ale w węższej grupie pacjentów.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym (Apo-go PFS) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych dla skuteczności klinicznej apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym (APO CSI), przedstawił jedynie dowody dotyczące skuteczności praktycznej.

Skuteczność praktyczna

Do analizy głównej wnioskodawcy włączono 2 pierwotne nierandomizowane badania kliniczne (EUROPAR 2011, *Di Rosa 2003*), w których porównywano efektywność praktyczną i bezpieczeństwo apomorfiny stosowanej w ciągłym wlewie podskórnym (APO CSI) jako leczenie adjuwantowe do OTD z placebo (PLC) + OTD.

Dodatkowo do analizy efektywności praktycznej włączono 2 badania prospektywne (*de Gaspari 2006*, *Alegret 2004*) i jedno badanie opisowe (*Elia 2012*), będące porównaniem serii przypadków, w których porównywano efektywność praktyczną i bezpieczeństwo apomorfiny stosowanej w ciągłym wlewie podskórnym z zabiegiem głębokiej stymulacji mózgu (jako dodatkowy komparator). Ponadto włączono jedno badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej (*Drapier 2012*), w którym oceniano stosowanie apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym, u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby, powikłaną fluktuacjami ruchowymi nieodpowiadającymi na leczenie doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi, u których dodatkowo istnieją przeciwwskazania do wykonania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu.

Porównanie APO CSI + OTD vs PLC + OTD

W wyniku przeprowadzonej analizy skuteczności stwierdzono istotną statystycznie przewagę APO CSI nad OTD w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: czas trwania stanów *off* w 1- i 2-letnim okresie obserwacji (*Di Rosa 2003*), nasilenie fluktuacji ruchowych w skali UPDRS–III

(ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) (Europar 2011), powikłania ruchowe w skali UPDRS-IV (Europar 2011), nasilenie dyskinez w 1- i 2-letnim okresie obserwacji (*Di Rosa 2003*), nasilenie objawów pozaruchowych (Europar 2011), nasilenie depresji w skali BDI (ang. *Beck Depression Inventory*) (*Di Rosa 2003*), jakość życia w skali PDQ-8 (ang. *Parkinson's Disease Questionnaire*) (Europar 2011), zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych (Europar 2011, *Di Rosa 2003*).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (APO CSI vs OTD) w odniesieniu do następujących analizowanych punktów końcowych: nasilenie objawów pozaruchowych ocenianych w skali NMSS (ang. *Non-Motor Symptom Scale*) w 1-letnim okresie obserwacji w następujących domenach oceniających układ krążenia, spostrzeganie, aktywność seksualną (EUROPAR 2011); zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE (ang. *Mini Mental State Examination*) w 2-letnim okresie obserwacji (*Di Rosa 2003*); nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*) w 1- i 2-letnim okresie obserwacji (*Di Rosa 2003*).

Porównanie APO CSI vs DBS

W wyniku przeprowadzonej analizy skuteczności wykazano przewagę APO CSI nad DBS w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: czas trwania stanów *off* (*De Gaspari 2006*), dzienna liczba stanów *off* (*Elia 2012*), nasilenie i częstość objawów neuropsychiatrycznych w 1-letniej obserwacji, zmniejszenie nasilenia depresji w 1- i 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari*), zmniejszenie zaburzeń funkcji poznawczych mierzonych w skali MMSE w okresie 1 roku (*Algeret 2004, De Gaspari 2006*).

