



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 52/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587636)
we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą
Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub
dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy

Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587636) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.

Uzasadnienie

Roptygotyna ma podobną skuteczność jak ropinirol, jest jednak znacznie droższa.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: „lek stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy”. Wniosek dotyczy zamieszczenia w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym za odpłatnością ryczałtową w ramach odrębnej grupy limitowej następujących dawek i opakowań:

- 4mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587636,
- 4mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587643,
- 6mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587667,
- 6mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587674,
- 8mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587711,
- 8mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587728.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Neupro (rotygotyna) 4mg/24h, 7 plastrów, EAN: 5909990587636.

Produkt leczniczy Neupro jest po raz kolejny przedmiotem oceny AOTM. W marcu 2009 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych Neupro w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych, z powodu niższej skuteczności niż inny refundowany antagonistą dopaminy – ropinirol, przy wyższym koszcie jednostkowym leku, oraz mało wiarygodnej analizy ekonomicznej.

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona 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. Na początku choroby dominują objawy ruchowe charakterystyczne dla zespołów parkinsonowskich: drżenie spoczynkowe, sztywność, bradykinezja, 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 choroby Parkinsona, występują dodatkowo fluktuacje ruchowe i dyskinezy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Neupro (grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, antagoniści dopaminy, Kod ATC: N04BC09) zawiera substancję czynną rotygotynę, agonistę receptorów dopaminergicznych D2 i D3, działającą również na receptory D1, D4 i D5. Uważa się, że korzystne działanie rotygotyny w leczeniu choroby Parkinsona wynika z aktywacji receptorów D3, D2 i D₄ skorupy jądra ogoniastego w mózgu.

Dawkę rotygotyny w leczeniu pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona należy zwiększać w odstępach tygodniowych o 2 mg, rozpoczynając od plastra 4 mg raz na dobę aż do ustalenia dawki skutecznej, nieprzekraczającej maksymalnej dawki 24 mg/24h.

Oprócz wnioskowanych technologii lekowych, dopuszczone do obrotu są również inne warianty opakowań Neupro w dawce 1mg, 2mg lub 3mg rotygotyny/24 h (przy czym dawki 1mg i 3mg w plastrze są zarejestrowane tylko w leczeniu syndromu niespokojnych nóg, a dawka 2mg w plastrze – w leczeniu syndromu niespokojnych nóg oraz choroby Parkinsona) w różnych ilościach plastrów w zależności od opakowania, a także w dawce 4mg, 6mg i 8mg rotygotyny/24h w innych niż wnioskowanych ilościach plastrów w opakowaniu. Ogólnie zarejestrowanych jest 55 różnych wariantów opakowań leku.

Rotygotynę dopuszczono do obrotu 15.02.2006 r. we wskazaniu: w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych we wczesnym okresie idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (tj. bez jednoczesnego podawania lewodopy). Decyzje wydano wówczas dla 13 wariantów dawek i opakowań leku. 11.01.2007 r. wskazanie to rozszerzono i ostatecznie brzmi: 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 fluktuacja typu „on-off”). Decyzje wydano dla 37 wariantów opakowań leku. W kolejnych latach zarejestrowano następne warianty dawek i opakowań leku. Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego i obejmuje tylko leczenie pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona.

Alternatywne technologie medyczne

Analizując wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów trudno wskazać jednoznacznie algorytm leczenia pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Najczęściej jako leki w przedmiotowym wskazaniu wymienia się: agonistów receptorów dopaminy, inhibitory COMT, inhibitory MAO-B, rzadziej amantadynę lub apomorfinę oraz leki antycholinergiczne.

Skuteczność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę kliniczną, wspólną dla wnioskowanych produktów leczniczych Neupro, której celem była ocena efektywności rotygotyny w zaawansowanej chorobie Parkinsona. W ramach analizy podmiot odpowiedzialny przeprowadził przegląd systematyczny opracowań pierwotnych i wtórnych dotyczących rozważanej technologii w rozpatrywanym wskazaniu. Jako komparatory dla interwencji wybrano ropinirol, piribedyl i pramipeksol oraz placebo (w celu przeprowadzenia porównań pośrednich).

