



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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

Data ukończenia: 30 sierpień 2012 rok

Wykaz skrótów

| | |
|----------------|--|
| AE | Działanie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>) |
| Agencja | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| AWMSG | ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> |
| BAS | Badanie jednoramienne typu przed/po (ang. <i>Before-After-Study</i>) |
| BSC | zoptymalizowana terapia standardowa (ang. <i>best standard care</i>) |
| CEDAC | ang. <i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i> |
| ch.P | choroba Parkinsona |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. – <i>Confidence Interval</i>) |
| COMT | Metylotransferaza katecholowa |
| DBS | głęboka stymulacja mózgu (ang. <i>Deep Brain Stimulation</i>) |
| DD | <i>Duodopa</i> |
| DRS | Skala oceny dyskinezji (ang. <i>Dyskinesia Rating Scale</i>) |
| EFNS | ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| HAS | fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> |
| INAHTA | Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>) |
| IS | Wynik istotny statystycznie |
| LD | Lewodopa / karbidopa lub lewodopa / benserazyd |
| LPP | Lek przeciwparkinsonowski (ang. <i>Antiparkinson drug</i>) |
| MADRS | Skala Depresji Montgomery-Asberg (ang. <i>The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>) |
| MAO-B | Monoaminooksydaza B (ang. <i>Monoamine Oxidase B</i>) |
| MD | Średnia różnica (ang. <i>Mean Difference</i>) |
| MDRS | Skala oceny demencji wg Mattis (ang. <i>Mattis Dementia Rating Scale</i>) |
| MDS-ES | ang. <i>Movement Disorder Society-European Section</i> |
| MF | Fluktuacje motoryczne (ang. <i>motor fluctuations</i>) |
| MMSE | Test oceniający funkcje poznawcze (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) |
| n | Liczba pacjentów ze zdarzeniem |
| N | Liczebność populacji |
| ND | Nie dotyczy |
| NICE | Agencja HTA w Anglii i Walii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>) |
| NMSS | Skala oceniająca funkcje niemotoryczne u osób z ch.P. (ang. <i>Nonmotor Symptoms Scale</i>) |
| NNH | Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (ang. <i>Number Needed To Harm</i>) |
| NS | Wynik nieistotny statystycznie |
| OR | Iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>) |
| OTD | Optymalna terapia doustna |
| p | Poziom istotności statystycznej |
| PBAC | ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> |
| PDQ-39 | Kwestionariusz oceniający jakość życia u osób z chorobą Parkinsona (ang. <i>Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-39</i>) |
| PEG | Przeżskórna endoskopowa gastrostomia (ang. <i>Percutaneous Endoscopic Gastrostomy</i>) |

| | |
|--|---|
| PP | Analiza zgodna z protokołem (ang. <i>Per Protocol</i>) |
| QALY | Lata życia skorygowane jego jakością (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>) |
| RCT | Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RD | Bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i>) |
| RR | Ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i>) |
| RSS | Porozumienia podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Schemes</i>) |
| SAE | Ciężkie działanie niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Event</i>) |
| SIGN | ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> |
| SMC | ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> |
| STN | Jądro niskowzgórzowe (ang. <i>Subthalamic Nucleus</i>) |
| TRS | Skala oceny stopnia nasilenia fluktuacji ruchowych typu <i>on-off</i> w PD (ang. <i>Treatment Response Scale</i>) |
| UPDRS | Ujednoliconą Skala Oceny Choroby Parkinsona (ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>) |
| ZPD/NL | Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona nieodpowiadający na leczenie BSC |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.) |
| Ustawa o refundacji | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.) |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji |
| Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388) |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| Wytyczne | „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej |

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Podstawowe informacje o wniosku | 7 |
| 2. Problem decyzyjny | 9 |
| 2.1. Przedmiot i historia wniosku..... | 9 |
| 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ... | 10 |
| 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych | 10 |
| 2.4. Problem zdrowotny..... | 11 |
| 2.5. Wnioskowana technologia medyczna | 13 |
| 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej | 13 |
| 2.5.2. Status rejestracyjny | 14 |
| 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 15 |
| 3. Ocena analizy klinicznej | 16 |
| 3.1. Alternatywne technologie medyczne..... | 16 |
| 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu | 16 |
| 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy | 25 |
| 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne | 25 |
| 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy..... | 28 |
| 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy..... | 28 |
| 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania | 28 |
| 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia | 28 |
| 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 29 |
| 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 36 |
| 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 36 |
| 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności | 37 |
| 3.3.2.1. Wyniki analizy skuteczności | |
| 3.3.2.2. Wyniki analizy skuteczności | |
| 3.3.2.3. Wyniki analizy skuteczności | |
| 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 45 |
| 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 50 |
| 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej | 51 |
| 4. Ocena analizy ekonomicznej | 54 |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne | 54 |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy | 55 |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 61 |
| 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy..... | 61 |
| 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej | 63 |
| 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 63 |
| 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy..... | 65 |
| 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 65 |
| 4.5.4. Obliczenia własne Agencji..... | 70 |

| | |
|---|-----------|
| 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej..... | 70 |
| 5. Ocena analizy wpływu na budżet..... | 71 |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 71 |
| 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 73 |
| 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet..... | 74 |
| 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy | 74 |
| 5.3.2. Obliczenia własne Agencji..... | 76 |
| 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet | 76 |
| 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | 76 |
| 7. Uwagi do zapisów programu lekowego | 78 |
| 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 78 |
| 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii..... | 78 |
| 9.1. Rekomendacje kliniczne | 79 |
| 9.2. Rekomendacje refundacyjne..... | 79 |
| 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji | 81 |
| 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach | 81 |
| 11. Opinie ekspertów..... | 83 |
| 12. Kluczowe informacje i wnioski | 83 |
| 13. Źródła..... | 88 |
| 14. Załączniki | 89 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

22.05.2012 MZ-PLA-460-12499-216/LP/12

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Duodopa (lewodopa + karbidopa) żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml, 7 kasetek po 100 ml

Wnioskowane wskazanie: Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona, reagującej na lewodopę, u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje motoryczne oraz hiperkineza i dyskineza, w przypadku, gdy dostępne połączenia leków, stosowanych w chorobie Parkinsona, nie przynoszą zadowalających wyników.

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Abbott Products GmbH

Hans-Boeckler-Allee 20

D-30173 Hannover, Niemcy

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Abbott Products GmbH

Hans-Boeckler-Allee 20

D-30173 Hannover, Niemcy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych

1. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające lewodopę podawaną łącznie z karbidopą lub benserazydem:
Merck Sharp & Dohme B.V. / Sinemet CR 200/50
MSD Polska Sp.z o.o. / Sinemet CR 200/50
Roche Polska Sp. z o.o. / Madopar, Madopar 62,5, Madopar 125, Madopar 250, Madopar HBS
Roche Farma S.A. / Madopar, Madopar 250
Sandoz GmbH / Dopamar, Dopamar mite, Nakom, Nakom mite
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o., Polska / Belepar
2. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające lewodopę z karbidopą i entakaponem:
Orion Corporation / Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion, Stalevo
3. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające bromokryptynę:
Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM / Bromocorn
Meda Aktiebolag / Parlodel
Meda Pharmaceuticals / Parlodel
Meda Pharma / Parlodel
Sandoz GmbH / Bromergon
4. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające pirybedyl:
Les Laboratoires Servier / Pronoran
Servier Hellas Pharmaceutical Ltd. / Pronoran
5. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające ropinirol:
Arrow Poland S.A. / Ropinirole Arrow
AXXON Sp. z o.o. / Ropinir
GlaxoSmithKline Export Ltd. / Adartrel, Requip, Requip-Modutab
Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. / Parnirol
Krka d.d., Novo mesto / Rolpryna SR
Orion Corporation / Ceuronex
STADA Arzneimittel AG / Ropinstad
Temapharm Sp. z o.o. / Aropix
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. / Aparxon, Aparxon PR, Lirona
TORRENT PHARMA GmbH / Ropitor
Vipharm S.A. / Aropilo
6. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające selegilinę:
Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd. / Jumex
ICN Polfa Rzeszów S.A. / Selgres
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. / Segan
7. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające biperiden:
Desma GmbH / Akineton, Akineton SR 4 mg,
Laboratorio Farmaceutico S.I.T. / Akineton
8. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające triheksyfenidyl:
Hexal Polska Sp. z o.o., / Parkopan 2, Parkopan 5
9. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające amantadynę:
Egis Pharmaceuticals PLC / Viregyt-K
Merz Pharmaceuticals GmbH / Amantix
10. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające to kapon:
Meda AB / Tasmar
11. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające rasagilinę:
Teva Pharmaceuticals Europe B.V./ Azilect

Źródło: Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Leczniczych z dnia 8 marca 2012 r. (<http://dziennikmz.mz.gov.pl/>); <http://bil.aptek.pl/>

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 23 maja 2012 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 22 maja 2012 r., znak: MZ-PLA-460-12499-216/LP/12, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, odnośnie produktu leczniczego:

- **Duodopa** (lewodopa + karbidopa) żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml, 7 kasetek po 100 ml, w ramach programu lekowego: **Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona**,

na podstawie art. 35 ust. 1 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.).

Do zlecenia dołączono dokumentację złożoną przez Wnioskodawcę.

Wnioskodawca przekazał następujące analizy HTA:

- [redacted] *Duodopa® w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona, Analiza problemu decyzyjnego* Wersja 1.5; [redacted]
- [redacted] *Analiza kliniczna Duodopa® w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona* Wersja 1.1; [redacted]
- [redacted] *Analiza wpływu na budżet Duodopa® - żel dojelitowy w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona* Wersja 1.40; [redacted]
- [redacted], *Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny systemu Duodopa® (żel dojelitowy) stosowanego u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona* Wersja 1.6; [redacted]
- [redacted] *Analiza racjonalizacyjna Duodopa® - żel dojelitowy w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona*; [redacted];

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 13 czerwca 2012 r. poinformowano MZ o niezgodnościach przedłożonych analiz dla produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 3 sierpnia 2012 r. do AOTM wpłynęły uzupełnione analizy z usunięciem niezgodności podanych w wezwaniu Ministra Zdrowia:

- [redacted] *Duodopa® w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona, Analiza problemu decyzyjnego* Wersja 1.6; [redacted];
- [redacted] *Analiza kliniczna Duodopa® w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona* Wersja 1.2; [redacted]
- [redacted] *Analiza wpływu na budżet Duodopa® - żel dojelitowy w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona* Wersja 1.40; [redacted];
- [redacted] *Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny systemu Duodopa® (żel dojelitowy) stosowanego u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona* [redacted]
- [redacted] *Analiza racjonalizacyjna Duodopa® - żel dojelitowy w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona*; Wersja 1.0; [redacted]
- [redacted] *Duodopa® żel dojelitowy w leczeniu zaawansowanej choroby*

Parkinsona, Analiza ekonomiczna Wersja 3.1

Źródło: Korespondencja do wniosku refundacyjnego

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Brak.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W poniższej tabeli przedstawiono stanowiska Rady Konsultacyjnej/ Rady Przejrzystości dotyczące technologii stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona. Dla wszystkich wymienionych w tabeli leków Rada rekomendowała niefinansowanie ich ze środków publicznych.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska Rady dotyczące świadczeń alternatywnych

| Świadczenie | Dokumenty Nr i data wydania | Stanowisko RK/RP |
|--|--|--|
| Neupro (rotygotyna) | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2012, nr 53/2012, nr 54/2012, nr 55/2012, nr 56/2012, nr 57/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. | <u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN: 5909990587636, EAN: 5909990587643 EAN: 5909990587667, EAN: 5909990587674, EAN: 5909990587711, EAN: 5909990587728), we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują pow. kłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy. <u>Uzasadnienie:</u> Rotygotyna ma podobną skuteczność jak ropinirol, jest jednak znacznie droższa. |
| Tasmar (tolkapon) | Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 69/21/2010 z dnia 4 października 2010 r. | <u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych leku Tasmar (tolkapon) w leczeniu choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Nie przedstawiono przekonujących danych dotyczących przewagi w zakresie efektywności klinicznej i kosztowej tolkaponu nad entakaponem, innym inhibitorem COMT, który był już oceniany i uzyskał negatywną rekomendację Rady. Ponadto, istnieją doniesienia o mniej korzystnym profilu bezpieczeństwa tolkaponu w porównaniu do entakaponu, wobec czego Rada nie rekomenduje finansowania to kaponu ze środków publicznych. |
| Stalevo (lewodopa, karbidopa, entakapon) | Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 45/13/2010 dnia 21 czerwca 2010 r. | <u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych preparatu złożonego levodopum, carbidopum, entacaponom (Stalevo) w chorobie Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że wobec poprzedniego negatywnego stanowiska dotyczącego entakaponu oraz wyższego kosztu preparatu złożonego Stalevo® niż koszt poszczególnych składników preparatu, nie ma podstaw do rekomendowania finansowania tego produktu leczniczego ze środków publicznych. |
| Comtess (entakapon) | Stanowisko nr 17/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. | <u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych entakaponu (Comtess) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione dowody naukowe wskazują na przewagę entakaponu nad placebo w zakresie kontroli objawów choroby Parkinsona, ale sugerują również niższą efektywność kliniczną od innych preparatów stosowanych w połączeniu z lewodopą. Koszt terapii entakaponem jest bardzo wysoki i nie znajduje uzasadnienia w lepszej efektywności klinicznej lub bezpieczeństwie leczenia. Przedstawiona przez wnioskodawcę nieaktualna i niewiarygodna analiza ekonomiczna uniemożliwia ocenę efektywności ekonomicznej oraz wpływu refundacji na budżet. |
| Azilect (rasagilina) | Stanowisko nr 16/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. | <u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych rasagiliny (Azilect) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> |

| | | |
|---------------------|---|---|
| | | Wnioskodawca nie przedstawił analiz porównujących rasagilinę do selegiliny, leku z tej samej grupy inhibitorów MAO-B, powszechnie stosowanego, dużo mniej kosztownego i refundowanego ze środków publicznych w Polsce. Rasagilina jest efektywna w porównaniu do placebo, ale brak możliwości porównania z selegiliną uniemożliwia określenie wartości terapeutycznej w warunkach praktyki klinicznej oraz jest przyczyną niskiej wiarygodności analiz ekonomicznych. Dodatkowym argumentem za stosowaniem rasagiliny miałyby być jej domniemane działanie neuroprotektoryjne, ale nie przedstawiono wiarygodnych danych wskazujących na takie działanie u chorych na chorobę Parkinsona. |
| Neupro (rotygotyna) | Stanowisko nr 15/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. | <p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych rotygotyny (Neupro) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione dowody naukowe wskazują, że jakkolwiek rotygotyna ma przewagę nad placebo w zakresie kontroli objawów choroby Parkinsona, jednak jest mniej skuteczna od innego agonisty dopaminy – ropirinolu, leku obecnie refundowanego ze środków publicznych w Polsce. Nie przedstawiono dowodów, iż odmienna od innych leków stosowanych w tym schorzeniu droga podania – system transdermalny, przekłada się na dodatkowy efekt terapeutyczny lub jest bezpieczniejsza dla pacjenta. Przedstawione analizy ekonomiczne są niewiarygodne i nie pozwalają na wnioskowanie co do kosztów terapii rotygotyną. Wyraźnie wyższy koszt jednostkowy leku oraz niższa od porównywanego preparatu efektywność kliniczna sugerują jednak, że terapia rotygotyną jest droższa i nie daje przy tym dodatkowych korzyści klinicznych.</p> |

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: G.20 - choroba Parkinsona (Źródło: <http://srk.csioz.gov.pl/>)

Choroba Parkinsona cechuje się zwyrodnieniem struktur mózgu, w tym jąder podkorowych, o nieznannej etiologii. Jej istotą jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie, a podstawowymi objawami - spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu i postawy. Objawom tym towarzyszą zwykle zaburzenia wegetatywne.

