



Rekomendacja nr 43/2012

z dnia 22 sierpnia 2012 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro, rotygotyna, plastry, 4 mg/24 h, 28 plastrów, EAN 5909990587643 we wskazaniu wynikającym z wniosku refundacyjnego: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587643) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587643) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.

Wyniki porównań pośrednich i bezpośrednich rotygotyny z komparatorami proponowanymi w materiałach dostarczonych przez Wnioskodawcę, nie wskazują istotnych statystycznie różnic na korzyść rotygotyny w zakresie istotnych klinicznie badanych punktów końcowych, natomiast w grupach rotygotyny istotnie statystycznie częściej obserwowano dyskinezy.

Wyniki analiz ekonomicznych Wnioskodawcy jednoznacznie wskazują, że objęcie rotygotyny refundacją wygeneruje wyższe koszty inkrementalne zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i poszerzonej perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia + pacjent).

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, określił wskazanie medyczne, w którym lek ma być refundowany następująco: Neupro, rotygotyna - lek stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.

Analiza materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę wskazuje, że badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa rotygotyny odnoszą się do stosowania leku w terapii dodanej do lewodopy. Również z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) wynika, że w późnych okresach choroby Parkinsona rotygotyna jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z lewodopą.



Sformułowane przez Wnioskodawcę wskazanie refundacyjne nie wyklucza natomiast stosowania Neupro w monoterapii u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy. Z analiz HTA dostarczonych przez Wnioskodawcę wynika, że zakłada on, iż we wnioskowanym zaawansowanym stadium choroby Parkinsona rotygotyna będzie stosowana w skojarzeniu z lewodopą, nie znalazło to jednak wprost odzwierciedlenia w sformułowaniu proponowanego wskazania refundacyjnego.

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona (ChP) jest przewlekłym zaburzeniem pozapiramidowego ośrodkowego układu nerwowego wywołanym degeneracją komórek dopaminergicznych istoty czarnej śródmózgowia odpowiedzialnych za produkcję dopaminy. Choroba postępuje w czasie, poczynając od występowania umiarkowanych zaburzeń ruchowych w postaci problemów z poruszaniem się i aktywnością życia codziennego we wczesnym stadium, aż do osiągnięcia ciężkiej niesprawności w stadium zaawansowanym prowadzącej do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób. Dodatkowo stan pacjenta pogarszają zaburzenia pozaruchowe, m.in. depresja, otępienie, zaburzenia snu, zaburzenia wegetatywne.

Na początku choroby dominują objawy ruchowe charakterystyczne dla zespołów parkinsonowskich: drżenie spoczynkowe, sztywność, bradykineza, problemy z zachowaniem równowagi. Symptomy te łatwo wówczas poddają się leczeniu farmakologicznemu. W późnym okresie choroby, w wyniku długotrwałego stosowania lewodopy uznawanej za złoty standard w leczeniu ChP, występują dodatkowo fluktuacje ruchowe i dyskinezy. Powikłania choroby Parkinsona mają swoje źródło zarówno w postępie samej choroby, jak i w rodzaju podjętej farmakoterapii. Uważa się, że główną przyczyną rozwoju powikłań ruchowych jest pulsacyjne stymulowanie neuronów dopaminowych prążkowiec przez przyjmowane leki. Pozostałymi powikłaniami związanymi z chorobą Parkinsona są: zapalenie płuc (wywołane osłabieniem odruchu kaszlowego i większą wrażliwością na infekcje), zakażenie układu moczowego (wywołane zaburzeniami funkcjonowania pęcherza moczowego i zaleganiem moczu), upadki i ich następstwa. Wśród osób z chorobą Parkinsona często występującym zaburzeniem są problemy z przełykaniem (dysfagia). Odsetki pacjentów zgłaszających problemy z przełykaniem tabletek wahają się od 15 do 55%. W badaniu Walker 2010 (*Walker 2010a*), w którym problem zgłosiło 15% pacjentów, średni czas od diagnozy wynosił ok. 5 lat.