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść APO CSI względem DBS w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: dzienna liczba stanów *on* bez dyskinez (*Elia 2012*), funkcjonowanie ruchowe w skali UPDRS-III, oceniane przed przyjęciem leków oraz przed i po rozpoczęciem dziennej terapii ciągłej (*De Gaspari 2006, Elia 2012*), ocena funkcji ruchowych w skali *Hand tapping Score* (*Elia 2012*) oraz nasilenie dyskinez w skali AIMS (ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*) (*Elia 2012*), zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowych po 1 roku obserwacji (*De Gaspari 2006*).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (APO CSI vs DBS) w odniesieniu do następujących punktów końcowych: całkowite zniesienie stanów *off* (*De Gaspari 2006*); zmiana wyniku w skalach oceny dyskinez (poprawa/brak zmiany/pogorszenie) (*De Gaspari 2006, Algeret 2004*); dzienna liczba stanów *on* zarówno z nieuciążliwymi jak i uciążliwymi dyskinezami w 1-letnim okresie obserwacji (*Elia 2012*); wynik po przyjęciu leków (*on score*) w rocznym i 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari 2006*); czas do wystąpienia najlepszego wyniku po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej, a także po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej i po podaniu dawki lewodopy (*Elia 2012*); nasilenie dyskinez bez porannej dawki lewodopy w 1-letnim okresie obserwacji (*Elia 2012*); nasilenie i częstość objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI (ang. *Neuropsychiatric inventory*) w 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari 2006*); nasilenie depresji w skali BDI w 6-miesięcznym i 1-letnim okresie obserwacji (*Algeret 2004*); zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE w okresie 6-miesięcznym (*Algeret 2004*) i 5-letnim (*De Gaspari 2006*); zaburzenia funkcjonowania płata czołowego mierzone testami interferencji Stroopa, TMT B, fluencji słownej zarówno w 6-miesięcznym i 1-letnim okresie obserwacji (*Algeret 2004*); zaburzenia pamięci deklaratywnej w 6-miesięcznym i 1-letnim okresie obserwacji (*Algeret 2004*); zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej mierzonej testami nazywania kolorów Stroopa oraz TMT A zarówno w 6-miesięcznym jak i 1-letnim okresie obserwacji (*Algeret 2004, De Gaspari 2006*); zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej w skali JLO w 6-miesięcznym i 1-letnim okresie obserwacji (*Algeret 2004*), zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowych po okresie roku (*Elia 2012*) i 5 latach (*de Gaspari 2006*).

Wyniki poszerzonej analizy skuteczności praktycznej wskazują, że stosowanie APO CSI wiąże się ze skróceniem czasu trwania faz *off* w stanie czuwania, wydłużeniem faz *on* w stanie czuwania, poprawą

sprawności ruchowej w skali UPDRS-III, zmniejszeniem dawki leków przeciwparkinsonowych oraz dawki lewodopy. Wyniki związane z nasileniem dyskinez nie są jednoznaczne.

Bezpieczeństwo stosowania

Porównanie APO CSI + OTD vs PLC + OTD

W wyniku przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa pomiędzy APO CSI+OTD vs OTD wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie guzków podskórnych w miejscu wlewu w 2-letnim okresie obserwacji (*Di Rosa 2003*).

Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zgony bez względu na przyczynę w 1-rocznym i 2-letnim okresie obserwacji, guzki podskórne w miejscu wlewu w 1 rocznym okresie obserwacji, zakażenie guzka stanowiące przyczynę wycofania z badania w 1-rocznym i 2-letnim okresie obserwacji, mdłości w 1-rocznym i 2-letnim okresie obserwacji (*Di Rosa 2003*).

Porównanie APO CSI vs DBS

W wyniku przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa APO CSI vs DBS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w żadnym z ocenianych punktów końcowych: zgony bez względu na przyczynę w 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari 2006*); zachowania hipomaniakalne w 1-rocznym okresie obserwacji, apatia, lęk, depresja w 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari 2006*); omamy wzrokowe w rocznym okresie obserwacji (*Elia 2012, Algeret 2004*) senność w 1-rocznym (*De Gaspari 2006*) i 5-letnim (*Elia 2012*) okresie obserwacji; zdarzenia niepożądane w miejscu wlewu w 1-rocznym (*Elia 2012*) i 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari 2006*); zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym wyrobem medycznym w 1-rocznym (*Elia 2012*) i 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari 2006*); obrzęki w 1-rocznym okresie obserwacji (*Elia 2012*); łagodne niedociśnienie ortostatyczne bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym DBS (*Elia 2012*); przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (*Algeret 2004, de Gaspari 2006*).

W badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa obserwowano następujące działania niepożądane, występujące u > 10% pacjentów: zmiany miejscowe (guzki podskórne, zapalenie tkanki podskórnej), zdarzenia neuropsychiatryczne (splątanie, omamy, złudzenia, psychoza, koszmary nocne), sedacja/senność, mdłości, niedociśnienie ortostatyczne, pogorszenie dyskinez, znaczny wzrost masy ciała, zgony niezwiązane z leczeniem, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i obrazowych (pozytywny test Coombsa, obwodowa eozynofilia, podwyższenie poziomu enzymów trzustkowych).

Według ChPL Apo-go PFS, stosowanie ocenianej interwencji wiąże się z bardzo częstym występowaniem: reakcji w miejscu podania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*),

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena opłacalności zastosowania produktu leczniczego APO-go PFS, 5 mg/ml, roztwór do infuzji, substancja czynna apomorfina (dodanego do optymalnej terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi) w porównaniu z optymalną terapią doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi, w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent), w dożywotnym horyzoncie czasowym (górną granicą wieku pacjenta równą 100 lat). W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych rocznie. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty apomorfiny, koszty podania apomorfiny, koszty ustalania dawki progowej, koszty doustnych leków przeciwparkinsonowych, koszty premedykacji domperidonem, koszty monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona.