Źródło: Szczeklik 2011

Epidemiologia

Częstość występowania wynosi ok. 120/100 000, zapadalność roczna - 5 - 24/100 000. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety (3:2). Ch.P. występuje zwykle po 50. rż. Zachorowanie przed 40. rż. przemawia za przyczyną genetyczną. Po 70. rż. częstość zachorowań jest 10-krotnie większa niż w populacji ogólnej.

Źródło: Szczeklik 2011

Wg ekspertów klinicznych

*Ze względu na konieczność założenia gastrostomii (PEG) i wynikające z tego ograniczenia w życiu codziennym ta metoda leczenia może nie być akceptowana przez niektórych pacjentów i dlatego liczba potencjalnych kandydatów do zainstalowania systemu Duodopa to **około 80 osób** (szacunki własne).*

Źródło: Opinie ekspertów

Etiologia i patogeneza

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

Źródło: Szczeklik 2011

Początek procesu zwyrodnieniowego wyprzedza na wiele lat pojawienie się choroby. Bezpośrednią przyczyną wystąpienia typowych dla ch.P. objawów jest niedobór dopaminy w mózgu, substancji produkowanej przez komórki nerwowe w bardzo małym regionie mózgu zwanym substancją czarną i służącej komunikacji (przekazywaniu sygnałów) komórkom nerwowym w innych regionach mózgu. Objawy ch.P. ujawniają się dopiero gdy zniszczonych jest około 60 - 80% komórek substancji czarnej.

Źródło: Rudzinska 2007

Obraz kliniczny

✓ Objawy ruchowe choroby Parkinsona

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

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

Źródło: Rudzińska 2007

Powikłania ruchowe późnego okresu choroby Parkinsona

– fluktuacje:

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

– dyskinezy:

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

Źródło: Sławek 2008

✓ Objawy pozaruchowe choroby Parkinsona

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

Źródło: Rudzińska 2007

Pozaruchowe objawy choroby Parkinsona charakterystyczne dla późnego stadium choroby

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

Źródło: Sławek 2008

✓ Powikłania polekowe w chorobie Parkinsona

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

Źródło: Rudzińska 2007

Diagnostyka

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

prawdopodobne rozpoznanie ch.P.; pewne rozpoznanie wymaga wykazania charakterystycznych zmian histopatologicznych w wycinkach mózgu.

Źródło: Szczeklik 2011

Leczenie i cele leczenia

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

Leczenie farmakologiczne:

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

Źródło: Szczeklik 2011

Metody leczenia w zaawansowanej chorobie Parkinsona

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

Źródło: Sławek 2008

Przebieg naturalny i rokowanie

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

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

Źródło: Szczeklik 2011

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego Duodopa (Źródło: ChPL Duodopa, Korespondencja do wniosku refundacyjnego)

| | |
|---|---|
| Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13 | Duodopa, 20 mg/ml + 5 mg/ml, żel dojelitowy, 7 kasetek po 100 ml, EAN: 5909990419135 |
| Substancja czynna | lewodopa + karbidopa |
| Droga podania | podawanie dojelitowe |
| Mechanizm działania | Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona; lewodopa i inhibitor dekarboksylazy, kod ATC: N04BA02. Lewodopa, po zachodzącej w mózgu dekarboksylacji do dopaminy, łagodzi objawy choroby Parkinsona. Karbidopa, która nie przenika przez barierę krew-mózg, hamuje obwodową dekarboksylację lewodopy, dzięki czemu więcej lewodopy może się przedostać do mózgu i ulec przekształceniu do dopaminy. |

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Procedura rejestracyjna | Niecentralna |
| 1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu | ██████████ |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje motoryczne oraz hiperkineza i dyskineza, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników. |
| Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu | <p>Dawka powinna być indywidualnie dostosowana, w celu osiągnięcia optymalnej reakcji klinicznej, która oznacza maksymalizację okresu działania dawki (ON) podczas dnia poprzez minimalizację liczby epizodów końca dawki (OFF) oraz czasu trwania spowolnienia ruchowego końca dawki, oraz minimalizację okresu działania dawki (ON) ze znaczną dyskinezą.</p> <p>Całkowita dawka dobową preparatu Duodopa składa się z trzech indywidualnie dostosowanych dawek: porannej (bolus), ciągłej dawki podtrzymującej, oraz dawek dodatkowych (bolus).</p> <p><u>Dawka poranna:</u> Dawka poranna (bolus) jest podawana za pomocą pompy w celu szybkiego osiągnięcia stężenia terapeutycznego leku (w ciągu 10-30 minut). Dawkę należy obliczyć na podstawie poprzednio przyjmowanej przez pacjenta dawki porannej lewodopy + objętość konieczna do wypełnienia cewnika. Zazwyczaj dawka poranna wynosi 5-10 ml, co odpowiada 100-200 mg lewodopy. Całkowita dawka poranna nie powinna przekroczyć 15 ml (300 mg lewodopy).</p> <p><u>Ciągła dawka podtrzymująca:</u> Istnieje możliwość dostosowywania dawki podtrzymującej stopniowo po 2 mg/godzinę (0,1 ml/godzinę). Dawkę należy wyliczyć na podstawie wcześniej przyjmowanej przez pacjenta dziennej dawki lewodopy. W przypadku odstawienia leczenia uzupełniającego należy dostosować dawkę preparatu Duodopa. Ciągła dawka podtrzymująca jest dostosowywana indywidualnie. Powinna mieścić się w zakresie 1-10 ml/godzinę (20-200 mg lewodopy/godzinę) i zazwyczaj wynosi 2-6 ml/godzinę (40-120 mg lewodopy/godzinę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 200 ml. W wyjątkowych przypadkach konieczne może być podawanie większej dawki.</p> <p><u>Dodatkowe dawki (bolus):</u> Podawane w razie konieczności, w przypadku występowania u pacjenta zespołów hipokinetycznych w ciągu dnia. Dodatkową dawkę należy dostosować indywidualnie, zazwyczaj wynosi ona 0,5-2,0 ml. W rzadkich przypadkach konieczne może być podanie większej dawki. Jeśli liczba dodatkowych dawek przekroczy 5 na dobę, należy zwiększyć dawkę podtrzymującą.</p> <p>Po wstępnym ustaleniu dawki, dawkę poranną, dawkę podtrzymującą oraz dawki dodatkowe należy dokładniej dostosowywać przez kilka tygodni.</p> <p>Preparat Duodopa można podawać w nocy, jeśli jest to uzasadnione medycznie.</p> |
| Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego | Brak |
| Przeciwwskazania | <p>Preparat Duodopa jest przeciwwskazany u pacjentów, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na lewodopę, karbidopę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, - jaskra z wąskim kątem przesączania - ciężka niewydolność wątroby lub nerek - ciężka niewydolność serca - ciężka arytmia sercowa - ostry udar - nie wolno równocześnie stosować nieselektywnych inhibitorów MAO ani selektywnych inhibitorów MAO typu A; należy je odstawić co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia preparatem Duodopa. - choroby, w przypadku których podawanie leków adrenomimetycznych jest przeciwwskazane, np. guz chromochłonny, nadczynność tarczycy oraz zespół Cushinga |
| Lek sierocy (TAK/NIE) | TAK (we wskazaniu: leczenie zaawansowanej, idiopatycznej choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi nieodpowiadające na leczenie doustne - EMA, <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> 10 maj 2001) |

Źródło: ChPL Duodopa; <http://www.ema.europa.eu/>

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|---------------|---------------------------|--|
| Francja | Prescrire, 2012 | <p>W stadium zaawansowanym choroby Parkinsona lekiem referencyjnym jest lewodopa stosowana w skojarzeniu z inhbitem dopa-dekarboksylazy. W miarę jej stosowania pojawiają się jednak powikłania motoryczne, a czasem również psychiczne. Różne metody leczenia, w tym także interwencje chirurgiczne, są stosowane dla zniwelowania tych niepożądanych efektów.</p> <p>W razie pojawienia się powikłań motorycznych, poza dostosowaniem dawkowania, opcją pierwszego wyboru jest dodanie do lewodopy agonisty receptorów dopaminowych; preferowane są przy tym pochodne nieergolinowe, jak pramipeksol lub ropinirol.</p> <p>Inną opcją terapeutyczną są wlewy podskórne apomorfiny, a także dojelitowy żel lewodopa z karbidopą. Kolejną metodą leczenia jest stymulacja jąder niskowzgórzowych bądź stymulacja gałki bladej.</p> |
| Szkocja | SIGN 2010 | <p>W leczeniu zaawansowanej postaci choroby z komplikacjami ruchowymi należy rozważyć zastosowanie następujących metod:</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibitory MAO-B (<i>monoamine oxidase B</i>), - agoniści dopaminy (preparaty podawane doustnie lub przezskórnie); nieergolinowi agoniści dopaminy (ropinirol, pramipeksol, rotygotyna) są bardziej wskazani niż ergolinowi agoniści, - apomorfina <ul style="list-style-type: none"> o podskórna iniekcja apomorfiny w celu redukcji czasu trwania okresów „off”; o podskórnych iniekcjach apomorfiny w celu leczenia ciężkich zaburzeń ruchowych, - inhibitory metylotransferazy katecholowej (COMT - <i>catechol-o-methyl transferase</i>) w celu redukcji czasu trwania okresów „off” u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi, - dojelitowy wlew lewodopy - brak wystarczających dowodów na poparcie rutynowego zastosowania terapii; terapia nie jest rekomendowana przez SMC - u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi, z brakiem odpowiedzi na doustne leki, należy rozważyć terapię apomorfiną, dojelitowy wlew lewodopy lub zabieg neurochirurgicznych. <p>Duodopa nie jest rekomendowana do stosowania w leczeniu pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują ciężkie fluktuacje motoryczne oraz hiperkineza/dyskineza, w przypadku gdy dostępne połączenia leków, stosowanych w chorobie Parkinsona, nie przynoszą zadowalających wyników (patrz rekomendacja SMC z 2006 r.). W badaniu III fazy wzrost czasu trwania okresu "on" został osiągnięty w porównaniu z indywidualnie dostosowaną terapią na chorobę Parkinsona. Jednakże nie wykazano korzyści ekonomicznych.</p> |
| Europa | EFNS i MDS-ES 2006 | <p>Zaawansowana choroba Parkinsona</p> <p><u>Zaburzenia ruchowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - skrócenie działania leku (<i>wearing off</i>) <ul style="list-style-type: none"> o dostosowanie dawek lewodopy; o zmiana ze standardowej lewodopy do lewodopy o kontrolowanym uwalnianiu; o inhibitory COMT lub MAO-B (wytyczne nie wskazują, która z metod leczenia powinna zostać włączona jako pierwsza) o agoniści dopaminy o amantadyna oraz leki antycholinergiczne <p>Rekomendowane jest stosowanie kombinacji powyższych terapii, ponieważ monoterapia z reguły nie prowadzi do właściwej kontroli objawów;</p> <p>Jeśli doustne terapie nie przyniosą poprawy, rekomenduje się następujące terapie: DBS, iniekcje lub wlewy podskórne apomorfiny; inne drogi administracji lewodopy – doustna zawiesina lewodopy może być skuteczna u pacjentów, u których występują objawy opóźnienia dawki; dojelitowy żel lewodopa/karbidopa może być rozważany w terapii pacjentów z fluktuacjami ruchowymi opornymi na leczenie doustne.</p> <ul style="list-style-type: none"> - nagłe okresy „on-off” <ul style="list-style-type: none"> o terapia DBS o brak jest wystarczających dowodów naukowych, aby potwierdzić, iż w przypadku leków doustnych stosowanych w stanach <i>wearing off</i> skuteczne są one również dla postępowania w nagłych okresach „on-off”. |

| | | |
|-----------------|------------------|--|
| | | <p><u>Dyskinezy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dyskinezy szczytu dawki: <ul style="list-style-type: none"> o amantadyna; o redukcja indywidualnych dawek lewodopy; o zaprzestanie stosowania lub redukcja dawki MAO-B lub inh bitorów COMT; o włączenie nietypowych leków psychotycznych np. klozapina; o DBS (pozwala na redukcję leczenia dopaminergicznego); o ciągły wlew podskórny apomorfiny (pozwala na redukcję dziennych dawek lewodopy); - okresy „off” oraz poranne dystonie: <ul style="list-style-type: none"> o możliwe zastosowanie typowych terapii znajdujących zastosowanie w leczeniu objawów typu <i>wearing-off</i>; o dodatkowe dawki lewodopy lub agonistów dopaminy mogą być efektywne w kontroli dystonii w ciągu nocy lub o poranku; o możliwe zastosowanie DBS oraz toksyny botulinowej. - dyskinezy dwufazowe: <ul style="list-style-type: none"> o możliwe zastosowanie terapii znajdujących zastosowanie w leczeniu dyskinez szczytu dawki; o możliwe zwiększenie pojedynczej dawki lewodopy, co niesie ryzyko wywołania lub zwiększenia objawów dyskinezy szczytu dawki: - <i>freezing</i>: <ul style="list-style-type: none"> o zastosowane analogicznych schematów terapeutycznych, jak w przypadku objawów typu <i>wearing-off</i>, w przypadku tzw. „<i>off freezing</i>” o redukcja dawki leków dopaminergicznych przy tzw. „<i>on freezing</i>”, chociaż może to spowodować pogorszenie objawów typu <i>wearing-off</i> |
| Wielka Brytania | NICE 2006 | <p>Brak jest uniwersalnej terapii pierwszego wyboru dla pacjentów z zaawansowanym stadium choroby Parkinsona; każdorazowo należy wziąć pod uwagę charakterystykę kliniczną oraz preferencje pacjenta;</p> <ul style="list-style-type: none"> - lewodopa o zmodyfikowanym uwalnianiu - może być stosowana w celu redukcji komplikacji ruchowych u pacjentów z późną postacią choroby Parkinsona; nie powinna być lekiem pierwszego wyboru; - agoniści dopaminy - leki, które mogą być stosowane w celu opanowania fluktuacji ruchowych u pacjentów z późną postacią choroby Parkinsona; - inhibitory MAO-B- mogą być stosowane w celu redukcji fluktuacji ruchowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona; - inhibitory COMT - mogą być stosowane w redukcji fluktuacji ruchowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona; pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona przyjmujący entakapon powinni otrzymywać kombinacje 3 leków: lewodopy, karbidopy oraz entakaponu; tolkapon powinien być stosowany jedynie wówczas kiedy terapia za pomocą entakaponu nie przyniosła efektu; - amantadyna - może być stosowana w redukcji dyskinez u pacjentów z późną postacią choroby Parkinsona; - apomorfina - przerywane iniekcje oraz ciągłe podskórne wlewy apomorfiny mogą być stosowane w celu redukcji czasu trwania okresów „off” u pacjentów z chorobą Parkinsona z zaawansowanymi fluktuacjami ruchowymi; - STN (<i>Bilateral subthalamic nucleus</i>), GPi (<i>Bilateral globus pallidus interna</i>), DBS (<i>Deep brain stimulation</i>) - może znaleźć zastosowanie u pacjentów z chorobą Parkinsona którzy: mają komplikacje ruchowe będące odporne na standardowe leczenie, nie mają klinicznych objawów chorób współtowarzyszących, odpowiadają na terapię lewodopą, nie mają klinicznie istotnych problemów ze zdrowiem psychicznym np. depresji lub demencji. <p>Wytyczne NICE <u>nie wymieniają systemu Duodopa</u>, jako możliwego do zastosowania w leczeniu choroby Parkinsona.</p> |