Etiopatogeneza choroby Parkinsona nie została do tej pory w pełni wyjaśniona. Przypuszcza się, że choroba ma podłoże wieloczynnikowe i zależy zarówno od przyczyn środowiskowych, jak i skłonności genetycznych. Wyniki badań neuropatologicznych wykazują degenerację neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej oraz zwyrodnienia obejmujące pozostałe struktury mózgu, począwszy od rdzenia przedłużonego, poprzez śródmózgowie, aż do kory mózgowej.

Obecnie nie istnieją ogólnodostępne testy laboratoryjne ani badania obrazowe umożliwiające postawienie jednoznacznej diagnozy choroby Parkinsona. Rozpoznanie choroby często sprawia trudności na wczesnym etapie jej rozwoju, ponieważ objawy są wówczas porównywalne do symptomów innych zaburzeń hipokinetycznych.

Leczenie farmakologiczne jest uzasadnione w momencie ujawnienia się zaburzeń funkcjonowania chorego (m.in. trudności w wykonywaniu zawodu). Leczenie to jest leczeniem objawowym, nie ma jak dotąd możliwości leczenia przyczynowego. Stymulację układu dopaminergicznego można uzyskać poprzez zwiększenie produkcji endogennej dopaminy, przez zablokowanie jej metabolizmu lub przez bezpośrednią symulację receptora dopaminergicznego, stąd podstawą terapii choroby Parkinsona jest odpowiednio dobrana farmakoterapia oparta na czterech grupach leków: lewodopie (LD), agonistach dopaminy (DA), inhibitorach MAO-B, inhibitorach COMT. Mniejsze znaczenie w terapii choroby Parkinsona mają leki antycholinergiczne i blokery receptora NMDA.

Zdecydowanie najczęściej stosowanym lekiem jest lewodopa, bezpośredni prekursor podlegający konwersji do dopaminy w tkankach ustroju. W celu zwiększenia dostępności dopaminy dla mózgu oraz dla uniknięcia objawów obwodowego metabolizmu lewodopy (skoki ciśnienia, nudności, wymioty), podaje się ją w kombinacji z benserazydem lub karbidopą. Uzyskana w wyniku podawania

lewodopy poprawa może utrzymywać się przez wiele lat. Po kilku latach u większości chorych dochodzi jednak do pojawienia się objawów niepożądanych pod postacią zmiennej efektywności leku (efekt końca dawki lub fluktuacje *on/off*) oraz dyskinez.

Agoniści receptorów dopaminergicznych (ropinirol, piribedyl, rotygotyna, pramipeksol – pochodne nieergolinowe oraz bromokryptyna, kabergolina, pergolid – pochodne ergolinowe) bezpośrednio pobudzają postsynaptyczne receptory dopaminowe w prążkowie, naśladując tym samym działanie naturalnie występującej dopaminy, ale wykazują słabsze działanie przeciwparkinsonowe niż lewodopa.

Inhibitory monoaminoooksydazy B (selegilina, rasagilina) hamują enzym rozkładający dopaminę, zwiększając w ten sposób stężenie zewnątrzkomórkowe dopaminy w prążkowie; inhibitory katecholo-O-metylotransferazy (entakapon, tolkapon), podawane są w celu osiągnięcia bardziej stabilnego stężenia lewodopy w osoczu; mechanizm działania leków antycholinergicznych (biperiden, triheksyfenidyl, metiksen) polega na blokowaniu receptora muskarynowego zlokalizowanego w prążkowie; natomiast zastosowanie blokerów receptora NMDA ma prowadzić do odzyskania równowagi pomiędzy układem dopaminergicznym a glutaminianergicznym (w wyniku degeneracji neuronów dopaminergicznym obserwowanej u pacjentów z chorobą Parkinsona, dochodzi do nadmiernej aktywności układu glutaminergicznego).

Częstość występowania ChP wynosi ok. 120/100 000, zapadalność roczna – 5-24/100 000. Współczynniki chorobowości zależne od wieku i płci wskazują na wyższe ryzyko zachorowania w grupie mężczyzn w porównaniu z grupą kobiet (3:2). Choroba objawia się głównie u osób w wieku powyżej 50 lat, a ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Zachorowanie przed 40 rokiem życia przemawia za przyczyną genetyczną. Po 70 roku życia częstość zachorowań jest 10-krotnie większa niż w populacji ogólnej.