W perspektywie NFZ i wspólnej, zarówno z zastosowaniem instrumentu podziału ryzyka, jak i bez niego, wnioskowana technologia okazała się droższa od progu opłacalności. Współczynnik ICUR wyniósł 351,71 tys. zł z perspektywy NFZ bez RSS (z RSS: [REDAKTOWANO]) oraz 370,51 tys. zł z perspektywy wspólnej bez RSS (z RSS: [REDAKTOWANO]).

W zakresie ograniczeń jakim podlega analiza wnioskodawcy, wątpliwości budzi fakt aktualnego braku dostępności na rynku polskim leku zawierającego substancję czynną domperidon (nie jest refundowany) i braku możliwości jego dostarczenia dla każdego pacjenta stosującego terapię apomorfiną. Dodatkowo, w populacji określonej wnioskiem możliwe jest również leczenie głęboką stymulacją mózgu. W analizie wrażliwości został rozpatrzony scenariusz, w którym populacją byli pacjenci mający przeciwwskazania do DBS, jednakże nie została przeprowadzana analiza mieszanej populacji, w której część pacjentów leczonych byłoby DBS, a pozostali OTD w porównaniu do leczenia apomorfiną. Na podstawie dostępnych informacji (opinia eksperta, badania w analizie klinicznej) można stwierdzić, że istnieje część populacji (brak danych jak duża część), która kwalifikuje się do leczenia zarówno apomorfiną, jak i DBS. Dodatkowo troje z czterech ekspertów zapytanych przez Agencję wskazało, że APO-go PFS jest alternatywną metodą terapii w stosunku do DBS.

W przedstawionym przez wnioskodawcę modelu populacja wyjściowa została określona na podstawie obliczenia średniej ważonej czasów trwania stanów off w 5 badaniach. W ocenie Agencji obliczenie średniej ważonej nie wykorzystuje części informacji pozyskanych z włączonych badań, a tym samym zawyża skuteczność wnioskowanej technologii, w związku z czym przeprowadzono wyliczenia własne.

Według oszacowań Agencji (zmieniono odsetki pacjentów w stanach off) ICUR wyniesie 497,98 tys. zł z perspektywy NFZ bez RSS (z RSS: [REDAKTOWANO]) oraz 524,42 tys. zł z perspektywy wspólnej bez RSS (z RSS: [REDAKTOWANO]).

Przy wyżej wymienionych wartościach ICUR i aktualnym progu opłacalności (119 577 zł), cena progowa zbytu netto produktu leczniczego APO-go PFS wynosi 126,50 zł bez RSS (z RSS: [REDAKTOWANO]) z perspektywy NFZ oraz 100,73 zł bez RSS (z RSS: [REDAKTOWANO]) z perspektywy wspólnej.

Analiza wrażliwości nie wykazała zmian wnioskowania z analizy podstawowej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość apomorfiny nad refundowaną optymalną terapią doustną, wobec czego zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, cena zbytu netto przy której CUR APO-CSI nie jest wyższy od CUR OTD wynosi [REDAKTOWANO] z perspektywy NFZ [REDAKTOWANO] z perspektywy wspólnej.

W oszacowaniach Agencji, uwzględniających zmianę odsetków pacjentów w stanach *off*, cena zbytu netto przy której CUR APO-CSI nie jest wyższy od CUR OTD wyniesie [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2015–2017).

W analizie wnioskodawcy rozważono scenariusz istniejący, w którym założono brak finansowania leku APO-go PFS i uwzględniono leczenie całej populacji docelowej w latach 2015-2017 optymalną terapią doustną (OTD), a także scenariusz nowy, w którym założono objęcie refundacją APO-go PFS w ramach nowej grupy limitowej oraz objęcie leczeniem wnioskowanym lekiem 50% populacji docelowej w 2015 roku i całej populacji docelowej od 2016 roku.

Wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego wnioskodawca oszacował na 209 osób w I roku, 504 osoby w II roku i 503 osoby w III roku, co zawiera się w oszacowaniach ekspertów klinicznych, o których opinię wystąpiła Agencja.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, że wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PFS spowoduje wzrost wydatków NFZ w leczeniu pacjentów z wnioskowanym wskazaniem od 7,68 mln zł w 2015 roku do 26,70 mln zł w 2017 r. bez RSS (z RSS: [redacted] w trzech latach refundacji). W ww. wydatkach koszt refundacji leku APO-go PFS wyniesie od 7,52 mln zł w pierwszym roku do 26,97 mln zł w trzecim roku refundacji bez RSS (z RSS: [redacted] w trzech latach refundacji). Natomiast wydatki pacjenta wzrosną o 854,67 tys. zł w 2015 roku, 1 604,22 tys. zł w 2016 roku i 1 187,15 tys. zł w 2017 roku. Wynika to z faktu, że w pierwszym roku pompę do podaży leku zakupi 50% populacji docelowej, a w drugim roku kolejne 50%. W trzecim roku pompę zakupią tylko niewielka część nowych pacjentów objętych tą terapią. W ww. wydatkach koszt refundacji leku APO-go PFS wyniesie od 40,42 tys. zł w pierwszym roku do 145,1 tys. zł w trzecim roku refundacji.

Analiza scenariuszy skrajnych wykazała, że dodatkowe całkowite koszty leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem z perspektywy NFZ, w związku z refundacją produktu leczniczego APO-go PFS, będą wynosić od 2,65 mln zł w 2015 r. do 13,29 mln zł w 2017 r. bez RSS (z RSS odpowiednio [redacted]) w wariacie minimalnym oraz od 22,96 mln w pierwszym roku do 36,84 mln zł w trzecim roku finansowania bez RSS (z RSS odpowiednio [redacted]) w wariacie maksymalnym.

Dodatkowe całkowite koszty leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem z perspektywy pacjenta, w związku z refundacją produktu leczniczego APO-go PFS, będą wynosić od 295,32 tys. zł w 2015 r. do 774,00 tys. zł w 2017 r. w wariacie minimalnym oraz od 2,56 mln zł w pierwszym roku do 1,66 mln zł w trzecim roku finansowania.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Z uwagi na brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii, Prezes uważa za konieczne pogłębienie przez wnioskodawcę zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Przedstawione przez wnioskodawcę rozwiązanie polega na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. W wyniku przeprowadzonych działań nastąpi zmiana podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną za DDD niższą od ceny za DDD leku stanowiącego podstawę limitu w grupie. Dodatkowym efektem może być wzrost konkurencyjności cenowej i presja na obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach.

Autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili symulację proponowanego rozwiązania oszczędnościowego dla przykładowej grupy limitowej nr 178.2 (Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne).

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, natomiast w analizie wpływu na budżet przyjęto 3-letni horyzont.

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie spowoduje uwolnienie środków w wysokości 60,48 mln zł w pierwszym i drugim roku analizy, co przewyższa wydatki, które ponosiłby NFZ w związku z refundacją leku APO-go PFS.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych, w których uwzględniono apomorfina: Swiss Neurological Society (SNS 2014), Sociedad Espanola de Neurologia (SEN 2013), European Federation of Neurological Society / Movement Disorders Society – European Section (EFNS/MDS-ES 2013), National Health Service (NHS, Dudley 2012, Calderale and Huddersfield 2011), Österreichische Parkinson Gesellschaft (APDS 2012), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2010), National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCCC 2006), National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2006), American Academy of Neurology (AAN 2006), a także Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń (PTChP 2014) i Prescrire 2012.

Wśród nich 10 było pozytywnych, a dwie ograniczyły rekomendacje apomorfiny do populacji pacjentów mających przeciwwskazania do DBS (rekomendacje SNS i SEN).

Tylko w 3 z nich podkreślono, że powinno się ją podawać, gdy pacjenci nie odpowiadają na zoptymalizowaną terapię doustną (dwie rekomendacje NHS i rekomendacja EFNS/MDS-ES).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku APO-go PFS we wnioskowanym wskazaniu, jak również żadnych innych dotyczących apomorfiny w roztworze do infuzji.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę APO-go PFS jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z indywidualnie wyznaczonym poziomem refundacji. W dwóch krajach (Grecja, Hiszpania) stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Grecja), a w 6 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych (dla Chorwacji nie zostały podane

dane). We wspomnianym kraju lek jest finansowany z 10% odpłatnością i stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 1.10.2014r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-448/MS/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: APO-go PFS, apomorphini hydrochloridum, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampułkostrzykawkę po 10 ml, kod EAN: 5909991000240; APO-go PEN, apomorphini hydrochloridum, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml, kod EAN: 5909991000233, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 361/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku APO-go PFS (EAN: 5909991000240) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 361/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku APO-go PFS (EAN: 5909991000240) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
2. Raport nr AOTM-OT-4350-38/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku APO-go PFS (apomorfina, roztwór do infuzji) we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona. Analiza weryfikacyjna.