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu. leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona, w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

| Ekspert | Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu | Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię | Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu | Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu | Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce |
|--------------------------------|--|---|---|--|--|
| [zgłoszono konflikt interesów] | Jedyną formą terapii zaawansowanej postaci choroby Parkinsona w Polsce jest głęboka stymulacja mózgu (DBS). (...) liczba pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do DBS i którzy akceptują leczenie wlewami lewodopy nie będzie większa niż liczba chorych z wszczepionym DBS (około 150 pacjentów). Brak aktywnego leczenia nie może być w tym przypadku traktowany jako akceptowalna opcja terapeutyczna. | W ocenie autora system Duodopa powinien być zastrzeżony dla pacjentów, którzy nie mogą być leczeni z zastosowaniem DBS. Przy takim podejściu nie zastąpi on żadnej stosowanej dotychczas technologii medycznej. | Głęboka stymulacja mózgu (DBS). | Skuteczność DBS i ciągłych dojelitowych wlewów lewodopy (Duodopa) jest – w świetle przeprowadzonych dotychczas badań – porównywalna. Inny jest profil przeciwwskazań i ewentualne działania niepożądane, co ostatecznie ma w niektórych przypadkach znaczenia decydujące o wyborze formy leczenia. | W Polsce nie dysponujemy własnymi rekomendacjami dotyczącymi leczenia pacjentów w zaawansowanej chorobie Parkinsona. Opublikowany w roku 2011 przegląd (Fox et al., The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease, Mov Disord 2011; 26, S3: S3-S41) ocenia dojelitowe wlewy lewodopy jako terapię prawdopodobnie skuteczną (likely efficacious) w przypadku fluktuacji ruchowych i dyskinez i o akceptowalnym ryzyku. Taka ocena skuteczności tej formy leczenia wynikała z braku dostępnych wówczas randomizowanych badań kontrolowanych. Obecnie w toku jest kilka badań oceniających skuteczność długoterminowego stosowania Duodopy (ich częściowe wyniki były publikowane), a także badanie podwójnie pozorowane. |

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu – w ramach wykazu leków refundowanych

| Subst. czynna | Nazwa, postać, dawka | Zawartość opakowania | kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Wskazania objęte refundacją | Poziom odpłatności | Dopłata świadczeniobiorcy |
|---|----------------------------|-------------------------------|---------------|--|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|---------------------------|
| Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym | | | | | | | | | | |
| Biperideni hydrochloridum | Akineton, tabl., 2 mg | 50 tabl. | 5909990503834 | 167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - biperiden | 13,5 | 18,95 | 18,95 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 5,69 |
| Biperidenum | Akineton, tabl., 2 mg | 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.) | 5909990193219 | 167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - biperiden | 14,04 | 19,53 | 19,53 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 5,86 |
| Biperidenum | Akineton, tabl., 2 mg | 50 tabl. | 5909990500604 | 167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - biperiden | 15,12 | 20,68 | 19,53 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 7,01 |
| Levodopum + Benserazidum | Madopar, kaps., 12,5+50 mg | 100 kaps. | 5909990094912 | 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inh bitorem dekarboksylazy | 25,74 | 33,45 | 26 | Choroba i zespół Parkinsona | ryczałt | 10,65 |

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------|---|---------------------------------|----------------|--|-------|--------|--------|-----------------------------|---------|-------|
| Levodopum + Benserazidum | Madopar, kaps., 100+25 mg | 100 kaps. | 5909990095 018 | 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inh bitorem dekarboksylazy | 46,08 | 58,36 | 52 | Choroba i zespół Parkinsona | ryczałt | 9,56 |
| Levodopum + Benserazidum | Madopar, tabl. 50+200 mg | 100 tabl. | 5909990095 117 | 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inh bitorem dekarboksylazy | 85 | 103,99 | 103,99 | Choroba i zespół Parkinsona | ryczałt | 3,56 |
| Levodopum + Benserazidum | Madopar, kaps., 50+200 mg | 100 kaps. | 5909990095 216 | 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inh bitorem dekarboksylazy | 85 | 103,99 | 103,99 | Choroba i zespół Parkinsona | ryczałt | 3,56 |
| Levodopum + Benserazidum | Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 12,5+50 mg | 100 tabl. | 5909990748 624 | 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inh bitorem dekarboksylazy | 25,74 | 33,45 | 26 | Choroba i zespół Parkinsona | ryczałt | 10,65 |
| Levodopum + Benserazidum | Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg | 100 tabl. | 5909990748 723 | 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inh bitorem dekarboksylazy | 46,08 | 58,36 | 52 | Choroba i zespół Parkinsona | ryczałt | 9,56 |
| Levodopum + Benserazidum | Madopar HBS, kaps., 100+25 mg | 100 kaps. | 5909990377 510 | 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inh bitorem dekarboksylazy | 46,08 | 58,36 | 52 | Choroba i zespół Parkinsona | ryczałt | 9,56 |
| Levodopum + Carbidopum | Nakom, tabl., 250+25 mg | 100 tabl. (10 blist.po 10 szt.) | 5909990175 215 | 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inh bitorem dekarboksylazy | 51,84 | 69,65 | 69,65 | Choroba i zespół Parkinsona | ryczałt | 4,44 |
| Levodopum + Carbidopum | Nakom Mite, tabl., 100+25 mg | 100 tabl. | 5909990175 314 | 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inh bitorem dekarboksylazy | 43,2 | 55,27 | 52 | Choroba i zespół Parkinsona | ryczałt | 6,47 |
| Levodopum + Carbidopum | Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg | 100 tabl. (but.) | 5909990020 416 | 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inh bitorem dekarboksylazy | 78,24 | 96,77 | 96,77 | Choroba i zespół Parkinsona | ryczałt | 3,56 |
| Amantadinum | Viregyt-K, kaps., 100 mg | 50 kaps. | 5909990320 912 | 169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - amantadyna | 14,9 | 20,63 | 20,63 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 6,19 |

| | | | | | | | | | | |
|-------------|--|--------------------------------|---------------|--|--------|--------|--------|-----------------------------|-----|-------|
| Piribedilum | Pronoran, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 5909990846320 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 24,84 | 33,07 | 33,07 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 9,92 |
| Ropinirolum | Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg | 21 tabl. | 5909990877676 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 27,54 | 35,69 | 30,87 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 14,08 |
| Ropinirolum | Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg | 28 tabl. | 5909990877683 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 36,72 | 46,75 | 41,15 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 17,95 |
| Ropinirolum | Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg | 28 tabl. | 5909990878000 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 73,44 | 89,7 | 82,31 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 32,08 |
| Ropinirolum | Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg | 28 tabl. | 5909990878086 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 146,88 | 172,28 | 164,62 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 57,05 |
| Ropinirolum | Aropilo , tabl. powł., 0,25 mg | 210 tabl. (10 blist.po 21szt.) | 5909990731954 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 35,1 | 44,71 | 38,58 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 17,7 |
| Ropinirolum | Aropilo , tabl. powł., 0,5 mg | 21 tabl. (1 blist.a 21 szt.) | 5909990731985 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 8,1 | 11,03 | 7,72 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 5,63 |
| Ropinirolum | Aropilo , tabl. powł., 1 mg | 21 tabl. (1 blist.a 21 szt.) | 5909990732074 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 13,93 | 18,89 | 15,43 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 8,09 |
| Ropinirolum | Aropilo , tabl. powł., 2 mg | 21 tabl. (1 blist.a 21 szt.) | 5909990732227 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 27,92 | 36,09 | 30,87 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 14,48 |
| Ropinirolum | Aropilo , tabl. powł., 5 mg | 21 tabl. (1 blist.a 21 szt.) | 5909990732333 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 69,82 | 85,42 | 77,16 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 31,41 |
| Ropinirolum | Ceuronex, tabl. powł., 0,25 mg | 1 poj. po 21 szt. | 5909990734078 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 4,43 | 5,98 | 3,86 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 3,28 |

w ramach programu lekowego: Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona

| | | | | | | | | | | |
|-------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------|--|-------|--------|-------|-----------------------------|-----|-------|
| Ropinirolum | Ceuronex, tabl. powl., 0,5 mg | 21 tabl. | 5909990734 092 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 6,8 | 9,64 | 7,72 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 4,24 |
| Ropinirolum | Ceuronex, tabl. powl., 1 mg | 21 tabl. | 5909990734 115 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 13,61 | 18,54 | 15,43 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 7,74 |
| Ropinirolum | Ceuronex, tabl. powl., 2 mg | 1 poj. po 21 szt. | 5909990734 139 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 29,16 | 37,42 | 30,87 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 15,81 |
| Ropinirolum | Ceuronex, tabl. powl., 5 mg | 1 poj. po 21 szt. | 5909990734 153 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 69,66 | 85,24 | 77,16 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 31,23 |
| Ropinirolum | Parnirol, tabl. powl., 0,25 mg | 21 tabl. | 5909990775 033 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 4,43 | 5,98 | 3,86 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 3,28 |
| Ropinirolum | Parnirol, tabl. powl., 0,5 mg | 21 tabl. | 5909990775 095 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 8,64 | 11,6 | 7,72 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 6,2 |
| Ropinirolum | Parnirol, tabl. powl., 1 mg | 21 tabl. | 5909990775 170 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 14,69 | 19,7 | 15,43 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 8,9 |
| Ropinirolum | Parnirol, tabl. powl., 2 mg | 21 tabl. (blis.) | 5909990775 231 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 29,38 | 37,66 | 30,87 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 16,05 |
| Ropinirolum | Parnirol, tabl. powl., 5 mg | 21 tabl. | 5909990775 262 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 73,44 | 89,28 | 77,16 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 35,27 |
| Ropinirolum | Requip, tabl. powl., 2 mg | 21 tabl. (blis.) | 5909990013 586 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 37,8 | 46,67 | 30,87 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 25,06 |
| Ropinirolum | Requip, tabl. powl., 0,5 mg | 21 tabl. (blis.) | 5909990013 685 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 8,96 | 11,95 | 7,72 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 6,55 |
| Ropinirolum | Requip, tabl. powl., 1 mg | 21 tabl. (blis.) | 5909990013 890 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 18,22 | 23,48 | 15,43 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 12,68 |
| Ropinirolum | Requip, tabl. powl., 5 mg | 21 tabl. (1 blis.a 21 szt.) | 5909990013 968 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 99,79 | 117,48 | 77,16 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 63,47 |

w ramach programu lekowego: Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona

| | | | | | | | | | | |
|--|---|-------------------------------|----------------|--|--------|--------|--------|-----------------------------|---------|-------|
| Ropinirolum | Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg | 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990644 612 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 92,3 | 109,87 | 82,31 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 52,25 |
| Ropinirolum | Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg | 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990644 636 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 184,58 | 212,61 | 164,62 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 97,38 |
| Ropinirolum | Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg | 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990644 728 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 46,82 | 57,56 | 41,15 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 28,76 |
| Ropinirolum | Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg | 28 tabl. | 5909990855 766 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 36,72 | 46,75 | 41,15 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 17,95 |
| Ropinirolum | Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg | 28 tabl. | 5909990855 773 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 73,44 | 89,7 | 82,31 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 32,08 |
| Ropinirolum | Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg | 28 tabl. | 5909990855 780 | 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych | 146,88 | 172,28 | 164,62 | Choroba i zespół Parkinsona | 30% | 57,05 |
| Selegilinum | Segan, tabl. , 5 mg | 60 tabl. (3 blist.po 20 szt.) | 5909990746 026 | 171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - selegilina | 15,99 | 22,03 | 22,03 | Choroba i zespół Parkinsona | ryczałt | 6,4 |
| Selegilinum | Selgres, tabl. powł., 5 mg | 50 tabl. (2 blist.po 25szt.) | 5909990404 315 | 171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - selegilina | 13,82 | 19,14 | 18,36 | Choroba i zespół Parkinsona | ryczałt | 6,11 |
| Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|----------------|---------------------------|----------|----------------|---|-------|-------|-------|---|---------|-----|
| Bromocriptinum | Bromergon, tabl. , 2,5 mg | 30 tabl. | 5909990173 013 | 62.0, Leki ginekologiczne - inh bitory wydziałania prolaktyny - bromokryptyna | 14,58 | 20,21 | 20,21 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | ryczałt | 3,2 |
| Bromocriptinum | Bromocorn, tabl. , 2,5 mg | 30 tabl. | 5909990211 913 | 62.0, Leki ginekologiczne - inh bitory wydziałania prolaktyny - bromokryptyna | 12,3 | 17,78 | 17,78 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | ryczałt | 3,2 |

Źródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu – procedura wykonywana w ramach JGP (grupa A03)

| Procedura | Liczba pkt NFZ | Cena za pkt | Koszt |
|---|----------------|-------------|-----------|
| Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu (grupa JGP: A03) | 940 | 51 zł | 47 940 zł |

Źródło: Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4642>

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator do Duodopy we wnioskowanej populacji w analizie Wnioskodawcy wskazano [REDACTED]. Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatorów przedstawia Tabela 10.

W opinii AOTM, wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznego algorytmu postępowania z pacjentami z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona. Odnalezione wytyczne postępowania terapeutycznego wymieniają między innymi:

- podawanie podskórnie apomorfiny (iniekcje lub wlewy),
- stymulacja struktur głębokich mózgu,
- dojelitowy żel lewodopa/karbidopa.

W opinii eksperta klinicznego ([REDACTED]), dla tej grupy pacjentów istnieją trzy metody terapeutyczne: (1) głęboka stymulacja mózgu (Deep Brain Stimulation – DBS), ciągłe podskórne wlewy apomorfiny (agonista dopaminergiczny) oraz ciągłe dojelitowe wlewy lewodopy.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

| Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy | Uzasadnienie wnioskodawcy | Komentarz oceniającego |
|---|---------------------------|------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo Duodopy we wnioskowanej populacji w porównaniu z dowolnym komparatorem, w języku polskim lub angielskim. Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
|--|--|--|--|

* przegląd systematyczny ocenia również skuteczność apomorfiny w postaci infuzji podskórnych

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego),
 - DARE (Database of Abstract of Review of Effects; (w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, MHRA),
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA (DAHTA, SBU, CEDIT, AHRQ, KCE, NHS QIS, CADTH, NICE),
- strony internetowe towarzystw naukowych (MDS, AAN, EPDA, EFNS, PDS UK),
- rejestry badań klinicznych (Clinical Trial Register).

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w październiku 2011 roku.