Według raportu Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku” rozpowszechnienie choroby Parkinsona w populacji ogólnej wynosi w Polsce około 0,3% (GUS 2004), w krajach europejskich wskaźniki chorobowości utrzymują się na zbliżonym poziomie (LML 2006).

Mnogość czynników mających wpływ na rozwój schorzenia oraz brak uniwersalnej metody postępowania terapeutycznego utrudniają przewidzenie przebiegu choroby. Szacuje się, że po 15 latach u około 80-90% pacjentów nieleczonych dochodzi do trwałego inwalidztwa lub zgonu. Odpowiednio dobrana terapia pozwala jednak na wydłużenie okresu sprawności pacjenta o około 7-10 lat. Istotnymi elementami mającymi bezpośredni wpływ na rokowanie jest wiek pacjenta w momencie diagnozy, występowanie chorób towarzyszących, sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe oraz słaba odpowiedź kliniczna na lewodopę.

Opis wnioskowanego świadczenia

Rotygotyna jest nie będącym pochodną alkaloidów sporyszu agonistą receptorów dopaminergicznych przeznaczonym do leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg.

Rotygotyna jest agonistą receptorów D2 i D3, działającym również na receptory D1, D4 i D5. W obrębie receptorów niedopaminergicznych rotygotyna wykazywała antagonistyczny wpływ na receptory alfa2B i agonistyczny na receptory 5HT1A, jednak nie wywierała wpływu na receptor 5HT2B.

Uważa się, że korzystne działanie rotygotyny w leczeniu choroby Parkinsona wynika z aktywacji receptorów D3, D2 i D1 skorupy jądra ogoniastego w mózgu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego wskazaniem do stosowania rotygotyny jest:

- zespół niespokojnych nóg - produkt Neupro jest wskazany u dorosłych w leczeniu objawowym idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.
- choroba Parkinsona - produkt Neupro jest wskazany w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych we wczesnym okresie idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (tj. bez jednoczesnego podawania lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tj. przez okres trwania choroby,

poprzez jej późne okresy, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się niezgodne i pojawiają się wahania efektu terapeutycznego (efekt końca dawki lub fluktuacje typu *on/off*).

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym nie wymaga podawania rotygotyliny razem z lewodopą, co wymagane jest przez ChPL. Stwarza to ryzyko, że w przypadku refundacji leku zgodnie z zaproponowanym przez Wnioskodawcę wskazaniem, rotygotyliną będzie stosowana nie tylko w skojarzeniu z lewodopą, ale także w monoterapii, po odstawieniu lewodopy, u pacjentów u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy. Zauważyć przy tym należy, że badania kliniczne nad rotygotyliną, przedstawione w dostarczonych analizach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, wymagały stosowania przez pacjentów lewodopy jako terapii podstawowej.

Alternatywna technologia medyczna

Jak wynika z praktyki klinicznej oraz rekomendacji, brak jest jednoznacznego algorytmu postępowania z pacjentami z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Na komparatory dla rotygotyliny wybrane zostały przez Wnioskodawcę refundowane leki z grupy agonistów receptorów dopaminy oraz dodatkowo nierefundowany pramipeksol, ze względu na dostępność porównania bezpośredniego z rotygotyliną. Co do zasady, przedstawione przez Wnioskodawcę uzasadnienie doboru komparatorów dla rotygotyliny we wnioskowanym wskazaniu jest w zasadzie jest prawidłowe.