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 6 czerwca 2012 r. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych doniesień spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|---|----------------------|--------------------|
| Populacja | pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona reagującą na lewodopę, u których występują fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i dyskinezy, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających efektów | – | zgodne z wnioskiem |
| Interwencja | Duodopa (DD) preparat złożony lewodopy i karbidopy w postaci żelu przeznaczonego do podania w ciągłym wlewie dojelitowym | – | zgodne z wnioskiem |
| Komparatory | [redacted] | – | brak uwag |
| Punkty końcowe | [redacted] | – | brak uwag |

| | | | |
|---------------|------------|------------|-----------|
| Typ badań | [Redacted] | [Redacted] | brak uwag |
| Inne kryteria | [Redacted] | - | brak uwag |

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu dla poszczególnych opcji terapeutycznych, autorzy analizy klinicznej przekazanej przez Wnioskodawcę, włączyli następujące badania:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

A. Porównanie [Redacted]

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---------------------------------|------------|-------------|------------|----------------|
| Badania RCT | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| | | | | |
|------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Badania jednoramienne | | | | |
| [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] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|

B. Porównanie [REDACTED]

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---------------------------------|------------|-------------|------------|----------------|
| Badania RCT | | | | |
| [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] | [REDACTED] |

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

Autorzy analizy klinicznej Wnioskodawcy zidentyfikowali następujące ograniczenia:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

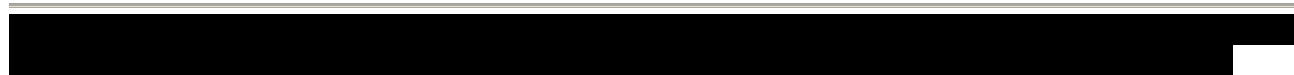
[REDACTED]

6) [REDACTED]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym przedłożonym przez Wnioskodawcę przeprowadzono [REDACTED]

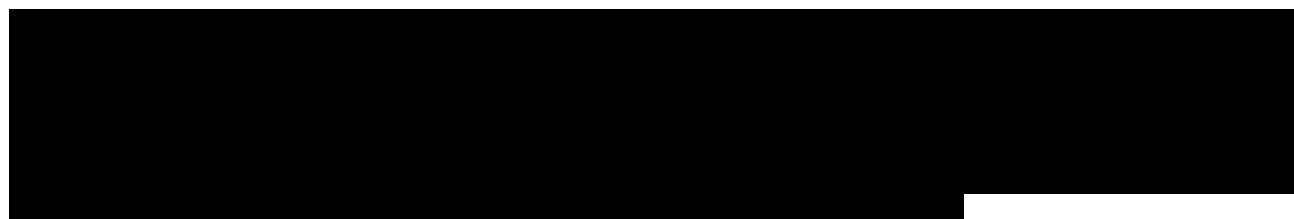
[REDACTED]



3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Autorzy analizy klinicznej Wnioskodawcy, we wszystkich przypadkach wyniki przedstawili z 95-procentowymi przedziałami ufności, a za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęli 0,05 ($p \leq 0,05$).

Porównanie



Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 16. Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych raportowanych w badaniach

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| Jakość życia | | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Fluktuacje typu on-off | | | | | | |
| [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] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Dyskinezy | | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Komplikacje późnego okresu choroby ogółem | | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Ocena funkcji motorycznych | | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Aktywność życia codziennego | | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Funkcje neuropoznawcze i nastrój | | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |



Jakość życia

W badaniu [REDAKTOWANO] porównanie jakości życia pacjentów za pomocą skali PDQ-39 wskazało na znamienne statystycznie przewagę DD [REDAKTOWANO] ($p < 0,01$).

Fluktuacje typu on-off

W badaniach [REDAKTOWANO] funkcjonalny stan *on* obserwowany był istotnie statystycznie częściej u pacjentów otrzymujących [REDAKTOWANO]. W badaniu [REDAKTOWANO] stany *on* niepowikłane dyskinezami lub z dyskinezami w stopniu łagodnym stanowiły [REDAKTOWANO] wszystkich obserwacji w grupie [REDAKTOWANO];

W badaniach tych odnotowano także zmniejszenie częstości raportowania umiarkowanych lub ciężkich stanów *off*, częściej u pacjentów otrzymujących [REDAKTOWANO]. W badaniu [REDAKTOWANO] dotyczyły one [REDAKTOWANO] obserwacji przeprowadzonych w grupie [REDAKTOWANO] w ramieniu [REDAKTOWANO]. W pracy [REDAKTOWANO] wynik TRS w przedziale od -2 do -3 pkt. odnotowano dla 1 [REDAKTOWANO]. Różnica ta była statystycznie znamienne i wskazywała na przewagę stosowania [REDAKTOWANO].

Stany *on* powikłane umiarkowanymi lub ciężkimi dyskinezami raportowane w [REDAKTOWANO].

Dyskinezy

W badaniu [REDAKTOWANO] odsetek pomiarów, w których odnotowano wynik w zakresie od 0 do 1 w skali DRS, świadczący o braku dyskinez lub niewielkim obciążeniu dyskinezami, [REDAKTOWANO].

Komplikacje późnego okresu choroby ogółem

Wyniki badań [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO] wskazują na znamienne statystycznie przewagę [REDAKTOWANO] w aspekcie występowania komplikacji późnego okresu choroby, przejawiającą się niższą punktacją w skali UPDRS IV. Wynik UPDRS IV dla porównania [REDAKTOWANO].

Ocena funkcji motorycznych

Wyniki badania [REDAKTOWANO] wskazują, że wynik całkowity w skali UPDRS III był numerycznie niższy (korzystniejszy) w grupie pacjentów otrzymujących [REDAKTOWANO].

Dla składowych skali UPDRS III w zakresie szybkich ruchów palców, szybkich ruchów naprzemiennych, wstawania z krzesła, stabilności postawy oraz spowolnienia uzyskano istotne statystycznie wyniki wyrażone jako procent rezultatów 0-1 w stosunku do wszystkich pomiarów, które wskazują, że leczenie za pomocą [REDAKTOWANO] prowadzi do uzyskania korzystniejszych efektów zdrowotnych. Dla pozostałych składowych skali UPDRS III nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Aktywności życia codziennego

Wyniki badania [REDAKTOWANO] wskazują, że pacjenci leczeni [REDAKTOWANO] odczuwali znamienne statystycznie większą niezależność związaną z wykonywaniem czynności życia codziennego w skali UPDRS II [REDAKTOWANO].

Ocena funkcji neuropoznawczych i nastroju

Wyniki badania [REDAKTOWANO], wskazują na to, że funkcje poznawcze oraz nastrój pacjentów leczonych [REDAKTOWANO] były znamienne statystycznie lepsze w porównaniu z pacjentami otrzymującymi [REDAKTOWANO].

Utrata pacjentów z badania

W badaniu [REDAKTOWANO], nie odnotowano żadnego przypadku utraty pacjenta z badania w trakcie [REDAKTOWANO] okresu obserwacji. W badaniu [REDAKTOWANO], obserwacji utraconych zostało [REDAKTOWANO].

Jako przyczyny przedwczesnego przerwania udziału w badaniu podano:

[REDAKTOWANO]



Tabela 17. Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych raportowanych w wybranych badaniach

| Jakość życia | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Fluktuacje typu on-off | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Dyskinezy | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Komplikacje późnego okresu choroby ogółem | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Funkcje motoryczne | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Aktywności życia codziennego | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Funkcje niemotoryczne | | | | | |
| | | | | | |

Jakość życia



Fluktuacje typu on-off

Wyniki badania [REDACTED] wykazały istotną statystycznie redukcję czasu trwania fazy off. Wartość punktowa w skali UPDRS 39 została zredukowana [REDACTED] odsetek pacjentów niedoświadczających stanów off lub doświadczających stanów off przez mniejszą część dnia uległ istotnemu statystycznie zmniejszeniu po stosowaniu [REDACTED]

Ponadto w badaniu [REDACTED] raportowano wyniki dotyczące odsetka pacjentów, u których pod wpływem stosowania DD nastąpiła zmiana czasu spędzanego w stanie off (skala UPDRS 39). [REDACTED] pacjentów zaobserwowano redukcję czasu trwania fazy off, a u pozostałych [REDACTED] czas ten nie uległ zmianie. Zgodnie z danymi raportowanymi przez autorów publikacji obserwowane różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Natomiast w badaniu [REDACTED] analizowano odsetek pacjentów, u których fluktuacje motoryczne zostały zredukowane, pozostały bez zmian lub uległy pogorszeniu w odniesieniu do stanu przed zastosowaniem [REDACTED] 96% pacjentów stosujących DD zaobserwowano redukcję fluktuacji motorycznych, u 2,7% fluktuacje pozostały bez zmian [REDACTED]

Dyskinezy

Wyniki dwóch badań ([REDACTED]) wskazują, że stosowanie [REDACTED] przyczynia się do istotnego statystycznie zredukowania stopnia nasilenia dyskinezy. W pracy [REDACTED] odnotowano istotną statystycznie redukcję wyniku w skali UPDRS 33 dotyczącego stopnia upośledzenia z powodu dyskinezy wynoszącą [REDACTED]. Jednocześnie w badaniu [REDACTED] nie zaobserwowano znamiennej statystycznie zmiany w odniesieniu do czasu trwania dyskinezy (UPDRS 32). W pracy [REDACTED] istotnej statystycznie redukcji wynoszącej [REDACTED] uległ wynik w skali UPDRS 32–35 obejmującej jednocześnie ocenę czasu trwania dyskinezy, stopnia upośledzenia z ich powodu, bolesności oraz występowania dystonii wczesnego poranka.

Ponadto odsetek pacjentów stosujących DD w badaniach [REDACTED], u których zaobserwowano zmniejszenie nasilenia dyskinezy w stosunku do wartości początkowych, wynosił [REDACTED]

W badaniu [REDACTED] przedstawiono liczbę pacjentów, raportujących dyskinezy. Analiza wyników po [REDACTED] obserwacji wykazała nieznaczne [REDACTED] zmniejszenie odsetka pacjentów doświadczających dyskinezy względem wartości początkowych. [REDACTED]

Komplikacje późnego okresu choroby ogółem

Wyniki badań [REDACTED] wskazują, że stosowanie [REDACTED] przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy wyniku w skali UPDRS IV po [REDACTED] terapii w stosunku do wartości początkowych - redukcja wyniku w skali UPDRS IV o [REDACTED] ;

Funkcje motoryczne

W pracach [REDACTED] ocenę przeprowadzono za pomocą skali UPDRS III. Natomiast, w badaniach [REDACTED] analizowano wpływ DD na występowanie poszczególnych objawów motorycznych.

W badaniu [REDACTED] wyniki zostały przedstawione po dwóch okresach obserwacji [REDACTED]. Po 12-mies. obserwacji wynik w skali UPDRS III został zredukowany o [REDACTED] w stosunku do wartości

początkowej, natomiast po dłuższej obserwacji [REDAKTOWANO] wynik ten pogorszył się o [REDAKTOWANO] a obserwowane różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Znamiennej statystycznie poprawę wyniku w skali UPDRS III u pacjentów stosujących infuzję DD zaobserwowano [REDAKTOWANO] ([REDAKTOWANO]). Średnie wyniki uzyskane w skali UPDRS III uległy poprawie [REDAKTOWANO] względem wartości wyjściowych. W badaniu [REDAKTOWANO].

W badaniu [REDAKTOWANO] również przedstawiono wynik w skali UPDRS III, jednakże na jego podstawie ocena sprawności motorycznej była niemożliwa, ponieważ w publikacji podano wyłącznie wartość końcową, która wynosiła [REDAKTOWANO]. W tym samym badaniu oceniano wpływ terapii DD na poszczególne symptomy mające charakter ruchowy tj.: dystonię, ból, zaburzenia chodu, dyzartrię i dysfagię. U większości pacjentów funkcje motoryczne uległy [REDAKTOWANO].

[REDAKTOWANO] Sprawność motoryczna pogorszyła się u 1 pacjenta, co skutkowało przerwaniem terapii.

W [REDAKTOWANO] oceniano wpływ DD na poszczególne objawy ch.P. Do objawów motorycznych zaklasyfikowano: dystonię, zjawisko zastygania, kurcze nóg, dysfagię, dyzartrię, upadki oraz raportowane jak jeden złożony punkt końcowy: zespół niespokojnych nóg, bóle i kurcze. [REDAKTOWANO]. terapii DD, największemu zmniejszeniu uległ odsetek pacjentów raportujących występowanie zjawiska [REDAKTOWANO].

W badaniu [REDAKTOWANO] zaobserwowano istotny statystycznie wzrost odsetka pacjentów raportujących dobrą lub dość dobrą zdolność chodzenia po stosowaniu DD przez średnio 4 [REDAKTOWANO].

Funkcje niemotoryczne

Analiza wyników [REDAKTOWANO] wykazała istotną statystycznie poprawę [REDAKTOWANO] w zakresie funkcji niemotorycznych u pacjentów stosujących DD względem wartości początkowych wynoszącą [REDAKTOWANO]. Znamiennej statystycznie poprawę według autorów publikacji obserwowano w [REDAKTOWANO] analizowanych domen w/w skali (sercowo-naczyniowej, sen / zmęczenie, uwaga / pamięć, żołądkowo-jelitowej, związanej z układem moczowym, inne). Poprawa w zakresie funkcji niemotorycznych wyrażona ogólnym wynikiem [REDAKTOWANO].

Ponadto w badaniu [REDAKTOWANO], do objawów niemotorycznych, zaklasyfikowano: [REDAKTOWANO].

[REDAKTOWANO] Wyniki analizy wskazują, iż po roku stosowania DD w porównaniu ze stanem sprzed badania mniejszy odsetek pacjentów raportował: depresję [REDAKTOWANO].

Aktywności życia codziennego

W badaniu [REDAKTOWANO], u pacjentów stosujących terapię DD zaobserwowano istotną statystycznie poprawę wyniku w skali UPDRS II, zarówno w [REDAKTOWANO] okresie obserwacji o odpowiednio [REDAKTOWANO] względem wartości początkowych. W badaniu [REDAKTOWANO] zaobserwowano znamiennej statystycznie wzrost odsetka pacjentów raportujących brak trudności lub zmniejszenie trudności w wykonywaniu codziennych obowiązków po stosowaniu DD przez średnio [REDAKTOWANO] względem okresu wyjściowego [REDAKTOWANO].

Utrata pacjentów z badania

Dane na temat utraty pacjentów podano we wszystkich [REDAKTOWANO].

Wyniki badań wskazują, że przedwczesne wycofanie z badania stwierdzano średnio [REDAKTOWANO]. Największy odsetek pacjentów, którzy zaprzestali stosowania terapii DD obserwowany był [REDAKTOWANO]. Najczęstszą przyczyną przedwczesnego przerwania leczenia były [REDAKTOWANO].

| | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| Stopień nasilenia komplikacji późnego okresu choroby UPDRS IV total [pkt.] | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| Ocena funkcji motorycznych | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| Aktywności życia codziennego | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| Ocena funkcji neuropsychicznych i nastroju | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

Autorzy analizy klinicznej odnaleźli dwa dokumenty na stronie internetowej organizacji FDA, które opisali w ramach **poszerzonej analizy bezpieczeństwa Duodopy**.

Dokumenty te zostały opublikowane w rejestrze prowadzonym przez FDA – MAUDE (*Manufacturer and User Facility Device Experience Database*), w którym znajdują się raporty dotyczące działań niepożądanych związanych z wyrobami medycznymi.

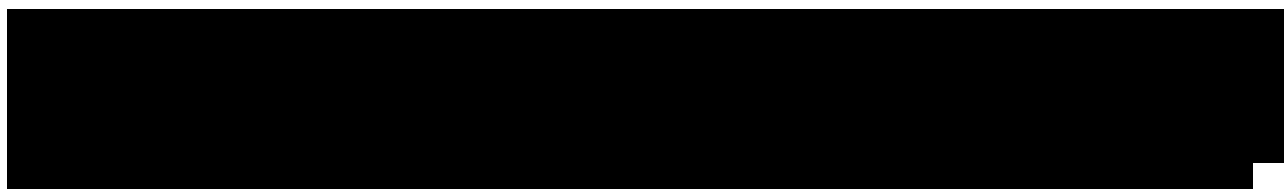


Źródło: <http://www.fda.gov/>



Źródło: <http://www.fda.gov/>

Autorzy analizy klinicznej przedstawili również **poszerzoną analizę bezpieczeństwa** [redacted] w oparciu o dwa dokumenty zidentyfikowane na stronie internetowej organizacji FDA.



Źródło: Analiza kliniczna Wnioskodawcy

- Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Działania niepożądane występujące często podczas stosowania lewodopy z karbidopą związane są z ośrodkowym działaniem neurofarmakologicznym dopaminy. Reakcje te mogą być zwykle zmniejszone przez zmniejszenie dawkowania lewodopy.