Obecnie spośród leków przeciwparkinsonowych w wykazie leków refundowanych znajdują się: lewodopa (w skojarzeniu z benserazydem lub karbidopą), piribedył, ropinirol, selegilina, biperiden, amantadyna oraz bromokryptyna. [REDACTED]

Skuteczność kliniczna

W analizie Wnioskodawcy, jako komparatory dla rotygotyliny (ROT) u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona wskazano 3 inne leki z grupy agonistów receptorów dopaminy: refundowane w Polsce ropinirol (ROP) i piribedył (PD) oraz nierefundowany pramipeksol (PPX), a także placebo (PLC) ze względu na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego za pośrednictwem placebo, jako wspólnego komparatora. Nie odnaleziono badań oceniających efektywność kliniczną piribedyłu w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Analiza kliniczna wykazała istotną statystycznie przewagę ROT nad PLC pod względem:

- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (RB = 1,66 [1,36; 2,03]),
- skrócenia czasu trwania fazy *off* (WMD = -1,53 godz. [-1,97; -1,09]),
- wyniku w skali UPDRS II (WMD = -2,41 pkt. [-3,17; -1,65]),
- wyniku w skali UPDRS III (WMD = -4,34 pkt. [-5,82; -2,86]),
- wyniku w skali PDSS-2 (WMD = -4,70 pkt. [-7,97; -1,43]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (RR = 0,43 [0,22; 0,83]).

W grupie ROT istotnie statystycznie częściej obserwowano dyskinezy (RR = 2,76 [1,48; 5,14]), natomiast nie wykazano różnic pomiędzy grupami pod względem zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Odnośnie do utraty pacjentów z badania ogółem metaanaliza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w zakresie tego parametru, ale Wnioskodawca argumentuje za wyższą wiarygodność wyniku badania Poewe 2007, które pozwalało na indywidualne dostosowanie dawki rotygotyliny i wykazało istotną statystycznie przewagę ROT nad PLC (RR = 0,48 [0,29; 0,77]), w przeciwieństwie do badania *LeWitt 2007*, w którym różnica była nieistotna statystycznie, ale które obowiązało uczestników do przyjmowania określonej dawki leku, co nie zdarza się w praktyce klinicznej.

Przewagę nad placebo wykazały również ropinirol i pramipeksol (uzyskując wyniki liczbowo lepsze niż rotygotyliną, poza wynikiem w skali UPDRS II), w tym:

- ROP pod względem:
 - odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (RB = 2,09 [1,37; 3,19]),

- skrócenia czasu trwania fazy *off* (WMD = -1,70 godz. [-2,34; -1,09]),
- redukcji dawki LD (WMD = -120,81 mg/d [-154,64; -86,98]),
- wyniku w skali UPDRS II (WMD = -2,10 pkt. [-2,80; -1,40]),
- wyniku w skali UPDRS III (WMD = -4,92 pkt [-6,53; -3,31]),
- wyniku w skali PDSS (4,70 pkt. [0,75; 8,75]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania ogółem (RR = 0,66 [0,55; 0,78]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (RR = 0,29 [0,18; 0,46]);
 - a PPX pod względem:
 - odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (RB = 1,85 [1,63; 2,11]),
 - skrócenia czasu trwania fazy *off* (WMD = -1,83 godz. [-2,19; -1,48]),
 - redukcji dawki lewodopy (WMD = -113,72 mg/d [-175,87; -51,56]),
 - wyniku w skali UPDRS II (WMD = -2,14 pkt. [-2,82; -1,46]),
 - wyniku w skali UPDRS III (WMD = -5,56 pkt. [-6,63; -4,49]),
 - odsetka pacjentów utraconych z badania ogółem (RR = 0,56 [0,47; 0,66]),
 - odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (RR = 0,68 [0,54; 0,86]),
 - odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (RR = 0,11 [0,04; 0,30]).

W grupie ROP znamienne statystycznie częściej obserwowano dyskinezy (RR = 3,12 [2,10; 4,64]) oraz zdarzenia niepożądane ogółem (RR = 1,13 [1,05; 1,22]), natomiast nie wykazano różnic pomiędzy grupami odnośnie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii.

PPX zwiększał natomiast ryzyko wystąpienia dyskinez (RR = 2,00 [1,45; 2,76]) oraz zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 1,08 [1,00; 1,17]), podczas gdy różnica pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

W porównaniu bezpośrednim ROT z PPX nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie:

- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (RB = 0,89 [0,77; 1,03]),
- skrócenia czasu trwania fazy *off* (MD = 0,35 godz. [-0,21; 0,92]),
- wyniku w skali UPDRS II (MD = 0,40 pkt. [-0,47; 1,27]),
- wyniku w skali UPDRS III (MD = 1,60 pkt. [-0,03; 3,23]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania bez względu na przyczynę (RR = 0,83 [0,51; 1,34]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (RR = 0,99 [0,20; 4,82]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (RR = 0,77 [0,36; 1,66]),
- ryzyka wystąpienia dyskinez (RR = 0,76 [0,46; 1,25]),
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 0,99 [0,87; 1,13]),
- ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR = 1,25 [0,65; 2,39]).