W ChPL jako działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymieniono: zaburzenia metabolizmu i odżywiania: brak łaknienia; zaburzenia psychiczne: omamy, splątanie, koszmary nocne, senność, zmęczenie, bezsenność, depresja z bardzo rzadkimi próbami samobójczymi, euforia, otępienie, epizody psychotyczne, uczucie pobudzenia; zaburzenia układu nerwowego: dyskinezy, ruchy choreatyczne

oraz dystonia, epizody „ON-OFF”, zawroty głowy, spowolnienie ruchowe (epizody „ON-OFF”)⁶, senność⁷; zaburzenia serca: uczucie bicia serca, nieregularny rytm serca; zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie ortostatyczne, skłonność do omdleń, omdlenia; zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, gorzki smak.

Urządzenie: Komplikacje związane z urządzeniem są bardzo częste ($\geq 1/10$), np. zatkanie złączki, przemieszczenie cewnika dojelitowego. Przemieszczenie się cewnika dojelitowego do żołądka prowadzi do ponownego wystąpienia fluktuacji motorycznych (z powodu nieregularnych opróżnień żołądka z preparatu Duodopa do jelita cienkiego). Zwykle cewnik można umieścić w prawidłowym położeniu przy pomocy przewodnika do sterowania cewnikiem, wprowadzając go do dwunastnicy pod kontrolą fluoroskopii. Zatkanie, załamania lub węzły cewnika powodują uruchomienie sygnału w pompie, informującego o wysokim ciśnieniu. Zatkaniami cewnika można zazwyczaj zaradzić przepłukując cewnik bieżącą wodą; załamanie, zasuplenie lub przemieszczenie cewnika może wymagać ponownego umocowania cewnika. W przypadku całkowitego braku działania cewnika lub pompy, pacjentowi należy podawać lewodopę z karbidopą doustnie, aż do usunięcia awarii. Przetoka zazwyczaj goi się bez powikłań. Bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym mogą jednak wystąpić bóle brzuszne, infekcje i przeciek soku żołądkowego, ale rzadko stanowią one długotrwały problem. Odnotowano powikłania, w tym perforację sąsiadujących struktur anatomicznych, zwłaszcza podczas umiejscawiania zestawu do przezskórnej gastrostomi endoskopowej (ang. PEG), krwawienia, zakażenia rany (najczęstsze powikłanie) i zapalenie otrzewnej. Miejscowe infekcje wokół przetoki mogą być leczone zachowawczo środkiem odkażającym. Rzadko zachodzi konieczność leczenia antybiotykami.

Źródło: ChPL Duodopa

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania Agencji, odnaleziono dodatkowo dwa dokumenty na stronie internetowej organizacji FDA (dwa inne dokumenty ze strony FDA, przedstawione przez Wnioskodawcę w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa, zostały opisane w rozdziale 3.3.3. *Wyniki analizy bezpieczeństwa niniejszej analizy*)

- MAUDE Adverse Event Report: z dnia 17 października 2011 roku

Lek duodopa podawany był w ramach badania klinicznego. Żona pacjenta zadzwoniła na infolinię badania, w celu zgłoszenia, że zbiornik leku był pusty. Ocena objawów pacjenta wskazywała na zwiększenie nasilenia dyskinez. Osoba dzwoniąca została poinstruowana, aby wstrzymać infuzję duodopy, aż nasilenie dyskinez osłabnie. Stwierdziła ona ustąpienie dyskinez po 60 minutach i infuzja leku została wznowiona. Nie odnotowano trwałych medycznych następstw.

Źródło: <http://www.fda.gov/>

- MAUDE Adverse Event Report: z dnia 18 października 2010 roku

W dokumencie tym streszczono publikację: **Merola A., Zibetti M., Angrisano S., Rizzi L., Lanotte M., Lopiano L.; Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and duodopa in the treatment of advanced parkinson's disease; Movement disorders 2011. 26(4); 664-670.**

Badanie retrospektywne obejmowało porównanie dwóch procedur głębokiej stymulacji jąder niskowzgórzowych (STN-DBS) oraz podania Duodopy przez przezskórną endoskopową gastrostomię (PEG) w grupie 40 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (po 20 pacjentów w każdej z badanych grup). W przypadku obydwu procedury zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do wyników uzyskanych w skali UPDRS-II, UPDRS-III oraz UPDRS-IV, znaczną redukcję odsetka dni w stanie *off*, natomiast tylko w grupie pacjentów poddanych STN-DBS wykazano znaczącą statystycznie poprawę pod względem czasu trwania dyskinez oraz niepełnosprawności.

Terapia STN-DBS wiązała się ze znaczącym statystycznie spadkiem punktacji dotyczącej płynności słownej, natomiast u pacjentów z grupy leczonej Duodopą nastąpiło łagodniejsze pogorszenie w tym obszarze. W grupie pacjentów leczonych Duodopą występowały powikłania związane z zastosowaną procedurą.

⁶ Spowolnienie ruchowe (epizody „ON-OFF”) może wystąpić po kilku miesiącach do kilku lat po rozpoczęciu leczenia lewodopą i jest prawdopodobnie związane z postępowaniem choroby. Konieczne może być dostosowanie dawkowania i odstępów pomiędzy dawkami.

⁷ Lewodopa z karbidopą są związane z sennością, bardzo rzadko występowała nadmierna senność w ciągu dnia i epizody nagłego zaśnięcia.

W odniesieniu do obydwu terapii wykazano znaczącą statystycznie skuteczność w stosunku do objawów ruchowych, aktywności życia codziennego, a także powikłań ruchowych. Leczenie z zastosowaniem Duodopy wiązało się z większą ilością komplikacji związanych z tą procedurą.

Źródło: <http://www.fda.gov/>

Uwagi analityków AOTM

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Autorzy analizy klinicznej nie włączyli również do przeglądu próby klinicznej [REDACTED] e względu na niespełnienie kryteriów włączenia do analizy.

[REDACTED]

W obydwu próbach klinicznych [REDACTED], terapia DD wiązała się z większą ilością komplikacji związanych z zastosowaną procedurą [REDACTED]. Jednakże należy zwrócić uwagę, iż wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest niepewnością, ze względu na ograniczenia badań (badania nRCT, mała populacja pacjentów) oraz istotne statystycznie różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów przypisanych do poszczególnych ramion.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do przeglądu dla poszczególnych opcji terapeutycznych, autorzy analizy klinicznej przekazanej przez Wnioskodawcę, włączyli następujące badania:

[REDACTED]

Badania uwzględnione w przeglądzie systematycznym złożonym przez Wnioskodawcę były [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]). Charakteryzowały się one [REDAKTOWANE]

Najważniejsze ograniczenia analizy:

Wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy dla porównania [REDAKTOWANE] wskazują, że stosowanie DD zamiast [REDAKTOWANE] się do znamiennej statystycznie zmian klinicznych, w postaci:

- poprawy jakości życia: [REDAKTOWANE]
- wzrostu częstości występowania stanu funkcjonalnego 'on' [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] zmniejszenia częstości doświadczania umiarkowanych i ciężkich stanów 'off' [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] redukcji występowania umiarkowanych i ciężkich stanów 'off', wyrażonych jako odsetek obserwacji punktowanych od -3 do -2 w skali TRS [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] redukcji czasu trwania fazy 'off' [REDAKTOWANE]
- redukcji komplikacji późnego okresu choroby (fluktuacji typu 'on-off' oraz dyskinez) ocenianych w skali UPDRS IV:
 - wyrażonej jako różnica wyników [REDAKTOWANE]
 - wyrażonej jako odsetek redukcji wyniku [REDAKTOWANE]
- poprawy sprawności ruchowej pacjentów, ocenianej w poszczególnych domenach skali UPDRS III, związanej z umiejętnościami wykonywania szybkich ruchów palcami oraz szybkich ruchów naprzemiennych, wstawaniem z krzesła, utrzymaniem stabilnej postawy i redukcją spowolnienia ruchowego [REDAKTOWANE]
- poprawy funkcjonalnej niezależności w aktywnościach życia codziennego, ocenianej w skali UPDRS II:
 - wyrażonej różnicą wyników [REDAKTOWANE]
 - wyrażonej jako odsetek redukcji wyniku średnio [REDAKTOWANE]
- poprawy funkcji neuropoznawczych oraz nastroju, wyrażonej różnicą wyników w skali UPDRS I - [REDAKTOWANE]
- poprawy w zakresie funkcjonowania niemotorycznego, ocenianego w skali NMSS [REDAKTOWANE]
- redukcji stopnia nasilenia dyskinez ocenianych w skali UPDRS 33 średnio [REDAKTOWANE] oraz w skali UPDRS 32-35 [REDAKTOWANE]

W badaniach [REDAKTOWANE] nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami [REDAKTOWANE] w zakresie stopnia nasilenia dyskinez [REDAKTOWANE] oraz częstości występowania stanu 'on', powikłanego wystąpieniem umiarkowanych lub ciężkich dyskinez [REDAKTOWANE]

Analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w badaniach [REDAKTOWANE], nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami [REDAKTOWANE] w odniesieniu do częstości raportowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, a także zdarzeń niepożądanych zaklasyfikowanych jako ciężkie. [REDAKTOWANE]

Zdarzenia niepożądane nie związane z systemem do infuzji DD raportowano stosunkowo rzadziej.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa terapii DD, autorzy analizy klinicznej opisali odnalezione na stronie internetowej FDA dane dotyczące terapii DD.

Ponadto w ramach wyszukiwania Agencji, odnaleziono dodatkowo dwa dokumenty na stronie internetowej organizacji FDA, w których opisano przypadek stwierdzenia przez pacjenta, iż zbiornik leku jest pusty oraz streszczenie wyników retrospektywnej próby klinicznej, w której odnotowano, iż leczenie z zastosowaniem Duodopy wiązało się z większą ilością komplikacji związanych z tą procedurą w porównaniu do terapii STN-DBS (należy zwrócić uwagę, iż wnioskowanie na podstawie tego badania obarczone jest niepewnością, ze względu na jego ograniczenia (nRCT, mała populacja pacjentów) oraz istotne statystycznie różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów przypisanych do poszczególnych ramion).

Według informacji zawartych w ChPL, komplikacje związane z urządzeniem do podawania Duodopy są bardzo częste ($\geq 1/10$), np. zatkanie złączki, przemieszczenie cewnika dojelitowego. Wskazano, iż bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym mogą wystąpić bóle brzuszne, infekcje i przeciek soku żołądkowego (rzadko stanowią one długotrwały problem). Ponadto zawarto informację, iż odnotowano powikłania, w tym perforację sąsiadujących struktur anatomicznych, zwłaszcza podczas umiejscawiania zestawu do przezskórnej gastrostomi endoskopowej (ang. PEG), krwawienia, zakażenia rany (najczęstsze powikłanie) i zapalenie otrzewnej.

Wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy dla porównania wykazały istotną statystycznie przewagę:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w grupie ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) występowały istotnie statystycznie częściej niż. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pod względem liczby SAEs prowadzących do zgonu, a także co do częstości występowania zdarzeń niepożądanych (innych niż SAE) ogółem. Odnotowano zdarzeń typu, specyficznych, wśród których ok.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa terapii autorzy analizy klinicznej opisali odnalezione na stronie internetowej FDA dane na temat przypadków wystąpienia poważnych uszkodzeń mózgu i zgonów u pacjentów z wszczepionym stymulatorem i poddawanych zabiegowi MRI lub diatermii.

Wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy dla porównania

Najczęściej raportowane powikłania stosowania [redacted] związane są [redacted]

Należy zwrócić uwagę na potrzebę przeprowadzenia dalszych obserwacji w zakresie bezpieczeństwa stosowania [redacted].

Ponadto do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono przegląd systematyczny [redacted]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawione zostały wyniki wyszukiwania systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Duodopa.

Tabela 24. Opublikowane analizy ekonomiczne

| Badanie | Kraj/warunki | Porównania | Metodyka | Wyniki/Wnioski |
|------------|--------------|------------|------------|----------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Analiza została przygotowana w celu oceny kosztów efektywności stosowania w warunkach polskich (program lekowy) żelu dojelitowego zawierającego lewodopę i karbidopę (Duodopa), podawanego za pomocą przenośnej pompy bezpośrednio do dwunastnicy poprzez przezskórną gastrostomię endoskopową (PEG) wyposażoną w założony na stałe cewnik dojelitowy, w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę u pacjentów, u których występują fluktuacje motoryczne oraz hiperkineza i dyskineza, a dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników.”

Technika analityczna

W celu oszacowania opłacalności stosowania produktu Duodopa w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę u pacjentów, u których występują fluktuacje motoryczne oraz hiperkineza i dyskineza, a dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników zastosowano następujące techniki analityczne.

- Analiza koszty-konsekwencje
- Analiza koszty-efektywność
- Analiza koszty-użyteczność

Jako główną miarę efektu zdrowotnego przyjęto zyskane lata życia (LYG) oraz zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Porównywane interwencje

Perspektywa

W analizie, w ramach oddzielnych wariantów, uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy oraz w analizie dodatkowej perspektywę społeczną.

Horyzont czasowy

Analiza efektywności została przeprowadzona

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

W analizowanym procesie terapeutycznym u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona wyróżniono następujące wykorzystywane zasoby:

-

Autorzy wykorzystanego w analizie [redacted] ocenę zużycia zasobów oparli na opublikowanych wynikach badań klinicznych, źródłach dodatkowych (*gray literature*) oraz materiałach od producenta systemu Duodopa. Dane te, w adaptacji tego modelu do warunków polskich, zostały uzupełnione lub zmodyfikowane w oparciu o wyniki wykonanego przeglądu systematycznego dla Duodopy oraz dodatkowego wyszukiwania danych na temat leczenia choroby Parkinsona w Polsce.

Tabela 25 Cena jednostkowa preparatu Duodopa

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Poniżej przedstawiono wszystkie przyjęte w modelu wartości kosztów związanych z leczeniem pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona z udziałem dwóch ocenianych schematów terapeutycznych.

Tabela 26. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie – perspektywa płatnika publicznego / wspólna, [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] | [redacted] | [redacted] |

Przedstawione w powyższej tabeli [redacted] składowe koszty leczenia choroby Parkinsona zostały przyjęte w analizie wykonanej z perspektywy płatnika (w wariantach: wyłącznie płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta). Za wyjątkiem kosztów leków doustnych, w przypadku których występuje współpłacenie ze strony świadczeniobiorców, wszystkie koszty są wspólne dla obu perspektyw w uwagi na ich pełne finansowanie z budżetu płatnika publicznego.

Ocenę kosztów efektywności systemu Duodopa u pacjentów z chorobą Parkinsona wykonano także w wariantcie uwzględniającym, oprócz oszacowanych powyżej kosztów bezpośrednich, koszty oszacowane z perspektywy społecznej. W tym przypadku posłużono się [redacted] w którym zebrane zostały dane na temat zużycia zasobów z następujących kategorii:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Obliczenia kosztów pośrednich przeprowadzono przyporządkowując polskie koszty jednostkowe danym dotyczącym zużycia zasobów uzyskanym w [REDACTED]), gdyż nie istnieją odpowiednie dane polskie, i na obecnym etapie stosowania systemu Duodopa nie są możliwe do uzyskania. Dlatego wydaje się, że dane na temat zużycia zasobów w chorobie Parkinsona pochodzące [REDACTED] są dobrym ich przybliżeniem. Biorąc pod uwagę związek między poziomem fluktuacji motorycznych a zużyciem zasobów związanych z opieką nad chorymi, kalkulację kosztów społecznych przeprowadzono w podziale poszczególne stany MF.