Pośrednie porównanie ROT z PPX nie wykazało istotnych statystycznie różnic odnośnie:

- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (RB = 0,90 [0,79; 1,03]),
- skrócenia czasu trwania fazy *off* (WMD = 0,26 godz. [-0,94; 1,45]),
- wyniku w skali UPDRS II (WMD = 0,08 [-1,91; 2,07]),
- wyniku w skali UPDRS III (WMD = 1,41 [-1,07; 3,89]),
- ryzyka wystąpienia dyskinez (RR = 0,87 [0,60; 1,28]),
- ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 0,99 [0,90; 1,08]),
- ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR = 1,27 [0,67; 2,39]),
- ryzyka utraty z badania ogółem (RR = 1,45 [0,80; 2,63]),
- ryzyka utraty z powodu zdarzeń niepożądanych (RR = 1,64 [0,80; 3,39]).

Analiza uwzględniająca wszystkie badania (bez względu na sposób dawkowania DA – agonistów receptorów dopaminy) wykazała, że ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności było wyższe w grupie ROT (RR = 3,93 [1,12; 13,74]), natomiast analiza uwzględniająca wyłącznie badania, w których dawka leku dostosowywana była indywidualnie wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między ROT i PPX (RR = 1,78 [0,33; 9,58]).

Pośrednie porównanie ROT z ROP nie wykazało istotnych statystycznie różnic odnośnie:

- skrócenia czasu trwania fazy *off* (WMD = 0,22 godz. [-1,51; 1,95]),
- wyniku w skali UPDRS II (WMD = 0,04 [-2,27; 3,25]),

- wyniku w skali UPDRS III (WMD = 0,72 [-2,46; 3,90]),
- ryzyka wystąpienia dyskinez (RR = 0,83 [0,45; 1,54]),
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 0,96 [0,86; 1,07]),
- ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR = 0,75 [0,27; 2,10]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania ogółem (RR = 1,41 [0,73; 2,72]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR = 1,32 [0,58; 2,96]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (RR = 1,42 [0,60; 3,35]).

Wyniki analizy wrażliwości w podgrupie stosującej DA (agonistów receptorów dopaminy) w dawkach indywidualnie dostosowywanych były zgodne z wynikami łącznymi.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie ROT wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych typowych dla agonistów receptora dopaminowego i dodatkowo z wystąpieniem odczynów w miejscu transdermalnego podania.

Zgodnie z odnalezionymi opracowaniami wtórnymi najczęstsze zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem rotygotyny to: zawroty głowy (14%), halucynacje (12%) i senność (8%) (badanie Hutton 2001), reakcje skórne (36 lub 46% w zależności od dawki rotygotyny), dyskinezy (14 i 17%), obrzęki obwodowe (9 i 14%) i halucynacje (7 i 14%) (badanie *LeWitt 2007*), oraz nudności (17%), dyskinezy (15%) i zawroty głowy (10%) (badanie *Poewe 2007*). Typowe są także łagodne i umiarkowane reakcje skórne, które występowały u 15–46% pacjentów.

W fazach otwartych badania *LeWitt 2007* oraz *Poewe 2007* wykazano, że najczęstsze działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem rotygotyny to: bezsenność (5–7% na osobę na rok), dyskinezy (4–8% na osobę na rok) oraz halucynacje (4–8% na osobę na rok).