Model

[REDACTED]

[REDACTED] Model został wykonany w programie Microsoft Excel. Podstawową populację docelową w analizie stanowili pacjenci z chorobą Parkinsona w 4. i 5. stopniu zaawansowania wg skali Hoehn-Yahra (H&Y), u których w warunkach polskich stosowana jest jedynie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] którego funkcją była identyfikacja niektórych brakujących danych na temat procesu leczenia chorych, a także walidacja zgromadzonych i przyjętych w modelu założeń i danych.

W modelu wykorzystano, poza wynikami badań włączonych do analizy efektywności klinicznej systemu Duodopa, [REDACTED]

[REDACTED]

Obok stanu H&Y dodatkowym kryterium definiującym populację docelową było pozostawanie w tzw. stanie „off”, w którym pacjenci wykazują minimalną sprawność ruchową, przez co najmniej [REDACTED] czasu dziennej aktywności.

Analiza obejmuje porównanie scenariusza, w którym pacjenci z chorobą Parkinsona w stanie H&Y 4. i 5. otrzymują leczenie żelem dojelitowym Duodopa, stosowanym w ramach programu lekowego, finansowanego przez płatnika publicznego w Polsce (NFZ), przy wsparciu Podmiotu Odpowiedzialnego, który także ponosiłby część kosztów tego programu, ze scenariuszem, w którym ci sami chorzy nie mają dostępu do systemu Duodopa i otrzymują jedynie optymalną terapię doustną OTD.

Analizę wykonano w [REDACTED]

Dane na temat polskich kosztów jednostkowych zaczerpnięto z ogólnodostępnych materiałów Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia, a pozostałe, m.in. związane z oszacowaniem kosztów pośrednich z perspektywy społecznej, pochodziły z innych oficjalnych źródeł (np. Główny Urząd Statystyczny, Zakład Ubezpieczeń Społecznych), uwzględniających obowiązujący stan prawny.

Cenę jednostkową preparatu Duodopa dla płatnika, w wysokości [REDACTED]

uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. [REDACTED]



Uproszczony schemat modelu

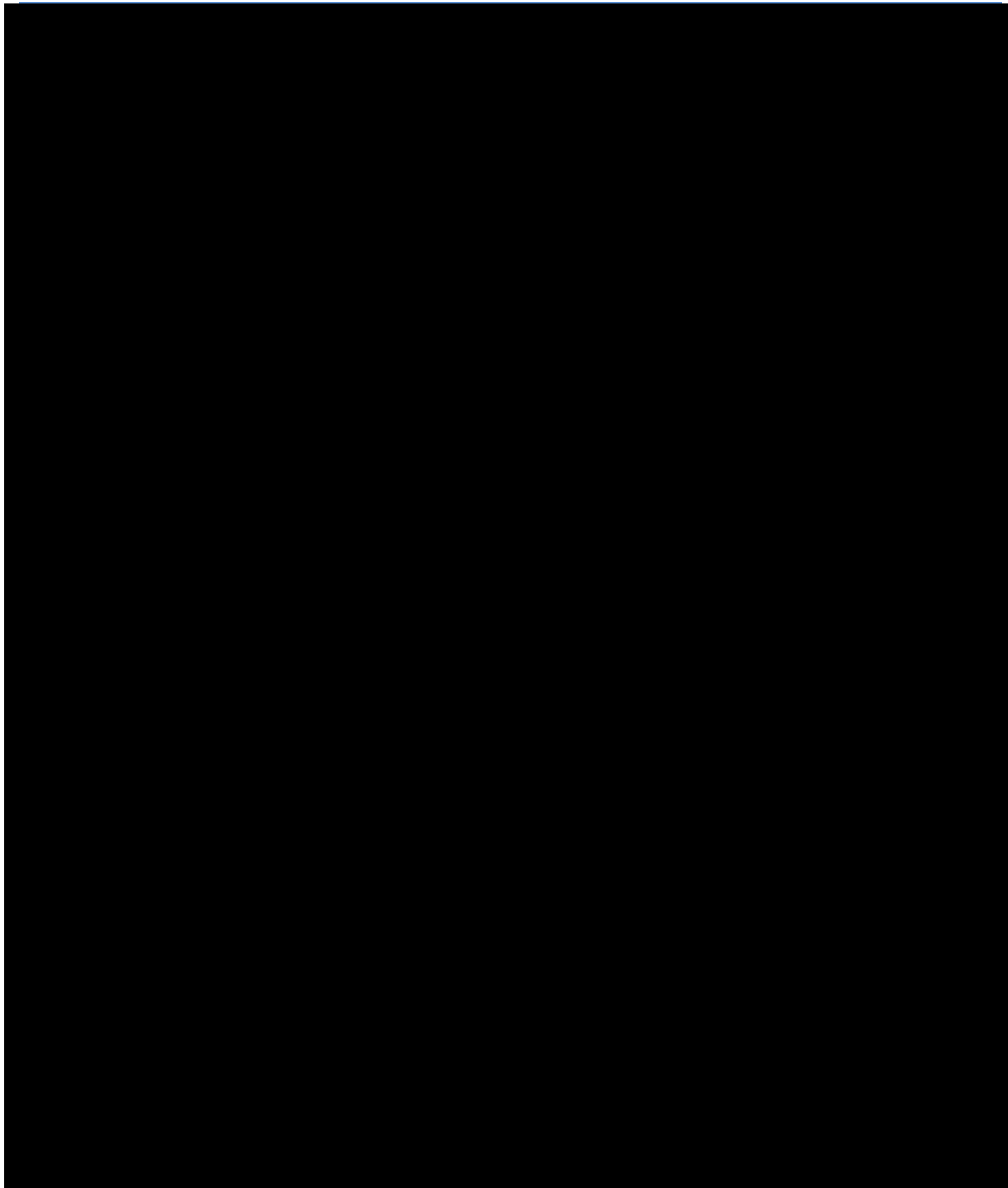


Tabela 27. Zdefiniowane stany modelu.

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

| | |
|--|--|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

*W przypadku stanów MF założono dla Duodopy [redacted] redukcję prawdopodobieństw przejścia

Ograniczenia według wnioskodawcy

• „ [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr* | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|--|--------------------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji? | TAK | |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów? | TAK | |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? | TAK | |
| Czy określono perspektywę analizy? | TAK | |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Autorzy analizy wykonali dodatkowo analizę z perspektywy społecznej |
| Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej? | TAK | |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywoźnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)? | TAK | |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów? | TAK | |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony? | TAK | |
| Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia? | TAK | |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?* | TAK | |

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model przygotowany został w programie Excel a następnie przystosowany do warunków polskich przez autorów analizy. Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w AOTM, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy kosztów – konsekwencji w [REDACTED].

Tabela 31. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania Duodopy z [REDACTED]

| Efekty zdrowotne | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|--|------------|------------|------------|
| Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Liczba lat życia (LY) | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Tabela 32. Zestawienie kosztów dla porównania Duodopy z [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] | [REDACTED] | [REDACTED] |

W przypadku scenariusza uwzględniającego leczenie pacjentów z chorobą Parkinsona w ramach programu lekowego, głównym elementem średniego kosztu na pacjenta [REDACTED] horyzoncie czasowym jest koszt kaset z żelzem Duodopa [REDACTED].

W każdym przypadku największy efekt uzyskano w scenariuszu z systemem Duodopa. Średnie całkowite przeżycie w tej grupie wynosi [REDACTED], a liczba QALY przypadająca na jednego chorego stosującego system Duodopa wynosi [REDACTED] po uwzględnieniu dyskontowania efektu na poziomie [REDACTED] rocznie.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności oceniającej opłacalność stosowania systemu Duodopa w porównaniu z [REDACTED] w populacji osób z zaawansowaną chorobą Parkinsona, w horyzoncie [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz [REDACTED], przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy - [REDACTED]

| Parametr | [REDACTED] |
|--|------------|
| Różnica wyn ków zdrowotnych QALYG | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | |
| Różnica kosztów [zł] | [REDACTED] |

Z perspektywy społecznej koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia [REDAKTOWANE] leczeniem z udziałem systemu Duodopa w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona wynosi [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE].

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym **99 543 PLN**, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Duodopa w zależności od zastosowanego scenariusza została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy progowej

| Parametr | [REDAKTOWANE] |
|---|---------------|
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | |
| Cena progowa | [REDAKTOWANE] |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | |
| Cena progowa | [REDAKTOWANE] |
| Perspektywa społeczna | |
| Cena progowa | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | |
| Cena progowa | [REDAKTOWANE] |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | |
| Cena progowa | [REDAKTOWANE] |
| Perspektywa społeczna | |
| Cena progowa | [REDAKTOWANE] |

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym **99 543 zł/QALY** cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Duodopa [REDAKTOWANE]. W przypadku perspektywy społecznej cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Duodopa [REDAKTOWANE].

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oparto o ustalone zakresy zmienności najważniejszych parametrów modelu. Analizę wykonano dla populacji osób z zaawansowaną chorobą Parkinsona w [REDAKTOWANE], oddzielnie w [REDAKTOWANE] z dodatkowym podziałem na perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Przeprowadzona analiza wrażliwości dla porównania terapii preparatem Duodopa [redacted] wykazała, że największa zmiana w porównaniu do analizy podstawowej występuje [redacted]

Znaczącą zmianę zaobserwowano również w scenariuszu zakładającym [redacted]

Zmiana żadnego z parametrów w analizie wrażliwości nie powoduje zmiany kierunku wnioskowania

Analiza wariantów: optymistycznego i pesymistycznego.

Stabilność modelu i poprawność przyjętych założeń badano także w wielokierunkowej analizie wrażliwości, tworząc wariant optymistyczny i pesymistyczny. W wariantcie optymistycznym analizy kosztów-użyteczności uwzględniono jednocześnie niższe zużycie Duodopy [redacted] oraz [redacted]. Wariant ten odpowiada więc sytuacji, w której obserwuje się wysoką skuteczność systemu Duodopa [redacted] przy niższej dawce leku. W wariantcie pesymistycznym oceniono z kolei wpływ na wyniki analizy przyjęcia jednocześnie [redacted]

[redacted] Wariant pesymistyczny zakłada, że mimo zwiększenia dawki leku odpowiedź chorych na leczenie systemem Duodopa jest mniejsza niż w wariantcie podstawowym.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności [redacted] z perspektywy płatnika w horyzoncie [redacted]

Tabela 40

| [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] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

W wariantcie pesymistycznym analizy kosztów-użyteczności o [redacted]

[redacted] Uzyskana w wariantcie pesymistycznym wielokierunkowej analizie wrażliwości wartość parametru ICUR wynosi ok. [redacted] dodatkowy rok życia w pełnej jakości uzyskany [redacted] horyzoncie czasowym w populacji osób z chorobą Parkinsona, co oznacza [redacted] w stosunku do wartości uzyskanej w analizie podstawowej. Korzyść kliniczna w wariantcie optymistycznym [redacted] a różnica średnich kosztów [redacted] w stosunku do wariantu podstawowego analizy. W przypadku wariantu optymistycznego, wartość ICUR [redacted] za dodatkowy rok życia w pełnej jakości [QALY]. Jest to obniżenie wartości parametru ICUR [redacted] w porównaniu do wariantu podstawowego analizy kosztów-użyteczności.

Cena zbytu netto produktu Duodopa (opakowanie 7 kasetek 100 ml), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie 99 543 zł/QALY, wynosi odpowiednio [redacted] w wariantcie pesymistycznym i [redacted] w wariantcie optymistycznym.

Przedstawiono również wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania systemu Duodopa w [redacted]. Podobnie jak w analizie podstawowej, analizę przeprowadzono oddzielnie w wariantach [redacted]

Tabela 41. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy - [redacted]

| Parametr | [redacted] |
|----------------------------------|------------|
| Różnica wyników zdrowotnych QALY | [redacted] |

| [REDAKTOWANE] | |
|---|---------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | |
| Różnica kosztów [zł] | [REDAKTOWANE] |
| ICUR [zł/QALYG] | [REDAKTOWANE] |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | |
| Różnica kosztów [zł] | [REDAKTOWANE] |
| ICUR [zł/QALYG] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | |
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | |
| Różnica kosztów [zł] | [REDAKTOWANE] |
| ICUR [zł/QALYG] | [REDAKTOWANE] |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | |
| Różnica kosztów [zł] | [REDAKTOWANE] |
| ICUR [zł/QALYG] | [REDAKTOWANE] |

W przypadku [REDAKTOWANE] koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia [REDAKTOWANE] leczeniem z udziałem systemu Duodopa w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona w [REDAKTOWANE] wynosi [REDAKTOWANE] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

W przypadku [REDAKTOWANE] koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia [REDAKTOWANE] leczeniem z udziałem systemu Duodopa w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona w [REDAKTOWANE] wynosi [REDAKTOWANE] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz [REDAKTOWANE] zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Autorzy analizy przedstawili również wyniki analizy z użyciem dodatkowej miary efektu zdrowotnego, tj. zyskanych lat życia. Podobnie jak w analizie podstawowej, analizę przeprowadzono w horyzoncie [REDAKTOWANE]

Tabela 42. Wyniki analizy efektywności-kosztów, [REDAKTOWANE]

| Parametr | [REDAKTOWANE] |
|---|---------------|
| Różnica wyników zdrowotnych LYG | 1,080 |
| [REDAKTOWANE] | |
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | |
| Różnica kosztów [zł] | [REDAKTOWANE] |
| ICER [zł/LYG] | [REDAKTOWANE] |
| Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | |
| Różnica kosztów [zł] | [REDAKTOWANE] |

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę wpływu na budżet wykonano w celu określenia przewidywanych wydatków, które poniesie płatnik (NFZ lub MZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii z zastosowaniem systemu Duodopa (DD) u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (ang. *Parkinson Disease*) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (programu lekowego – zgodnie z ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku) lub przez MZ w ramach katalogu procedur wysokospecjalistycznych.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową dla Duodopa żel dojelitowy wyznaczono w oparciu o wskazania rejestracyjne, odnalezione wytyczne kliniczne oraz [REDAKTOWANE]

Populację docelową pacjentów przedstawiono na poniższym schemacie.

[REDAKTOWANE]

Populacja pacjentów spełniających wskazania rejestracyjne jest oznaczona na powyższym schemacie jako suma zbiorów B i C. Proponowane wskazania refundacyjne zawężają populację do pacjentów ZPD/NL, którzy spełniają wskazania rejestracyjne terapii Duodopa [REDAKTOWANE]. Populacja docelową analizy oznacza zbiór B.

Oszacowanie populacji docelowej dla Duodopa żel dojelitowy wyznaczono na podstawie danych GUS (prognoza liczebności Polski, wskaźnik chorobowości dla choroby Parkinsona), oraz danych epidemiologicznych (odsetek pacjentów w zaawansowanym stopniu choroby, odsetek pacjentów z ciężkimi dyskinezami, odsetek pacjentów z brakiem przeciwwskazań do terapii, [REDAKTOWANE]). Dodatkowo zweryfikowano liczebność tak oszacowanej populacji docelowej, konfrontując ją ze stanowiskiem Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych (działającego w obrębie EMA) oraz [REDAKTOWANE].