Z informacji z charakterystyki produktu leczniczego wynika, że do działań niepożądanych, zgłaszanych przez ponad 10% pacjentów leczonych produktem Neupro, należą nudności, wymioty, odczyny w miejscu podania, senność, zawroty i bóle głowy. Analiza zbiorcza badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem łącznej liczby 1307 pacjentów leczonych produktem Neupro i 607 pacjentów otrzymujących placebo wykazała, że 72,3% pacjentów leczonych produktem Neupro i 57,8% otrzymujących placebo zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Na początku leczenia mogą wystąpić niepożądane działania dopaminergiczne, takie jak nudności i wymioty. Ich nasilenie jest zwykle łagodne lub umiarkowane, a objawy przemijają, nawet w przypadku kontynuacji leczenia. W badaniach, w których miejsca naklejenia plastra zmieniano zgodnie z zaleceniami podanymi w ChPL i ulotce dla pacjenta, u 35,7% z 830 pacjentów stosujących produkt Neupro wystąpiły odczyny w miejscu podania. W większości przypadków nasilenie tych odczynów było łagodne lub umiarkowane i były one ograniczone do miejsca naklejenia plastra. Reakcje te były przyczyną zaprzestania leczenia produktem Neupro u 4,3% pacjentów otrzymujących ten preparat.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie mechanizmów podziału ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej przedstawionej przez Wnioskodawcę była ocena opłacalności rotygotyny w systemie transdermalnym (Neupro) w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (PD) w warunkach polskich.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów i analizę główną stanowiło porównanie rotygotyny (ROT) z ropinirolem (technologią refundowaną) o przedłużonym (ROP ER) oraz o natychmiastowym uwalnianiu (ROP IR). Taka technika analityczna została wybrana ze względu na brak różnic istotnych statystycznie między porównywanymi interwencjami w analizie klinicznej.

Analizę wykonano z perspektywy NFZ oraz perspektywy NFZ + pacjent. Przyjęto roczny horyzont czasowy bez dyskontowania kosztów. Uwzględniono wyłącznie koszty ocenianych leków oraz koszty lewodopy stosowanej w skojarzeniu z nimi (założono, że dawka lewodopy jest stała niezależnie od stosowanego w skojarzeniu z nią leku, więc nie jest to dana różnicująca). Rozważano dwa warianty analizy:

- wariant A – w którym leczenie rozpoczyna się od fazy dostosowywania dawki leków (dawki leków są zwiększane do osiągnięcia dawki zapewniającej oczekiwane efekty leczenia),
- wariant B – w którym przez cały okres objęty horyzontem czasowym pacjenci przyjmują ustabilizowane dawki leków.

Przyjęto, że

[redacted]. Ponadto, będzie zakwalifikowana do [redacted]

W odniesieniu do analizowanych dwóch wariantów analizy, zasadniejsze wydaje się rozważanie wariantu A ze względu na fakt, że zarówno efekty zdrowotne, jak i koszty stosowanej terapii, ujawniają się począwszy od pierwszego jej zastosowania. Natomiast w odniesieniu do zasadności porównania rotygotyny do ropinirolu o natychmiastowej lub przedłużonej formie uwalniania, właściwsze wydaje się przyrównanie wnioskowanej technologii do ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu (ROP ER) z powodu tej samej, co w przypadku rotygotyny, częstości aplikacji leku raz na dobę.

Nie do końca zasadne wydaje się pomijanie przez wnioskodawcę seligiliny, jako komparatora dla rotygotyny.

Wyniki porównania ROT vs ROP:

a) ROP ER:

[redacted]

b) ROP IR:

[redacted]

[redacted]

[REDAKTOWANE]

Analiza minimalizacji kosztów ROT vs PPX :

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej stwierdzono, że punktem końcowym, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę między rotygotyną a pramipeksolem, jest utrata pacjentów z powodu braku skuteczności. Pomimo różnic między obiema interwencjami, Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów i wyłącznie z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci – współpłacenie za leki), ponieważ pramipeksol nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych. Zatem koszty jego stosowania w całości pokrywa pacjent.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę przeprowadzono osobno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy pacjenta, oraz poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (NFZ + pacjent). Prognozowane wydatki przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym – lata 2013-2015. W analizie przyjęto, że produkt leczniczy [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Populację docelową zdefiniowano jako pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania ruchowe i/lub dyskinezy wynikające ze stosowania lewodopy. W celu określenia wielkości docelowej populacji i przyszłych zmian w rynku leków nieergolinowych agonistów receptorów dopaminowych (nER DA) (prognoza przyszłej sprzedaży leków z grupy nER DA, zastępowanie alternatywnych technologii przez rotygotynę, rozpowszechnienie rotygotyny) posłużono się danymi sprzedażowymi z Polski, oraz danymi z krajów, w których rotygotyna jest już refundowana. Przyjęto, że pozytywna decyzja o refundacji rotygotyny pociągnie za sobą [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej jedyną uwzględnioną kategorią kosztów są koszty farmakoterapii.