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ponieważ założono finansowanie systemu Duodopa[®] żel dojelitowy w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (programu lekowego – zgodnie z ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku) lub przez MZ w ramach katalogu procedur wysokospecjalistycznych, nie uwzględniono udziału pacjentów w kosztach terapii (brak współpłacenia), stąd nie przeprowadzono analizy z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika publicznego przedstawiono w [REDACTED] horyzoncie czasowym [REDACTED]

Kluczowe założenia

[REDACTED]

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty zakupu systemu Duodopa,

[REDACTED]

- koszty leczenia „powikłań sprzętowych” związanych ze stosowaniem terapii systemem Duodopa (problemy z tubą PEG, problemy z pompą, problemy ze stomią oraz problemy z tubą dojelitową),
- koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów,

[REDACTED]

W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów związanych z kwalifikacją i rozpoczęciem terapii Duodopą (z uwagi na sposób przeprowadzenia obliczeń - bazowanie na liczbie pacjentów leczonych w ciągu roku). Koszty te zostały uwzględnione w analizie wrażliwości, przy założeniu, że pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie, kontynuują je przez okres [REDACTED] lat.

Ograniczenia według wnioskodawcy

[REDACTED]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|---|--------------------------------------|------------------------|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK | - |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | - |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | Brak danych | - |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | - |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji? | TAK | - |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów? | TAK | - |
| Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia? | Nie dotyczy | - |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy? | TAK | - |
| Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań? | TAK | - |

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono kluczowe wyniki analizy wpływu na budżet przedstawionej przez Wnioskodawcę.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

| Populacja | Roczna liczba pacjentów | |
|---|--|--|
| Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowana technologia | ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ | |
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ | ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | █ | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący) | █ | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) | ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ | |

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący - wydatki płatnika publicznego w latach ██████████ [mln zł]

| ██████████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
|--|------|------|------|------|------|------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | | | | | |
| ██████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ██████████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| ██████████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| ██████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ██████████ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ██████████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy - wydatki płatnika publicznego w latach [m] [mln zł]

| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy w latach [m] [mln zł]

| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] | [m] |

Prognozowany wzrost wydatków płatnika po podjęciu decyzji o finansowaniu systemu Duodopa ze środków publicznych w populacji docelowej w stosunku do aktualnie ponoszonych wydatków, wyniesie [m] złotych w [m] roku oraz ok. [m] złotych w [m] roku

Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać inkrementalne wydatki płatnika, jeśli zmianie podlegać będą następujące parametry (przy pozostałych parametrach ustalonych na poziomie wartości z podstawowej analizy):

| | | |
|-----|-----|-----|
| [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] |

Tabela 48. Warianty analizy wrażliwości

| Parametr | Wariant | Wartość |
|----------|---------|---------|
| [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] |
| [m] | [m] | [m] |

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty(+)/oszczędności(-) inkrementalne – warianty analizy wrażliwości [mln zł]

Zmiana [redacted] znacząco wpływa na wydatki inkrementalne (które w zasadniczej części odpowiadają wydatkom ponoszonym na system Duodopa). W wariantcie minimalnym, szacunkowe wydatki inkrementalne [redacted] w [redacted] roku refundacji oraz o około [redacted] w [redacted] roku refundacji. Natomiast w wariantcie maksymalnym, szacunkowe wydatki inkrementalne [redacted] w [redacted] roku refundacji oraz o około [redacted] w [redacted] roku refundacji.

Jednocześnie można stwierdzić, że [redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Brak

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[redacted]

Wyniki podstawowej analizy wpływu na budżet wskazują, iż decyzja o finansowaniu systemu Duodopa ze środków publicznych, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego szacunkowo o [redacted] złotych w [redacted] roku oraz ok. [redacted] złotych w [redacted].

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują, iż zmiana [redacted] znacząco wpływa na wydatki inkrementalne. W wariantcie minimalnym, szacunkowe wydatki inkrementalne [redacted] w [redacted] roku refundacji oraz o około [redacted] w [redacted] roku refundacji. Natomiast w wariantcie maksymalnym, szacunkowe wydatki inkrementalne [redacted] w [redacted] roku refundacji oraz o około [redacted] w [redacted] roku refundacji. Jednocześnie można stwierdzić, że [redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 50 [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] | [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] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji dotyczących stosowania w praktyce klinicznej (rekomendacje kliniczne) i finansowania ze środków publicznych (rekomendacje refundacyjne) leku Duodopa w przedmiotowym wskazaniu, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 6 lat (2006-2012), opublikowane w j. polskim lub angielskim.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 51. Rekomendacje kliniczne

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Metodyka wydania rekomendacji | Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku |
|------------------------------------|---|---|---|
| SIGN 2010 | Diagnostyka i leczenie choroby Parkinsona | przegląd systematyczny baz danych: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Controlled Trials Register, CINAHL, Embase, Medline oraz PsychINFO | Lek Duodopa nie jest rekomendowany do stosowania w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona, u których występują ciężkie fluktuacje motoryczne oraz hiperkineza/dyskineza, w przypadku gdy dostępne połączenia leków, stosowanych w chorobie Parkinsona, nie przynoszą zadowalających wyników (patrz rekomendacja SMC z 2006 r.). W badaniu III fazy wzrost czasu trwania okresu "on" został osiągnięty w porównaniu z indywidualnie dostosowaną terapią na chorobę Parkinsona. Jednakże nie wykazano korzyści ekonomicznych. |
| Wytyczne EFNS I MDS-ES 2006 | Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona | przegląd baz danych MEDLINE, Cochrane Library and INAHTA | Dojelitowy żel lewodopa/karbidopa może być rozważany w terapii pacjentów z fluktuacjami ruchowymi opornymi na leczenie doustne. Wytyczne nie wymieniają nazwy leku Duodopa. |

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Treść rekomendacji/Uzasadnienie |
|--|--|--|
| SMC (Szkocja) wrzesień 2006 | Duodopa, żel dojelitowy, 20mg/5mg lewodopy/karbidopy na ml | <u>Rekomendacja oraz uzasadnienie:</u> Dojelitowy żel (Duodopa) nie jest rekomendowany w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje motoryczne oraz hiperkineza/dyskineza, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników. W badaniu III fazy osiągnięto wzrost czasu trwania okresów "on" w porównaniu z terapią lekami przeciw chorobie Parkinsona. Jednakże nie wykazano korzyści ekonomicznej. <u>Źródło:</u> http://www.scottishmedicines.org.uk/ |
| HAS (Francja) kwiecień 2006 | Duodopa, żel dojelitowy; 7 woreczków PVC po 100 ml | <u>Wskazanie:</u> Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę, u pacjentów u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe oraz hiperkineza i dyskineza, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników. <u>Zalecenia:</u> Leczenie lekiem Duodopa powinno być rozważone: - u pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do wykonania zabiegu DBS; - w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji, niepowodzenia leczenia apomorfina w ciągłym podskórnym wlewie. <u>Uzasadnienie:</u> Skuteczności lewodopy w ciągłym wlewie dojelitowym oceniano w niewielkiej populacji pacjentów (n <100). Główne badanie randomizowane, otwarte, w grupach naprzemiennych, obejmujące populację 24 pacjentów, porównało skuteczność połączenia lewodopy i karbidopy podawanej dojelitowo przez zgłębnik nosowo-dwunastniczy ze zoptymalizowaną terapią lekami przeciwparkinsonowskimi. Chociaż dostępne dane są ograniczone, wykazały poprawę kliniczną u pacjentów leczonych systemem Duodopa związaną z redukcją czasu trwania okresów "off" i wzrostem czasu trwania okresów "on", co uznano za zadowalające klinicznie. Nie przedstawiono żadnych, badań porównawczych lewodopy/karbidopy podawanej dojelitowo z apomorfina podawaną w sposób ciągły. Nie dostarczono danych na temat pacjentów ze złą tolerancją lub po niepowodzeniu leczenia apomorfina podskórną, którzy mieliby korzyści z leczenia systemem Duodopa. <u>Rekomendacja: Pozytywna.</u> <u>Źródło:</u> http://www.has-sante.fr/ |

| | | |
|---|--|---|
| <p>HAS (Francja) październik 2007</p> | <p>Duodopa, żel dojelitowy; 100 ml w woreczku PVC (2000 mg lewodopy + 500 mg karbidopy w postaci jednowodnej), umieszczonym w kasetce wykonanej z twardego plastiku celem ochrony; 7 kasetek w tekturowym pudełku; Pompa Duodopa CADD-LEGACY (CE 0473)</p> | <p><u>Wskazanie:</u> jw. <u>Zalecenia:</u> jw. <u>Uzasadnienie:</u> Analiza danych z badania retrospektywnego przeprowadzonego we Francji, wykazała że korzyści z wprowadzenia leczenia Duodopą mają pacjenci z nietolerancją lub po niepowodzeniu leczenia apomorfiną podskórną (80% przypadków). Głęboką stymulację mózgu wykonano u 13% chorych. Leczenie Duodopą kontynuowano przez ponad rok u 40% pacjentów. Istotne zmiany techniczne wprowadzone w ostatnich latach do urządzenia, pozwoliły poprawić system podawania Duodopy (pompa, zagłębnik PEG, złączki). Dane zbierane od września 2005 roku wykazały zmniejszenie częstości zdarzeń niepożądanych dla Duodopy. <u>Rekomendacja:</u> Komisja przejrzystości podtrzymała pozytywne stanowisko z 2006 roku, dotyczącą umieszczenia leczenia za pomocą dojelitowych wlewów lewodopy na liście leków dopuszczonych do stosowania na terenie Francji. <u>Źródło:</u> http://www.has-sante.fr/</p> |
| <p>AWMSG (Wielka Brytania) sierpień 2007</p> | <p>Duodopa (20 mg/ml lewodopy i 50 mg/ml karbidopy), żel do podawania dojelitowego w sposób ciągły za pomocą przenośnej pompy poprzez przeszskórną gastrostomię endoskopową</p> | <p><u>Rekomendacja:</u> Dojelitowy żel (Duodopa) nie jest rekomendowany w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę. Nie przedstawiono wystarczających danych dotyczących skuteczności klinicznej oraz danych kosztowych. <u>Uzasadnienie:</u> - główne wyniki przedstawiono dla badania obejmującego populację 24 pacjentów, którzy przyjmowali żel dojelitowy jedynie przez 3 tygodnie przez cewnik nosowo-dwunastniczy; - nie dostarczono wystarczających dowodów w odniesieniu do bezpieczeństwa, doświadczenia pacjenta i jakości życia związana z długoterminowym stosowaniem tego produktu w dużej mierze oparto retrospektywnych analizach przypadków, gdzie używano przeszskórnej gastrostomii endoskopowej; - chociaż można uznać, że w tym przypadku nie ma bezpośrednich komparatorów poza standardowym leczeniem, to w opinii AWMSG należałoby rozważyć inne dostępne metody leczenia, takie jak podanie przeszskórne apomorfiny i rotygotyny; - przedstawiony model ekonomiczny opiera się na szeregu założeń, które łącznie, mogą być związane z dużą dozą niepewności. Ta niepewność nie została ujęta w przeprowadzonych analizach; - Duodopa nie spełnia kryteriów dla leku stosowanego w chorobie ultrazadkłej zgodnie z kryteriami opracowanymi przez AWMSG. <u>Źródło:</u> http://www.wales.nhs.uk/</p> |
| <p>CEDAC (Kanada) 2009</p> | <p>Duodopa; żel dojelitowy, lewodopa 20 mg/ml oraz karbidopa 5 mg/ml, kasetka 100 ml</p> | <p><u>Wskazanie:</u> Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona, u pacjentów u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe oraz hiperkineza lub dyskineza, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników. <u>Rekomendacja:</u> Negatywna. <u>Uzasadnienie:</u> - nieakceptowalna wartość parametru ICER - niska jakość dostępnych badań klinicznych (wysoki odsetek pacjentów wycofanych z badań z niewielką liczebnością populacji oraz populacja pacjentów, która nie jest reprezentatywna do tej, która prawdopodobnie będzie stosowała Duodopę.). <u>Źródło:</u> http://www.cadth.ca/</p> |
| <p>PBAC (Australia) listopad 2010</p> | <p>Duodopa; żel dojelitowy, lewodopa z karbidopą (w postaci jednowodnej), 20 mg/ml - 5 mg/ml, 100 ml</p> | <p><u>Rekomendacja oraz uzasadnienie:</u> PBAC rekomenduje finansowanie lewodopy z karbidopą w postaci żelu dojelitowego jako „Highly Specialised Drug” w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona, u pacjentów z poważnymi fluktuacjami ruchowymi nie odpowiadającymi na leczenie doustne. Argumentem przemawiającym za podjęciem powyższej decyzji była wysoka, ale akceptowalna wartość współczynnika koszt-efektywność dla porównania ze standardowym leczeniem, w tym DBS. Zaznaczono, iż istnieje niezaspokojona potrzeba kliniczna w przypadku wskazanej populacji chorych. <u>Źródło:</u> http://www.health.gov.au/</p> <p><u>Uwagi analityków AOTM</u> W rekomendacji PBAC z 2009 roku zwrócono uwagę na wysokie ryzyko powikłań podczas umiejscawiania zestawu do przeszskórnej gastrostomii endoskopowej (ang. PEG). Na podstawie przedstawionych dowodów Komitet uznał, że istnieją poważne obawy dotyczące bezpieczeństwa podania żelu dojelitowego lewodopy z karbidopą. PBAC wydał negatywną rekomendację ze względu na niepewne korzyści kliniczne oraz nieakceptowalnie wysoką i niepewną wartość współczynnika koszt-efektywność. <u>Źródło:</u> http://www.health.gov.au/</p> |

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 53. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Duodopy we wskazaniu leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona - podsumowanie

| | Kraj / region | Organizacja (skrót), rok | Rekomendacja | | | |
|---------------------------|-----------------|--------------------------|--------------|----------------------------|-----------|---|
| | | | Pozytywna | Pozytywna z ograniczeniami | Negatywna | Uwagi |
| Rekomendacje kliniczne | Szkocja | SIGN, 2010 | | | + | nie wykazano korzyści ekonomicznych |
| | Europa | EFNS i MDS-ES, 2006 | + | | | - |
| Rekomendacje refundacyjne | Szkocja | SMC, 2006 | | | + | nie wykazano korzyści ekonomicznych |
| | Francja | HAS, 2006 | + | | | - |
| | | HAS, 2007 | + | | | - |
| | Wielka Brytania | AWMSG, 2007 | | | + | brak wystarczających danych dotyczących efektywności i danych kosztowych |
| | Kanada | CEDAC, 2009 | | | + | nieakceptowalna wartość parametru ICER oraz niska jakość dostępnych badań klinicznych |
| | Australia | PBAC, 2010 | + | | | - |

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Kraj | Poziom refundacji (%) | Warunki refundacji (ograniczenia) | Instrumenty podziału ryzyka |
|----------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Austria | ■ | ■ | ■ |
| Belgia | ■ | ■ | ■ |
| Bułgaria | ■ | ■ | ■ |
| Cypr | ■ | ■ | ■ |
| Czechy | ■ | ■ | ■ |
| Dania | ■ | ■ | ■ |
| Estonia | ■ | ■ | ■ |
| Finlandia | ■ | ■ | ■ |
| Francja | ■ | ■ | ■ |
| Grecja | ■ | ■ | ■ |
| Hiszpania | ■ | ■ | ■ |
| Holandia | ■ | ■ | ■ |
| Irlandia | ■ | ■ | ■ |

| Kraj | Poziom refundacji (%) | Warunki refundacji (ograniczenia) | Instrumenty podziału ryzyka |
|-----------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Islandia | ████████ | ■ | ■ |
| Litwa | ████████ | ■ | ■ |
| Luksemburg | ██ | ████████████████ | ████████████████ |
| Liechtenstein | ████████ | ■ | ■ |
| Łotwa | ████████ | ■ | ■ |
| Malta | ████████ | ■ | ■ |
| Niemcy | ██ | ████████████████████ | ████████████████ |
| Norwegia | ██ | ████████████████ | ████████████████ |
| Portugalia | ████████ | ■ | ████████████████ |
| Rumunia | ██ | ████████ | ████████████████ |
| Słowacja | ██ | ████████ | ████████████████ |
| Słowenia | ██ | ████████ | ████████████████ |
| Szwajcaria | ██ | ████████ | ████████████████ |
| Szwecja | ██ | ████████████████ | ████████████████ |
| Węgry | ██ | ████████ | ████████████████ |
| Wielka Brytania | ██ | ████████ | ████████████████ |
| Włochy | ██ | ████████ | ████████████████ |

Źródło: Korespondencja do wniosku refundacyjnego



⁸ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 55. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Duodopa w ramach programu lekowego Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona.

| Ekspert | |
|---|---|
| Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych | Na obraz zaawansowanej choroby Parkinsona (najczęściej 5-10 lat od ujawnienia się pierwszych objawów) składają się fluktuacje ruchowe (znaczne, nieprzewidywalne zmiany nasilenia objawów parkinsonowskich) oraz dyskinezy. Politerapia lekami doustnymi jest w tym stadium choroby nieskuteczna. Dla tej grupy pacjentów istnieją trzy metody terapeutyczne: (1) głęboka stymulacja mózgu (Deep Brain Stimulation – DBS), ciągłe podskórne wlewy apomorfiny (agonista dopaminergiczny) oraz ciągłe dojelitowe wlewy lewodopy (Duodopa). Obecnie w Polsce dostępna jest tylko DBS. U około 50% pacjentów w omawianej grupie istnieją przeciwwskazania do DBS i nie istnieje dla nich, w warunkach polskich, alternatywna metoda leczenia. |
| Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych | Z wymienionych powyżej 3 opcji terapeutycznych system Duodopa jest najbardziej kosztowny. |
| Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu | Terapia ciągłymi wlewami lewodopy powinna być finansowana ze środków publicznych. Jednak ze względu na wysoki koszt powinna być stosowana u pacjentów z przeciwwskazaniami do DBS lub u których leczenie to przestało być skuteczne lub musiało być przerwane. |

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 23 maja 2012 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 22 maja 2012 r., znak: MZ-PLA-460-12499-216/LP/12, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, odnośnie produktu leczniczego:

- Duodopa (lewodopa + karbidopa) żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml, 7 kasetek po 100 ml, w ramach programu lekowego: Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona,

na podstawie art. 35 ust. 1 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.).

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona cechuje się zwyrodnieniem struktur mózgu, w tym jąder podkorowych, o nieznannej etiologii. Częstość występowania wynosi ok. 120/100 000, zapadalność roczna - 5 - 24/100 000. Choroba ma charakter postępujący - narastają zaburzenia ruchowe, trudności w poruszaniu się, upadki. W zaawansowanym stadium choroba powoduje ciężką niesprawność, prowadzącą do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób. Leczenie przyczynowe nie jest znane, ale możliwe jest leczenie objawowe, obejmujące postępowanie nefarmakologiczne, farmakologiczne i operacyjne.

Alternatywne technologie medyczne

W opinii AOTM, wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznego algorytmu postępowania z pacjentami z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona.

Przedstawione przez Wnioskodawcę uzasadnienie doboru komparatorów dla Duodopy we wnioskowanym wskazaniu jest prawidłowe.

Skuteczność kliniczna

Wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy dla porównania [REDAKTOWANO] wskazują, że stosowanie DD [REDAKTOWANO] przyczynia się do znamienych statystycznie zmian klinicznych, w postaci:

- wzrostu częstości występowania stanu funkcjonalnego 'on' [REDAKTOWANO]
- zmniejszenia częstości doświadczania umiarkowanych i ciężkich stanów 'off' [REDAKTOWANO]
- redukcji występowania umiarkowanych i ciężkich stanów 'off', wyrażonych jako odsetek obserwacji punktowanych od -3 do -2 w skali TRS [REDAKTOWANO]
- redukcji czasu trwania fazy 'off' - [REDAKTOWANO]
- redukcji komplikacji późnego okresu choroby (fluktuacji typu 'on-off' oraz dyskinez) ocenianych w skali UPDRS IV:
 - wyrażonej jako różnica wyników [REDAKTOWANO]
 - wyrażonej jako odsetek redukcji wyniku [REDAKTOWANO]
- poprawy sprawności ruchowej pacjentów, ocenianej w poszczególnych domenach skali UPDRS III, związanej z umiejętnościami wykonywania szybkich ruchów palcami oraz szybkich ruchów naprzemiennych, wstawaniem z krzesła, utrzymaniem stabilnej postawy i redukcją spowolnienia ruchowego [REDAKTOWANO]
- poprawy funkcjonalnej niezależności w aktywnościach życia codziennego, ocenianej w skali UPDRS II:
 - wyrażonej różnicą wyników [REDAKTOWANO]
 - wyrażonej jako odsetek redukcji wyniku średnio [REDAKTOWANO]
- poprawy funkcji neuropoznawczych oraz nastroju, wyrażonej różnicą wyników w skali UPDRS I - średnio [REDAKTOWANO]
- poprawy w zakresie funkcjonowania niemotorycznego, ocenianego w skali NMSS [REDAKTOWANO]
- redukcji stopnia nasilenia dyskinez ocenianych w skali UPDRS 33 średnio [REDAKTOWANO] oraz w skali UPDRS 32-35 [REDAKTOWANO]

W badaniach [REDAKTOWANO] nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami [REDAKTOWANO] w zakresie stopnia nasilenia dyskinez [REDAKTOWANO] oraz częstości występowania stanu 'on', powikłanego wystąpieniem umiarkowanych lub ciężkich dyskinez [REDAKTOWANO]

Wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy dla porównania [REDAKTOWANO] wykazały istotną statystycznie przewagę [REDAKTOWANO] odnośnie:

Wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy dla porównania [REDACTED]

Ponadto do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono [REDACTED]

Bezpieczeństwo stosowania

[REDACTED]

Analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w badaniach RCT, nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami [REDACTED] w odniesieniu do częstości raportowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, a także zdarzeń niepożądanych zaklasyfikowanych jako ciężkie. [REDACTED]

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa terapii DD, autorzy analizy klinicznej opisali odnalezione na stronie internetowej FDA dane dotyczące terapii DD. Oba dokumenty dotyczyły problemów związanych z systemem podania DD (infekcja spowodowana umiejscowieniem się wewnętrznej części drenu w błonie śluzowej ściany żołądka oraz przypadek niedrożności cewnika dojelitowego).

Ponadto w ramach wyszukiwania Agencji, odnaleziono dodatkowo dwa dokumenty na stronie internetowej organizacji FDA, w których opisano przypadek stwierdzenia przez pacjenta, iż zbiornik leku jest pusty oraz streszczenie wyników retrospektywnej próby klinicznej [REDACTED], w której odnotowano, iż leczenie z zastosowaniem Duodopy wiązało się z większą ilością komplikacji związanych z tą procedurą w porównaniu do terapii STN-DBS (należy zwrócić uwagę, iż wnioskowanie na podstawie tego badania obarczone jest niepewnością, ze względu na jego ograniczenia (nRCT, mała populacja pacjentów) oraz istotne statystycznie różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów przypisanych do poszczególnych ramion).

Według informacji zawartych w ChPL, komplikacje związane z urządzeniem do podawania Duodopy są bardzo częste ($\geq 1/10$), np. zatkanie złączki, przemieszczenie cewnika dojelitowego. Wskazano, iż bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym mogą wystąpić bóle brzuszne, infekcje i przeciek soku żołądkowego (rzadko stanowią one długotrwały problem). Ponadto zawarto informację, iż odnotowano powikłania, w tym perforację sąsiadujących struktur anatomicznych, zwłaszcza podczas umiejscawiania zestawu do przeszkronej gastrostomi endoskopowej (ang. PEG), krwawienia, zakażenia rany (najczęstsze powikłanie) i zapalenie otrzewnej.

[redacted]
Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w grupie [redacted] ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) występowały istotnie statystycznie częściej [redacted]. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pod względem liczby SAEs prowadzących do zgonu [redacted] a także co do częstości występowania zdarzeń niepożądanych (innych niż SAE) ogółem. [redacted]

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa terapii [redacted] autorzy analizy klinicznej opisali odnalezione na stronie internetowej FDA dane na temat przypadków wystąpienia poważnych uszkodzeń mózgu i zgonów u pacjentów z wszczepionym stymulatorem i poddawanych zabiegowi MRI lub diatermii.

[redacted]
Najczęściej raportowane powikłania stosowania [redacted]

Należy zwrócić uwagę na potrzebę przeprowadzenia dalszych obserwacji w zakresie bezpieczeństwa stosowania [redacted]

Ponadto do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono [redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania w ramach programu lekowego żelu dojelitowego zawierającego lewodopę i karbidopę (Duodopa), podawanego za pomocą przenośnej pompy bezpośrednio do dwunastnicy poprzez przezskórną gastrostomię endoskopową (PEG) wyposażoną w założony na stałe cewnik dojelitowy, w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę u pacjentów, u których występują fluktuacje motoryczne oraz hiperkineza i dyskineza, a dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ, z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy oraz dodatkowo z perspektywy społecznej. Horyzont czasowy analizy [redacted]

[redacted] Przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji, analizę kosztów-użyteczności, a także dodatkowo analizę kosztów-efektywności. [redacted]

Wyniki analizy koszty-użyteczność pokazują, że terapia preparatem Duodopa jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu [redacted]

W przypadku [redacted] koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia [redacted] leczeniem z udziałem systemu Duodopa w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona wynosi [redacted] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz [redacted] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

W przypadku [redacted] koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia [redacted] leczeniem z udziałem

systemu Duodopa w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona wynosi [REDAKTOWANO] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz [REDAKTOWANO] zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Największa zmiana w porównaniu do analizy podstawowej przedstawiona w analizie wrażliwości występuje [REDAKTOWANO] Zmiana żadnego z parametrów w analizie wrażliwości nie powoduje zmiany kierunku wnioskowania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki podstawowej analizy wpływu na budżet wskazują, iż decyzja o finansowaniu systemu Duodopa ze środków publicznych, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego szacunkowo o [REDAKTOWANO] złotych w [REDAKTOWANO] roku oraz ok. [REDAKTOWANO] złotych w [REDAKTOWANO].

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują, iż zmiana [REDAKTOWANO] znacząco wpływa na wydatki inkrementalne. W wariantach minimalnym, szacunkowe wydatki inkrementalne [REDAKTOWANO] w [REDAKTOWANO] roku refundacji oraz o około [REDAKTOWANO] w [REDAKTOWANO] roku refundacji. Natomiast w wariantach maksymalnym, szacunkowe wydatki inkrementalne [REDAKTOWANO] w [REDAKTOWANO] roku refundacji oraz o około [REDAKTOWANO] w [REDAKTOWANO] roku refundacji. Jednocześnie można stwierdzić, że [REDAKTOWANO].

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne: negatywną rekomendację SIGN z 2010 roku (Szkocja) oraz pozytywną rekomendację EFNS i MDS-ES z 2006 roku (Europa).

Ponadto odnaleziono sześć rekomendacji finansowych: trzy pozytywne - HAS 2006, HAS 2007, (Francja); PBAC 2010 (Australia), oraz trzy negatywne - SMC 2006 (Szkocja), AWMSG, 2007 (Wielka Brytania), CEDAC 2009 (Kanada).

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo

| Problem zdrowotny | |
|-------------------------------------|---|
| Rudzinska 2007 | M. Rudzińska, I. Gatkowska, E. Mirek, A. Szczudlik; Poradnik Choroba Parkinsona Leczenie Farmakologiczne i Rehabilitacja; Kraków, 1 sierpnia 2007 roku |
| Sławek 2008 | J. Sławek; Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona; Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 3, 119–124 |
| Szczeklik | Szczeklik A red., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011 |
| Wytyczne praktyki klinicznej | |
| EFNS i MDS-ES 2006 | Horstinka M., Tolosab E., Bonuccellic U., Deuschld G., Friedmane A., Kanovskiy P., Larseng J. P., Leesh A., Oerteli W., Poewej W., Rascolk O., Sampaio C. <i>Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease</i> European Journal of Neurology 2006, 13: 1186–1202 |
| NICE 2006 | NICE clinical guideline 35, Parkinson's disease, Diagnosis and management in primary and secondary care, June 2006 |
| Prescrire 2012 | <i>Maladie de Parkinson: traitement à un stade avancé</i> ; Idées-Forces tirées de Prescrire jusqu'au n°341 (mars 2012) |
| SIGN 2010 | <i>Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease</i> ; 113 A national clinical guideline. |
| Analiza kliniczna | |
| Antonini 2008 | Antonini A, Mancini F, Canesi M, et al. Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. <i>Neuro-Degenerative Diseases</i> . 2008; 5(3-4):244-246. |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| Devos 2009 | Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. <i>Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society</i> . 2009; 24(7):993-1000 |
| [Redacted] | [Redacted] |
| Honig 2009 | Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. <i>Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society</i> . 2009; 24(10):1468-1474. |
| Isacson 2008 | Isacson D, Bingefors K, Kristiansen IS, et al. Fluctuating functions related to quality of life in advanced Parkinson disease: effects of duodenal levodopa infusion. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> . 2008; 118(6):379-386. |
| Karlsborg 2010 | Karlsborg M, Korbo L, Regeur L, et al. Duodopa pump treatment in patients with advanced Parkinson's disease. <i>Danish Medical Bulletin</i> . 2010; 57(6):A4155. |
| [Redacted] | [Redacted] |
| Nyholm 2003 | Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. <i>Clinical Neuropharmacology</i> . 2003; 26(3):156-163. |
| Nyholm 2005 | Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. <i>Neurology</i> . 2005; 64(2):216-223. |
| Nyholm 2008 | Nyholm D, Lewander T, Johansson A, et al. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. <i>Clinical Neuropharmacology</i> . 2008; 31(2):63-73. |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

| <i>Analiza ekonomiczna</i> | |
|----------------------------------|---|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| <i>Rekomendacje refundacyjne</i> | |
| AWMSG 2007 | http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Co-careldopa%20FARfinal.pdf |
| CEDAC 2009 | http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Duodopa_July_24_2009.pdf |
| HAS 2006 | http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/duodopa.pdf |
| HAS 2007 | http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4717_duodopa_.pdf |
| PBAC 2009 | http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/314B27EC6F512374CA2575D8001A3F98/\$File/Levodopa%20with%20Carbidopa%20Solvay%20PSD%207-5%202009-03%20Final.pdf |
| PBAC 2010 | http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/53670F0E25595B54CA25784700263C2F/\$File/Levodopa%20Carbidopa%20DUODOPA%20Abbott%20Australasia%20PSD%202010-11%207%20FINAL.pdf |
| SMC 2006 | http://www.scottishmedicines.org.uk/files/co-careldopa_intestinal_gel_Duodopa_316_06.pdf |

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] *Duodopa® w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona, Analiza problemu decyzyjnego* Wersja 1.6; [REDACTED]
- Zal. 2. [REDACTED] *Analiza kliniczna Duodopa® w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona* Wersja 1.2; [REDACTED]
- Zal. 3. [REDACTED] *Analiza wpływu na budżet Duodopa® - żel dojelitowy w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona* Wersja 1.40; [REDACTED]
- Zal. 4. [REDACTED] *Analiza racjonalizacyjna Duodopa® - żel dojelitowy w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona;* Wersja 1.0 [REDACTED]
- Zal. 5. [REDACTED] *Duodopa® żel dojelitowy w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona, Analiza ekonomiczna* Wersja 3.1; [REDACTED]