Wyniki analizy podstawowej, wariant najbardziej prawdopodobny – koszty inkrementalne:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki analizy dodatkowej, dla pacjentów z dysfagią – koszty inkrementalne:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki wieloczynnikowej analizy wrażliwości (obliczenia własne Agencji) – koszty inkrementalne:

Wariant minimalny:

[Redacted]

Wariant maksymalny:

[Redacted]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy z uwzględnieniem rzeczywistych dawek ropinirolu i rotygotyny (obliczenia własne agencji) – koszty inkrementalne:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej podmiot odpowiedzialny zaproponował rozwiązania pozwalające oszacować wielkość uwolnionych środków na poziomie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Przyjęty w analizie racjonalizacyjnej horyzont czasowy jest zbieżny z horyzontem analizy wpływu na budżet [REDAKTOWANE]

Środki finansowe uwolnione w ramach analizy racjonalizacyjnej odnoszono do wzrostu kosztów wynikającego z analizy wpływu na budżet w jej scenariuszu najbardziej prawdopodobnym, wykazującym dodatkowe koszty dla płatnika publicznego w wysokości:

[REDAKTOWANE]

Wdrożenie zaproponowanych rozwiązań związanych ze zmianą grup limitowych dla preparatów zawierających ropinirol przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego:

[REDACTED]

A zatem, zaproponowane rozwiązania racjonalizacyjne powinny zapewnić uwolnienie środków publicznych w wysokości [REDACTED] w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

Wprowadzenie proponowanych rozwiązań powinno zapewnić zniwelowanie skutków finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Neupro. Trudno jednak rozstrzygać o racjonalności i realności proponowanych rozwiązań.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne dla Neupro – jedną negatywną i dwie pozytywne. W 2008 roku australijski PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) wydał rekomendację negatywną zarówno w odniesieniu do leczenia wczesnego, jak i późnego stadium choroby z zastosowaniem tego produktu leczniczego. W 2008 roku francuska agencja HAS (Haute Autorité de Santé) wydała rekomendację pozytywną ze względu na fakt, że Neupro jest jedynym dostępnym agonistą dopaminy w postaci plastrów transdermalnych i dlatego dostarcza dodatkową metodę leczenia ChP w późnym okresie. Podobnie, w 2007 roku szkocki SMC (Scottish Medicines Consortium) wydał rekomendację pozytywną, przy czym zaznaczył, że stosowanie leku jest ograniczone do pacjentów, u których przezskórna droga podania ułatwiłaby leczenie.

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi przez Wnioskodawcę we wnioskach refundacyjnych, Neupro refundowane jest w [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23 maja 2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-14444-17/GB/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia

refundacją oraz ustalenia urzędowej ceny zbytu leków: Neupro, rotygotyna, plastry, 4 mg/24 h, 7 plastrów, EAN 5909990587636; Neupro, rotygotyna, plastry, 4 mg/24 h, 28 plastrów, EAN 5909990587643; Neupro, rotygotyna, plastry, 6 mg/24 h, 7 plastrów, EAN 5909990587667; Neupro, rotygotyna, plastry, 6 mg/24 h, 28 plastrów, EAN 5909990587674; Neupro, rotygotyna, plastry, 8 mg/24 h, 7 plastrów, EAN 5909990587711; Neupro, rotygotyna, plastry, 8 mg/24 h, 28 plastrów, EAN 5909990587728 we wskazaniu wynikającym z wniosków refundacyjnych, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 53/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587643) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587643) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-14/2012. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.