Ostatecznie do analizy włączono trzy opracowania wtórne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa agonistów dopaminy jako terapii dodanej do lewodopy w zaawansowanej chorobie Parkinsona oraz

15 badań pierwotnych – trzy badania rejestracyjne porównujące rotygotynę z placebo, w tym w jednym porównywano również bezpośrednio rotygotynę z pramipeksolem, siedem badań porównujących pramipeksol z placebo oraz pięć porównujących ropinirol z placebo. Nie odnaleziono żadnych badań oceniających piribedyl u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Wnioskodawca przeprowadził jakościową i ilościową syntezę wyników. W metaanalizie nie uwzględniono jednego badania ze względu na jego odmienność (pod względem populacji, okresu obserwacji, punktów końcowych) od pozostałych badań.

Porównanie rotygotyny z placebo:

Analiza kliniczna wykazała istotną statystycznie przewagę rotygotyny nad placebo 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 ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona 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 oceny snu u osób z chorobą Parkinsona PDSS-2 ([redacted]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (RR = 0,43 [0,22; 0,83]).

Przewagę nad placebo wykazały również ropinirol i pramipeksol, uzyskując wyniki numerycznie lepsze niż rotygotyna, poza wynikiem w skali UPDRS II.

Porównanie bezpośrednio rotygotyny z pramipeksolem:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do:

- 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]).

Porównanie pośrednio rotygotyny z pramipeksolem:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do:

- 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 antagonistów receptorów dopaminy) wykazała, że ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności było wyższe w grupie rotygotyny (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 rotygotyną i pramipeksolem (RR = 1,78 [0,33; 9,58]).

Porównanie pośrednie rotygotyiny z ropinirolem:

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do:

- 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]).

Skuteczność praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności praktycznej. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych przeprowadzonych po wprowadzeniu ocenianego produktu do obrotu.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z odnalezionymi opracowaniami wtórnymi najczęstsze zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem rotygotyiny to: zawroty głowy (14%), halucynacje (12%) i senność (8%), reakcje skórne (36 lub 46% w zależności od dawki rotygotyiny), dyskinezy (14 i 17%), obrzęki obwodowe (9 i 14%) i halucynacje (7 i 14%) oraz nudności (17%), dyskinezy (15%) i zawroty głowy (10%). Typowe były także łagodne i umiarkowane reakcje skórne, które występowały u 15-46% pacjentów. W fazach otwartych badań wykazano, że najczęstsze działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem rotygotyiny to: bezsenność (5-7% na osobę na rok), dyskinezy (4-8% na osobę na rok) oraz halucynacje (4-8% na osobę na rok).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Neupro, wspólną dla wnioskowanych produktów. Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie między porównywanymi interwencjami w analizie klinicznej, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, porównując rotygotyinę z ropinirolem (technologią refundowaną) o przedłużonym oraz natychmiastowym uwalnianiu.

Analizę wykonano z perspektywy NFZ oraz perspektywy łącznej 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 rozpoczynane jest 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 rotygotyina stworzy [REDAKTOWANE]

Ponadto, będzie zakwalifikowana do [REDAKTOWANE].

Porównanie rotygotyiny z ropinirolem o przedłużonym uwalnianiu:

Dla wariantu A (w nawiasie dla wariantu B)

Poniższa tabela przedstawia ceny zbytu netto rotygotyny, przy której różnice względem ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu są równe zeru.

Opakowanie	Cena zbytu netto w analizie podstawowej [zł]	Cena progowa [zł]			
		Wariant A		Wariant B	
		Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa NFZ
4mg/24 h, 7 plastrów					
4mg/24 h, 28 plastrów					
6mg/24 h, 7 plastrów					
6mg/24 h, 28 plastrów					
8mg/24 h, 7 plastrów					
8mg/24 h, 28 plastrów					

Porównanie rotygotyny z ropinirolem o natychmiastowym uwalnianiu:

Dla wariantu A (w nawiasie dla wariantu B)

Poniższa tabela przedstawia ceny zbytu netto rotygotyny, przy której różnice względem ropinirolu o natychmiastowym uwalnianiu są równe zeru.

Opakowanie	Cena zbytu netto w analizie podstawowej [zł]	Cena progowa [zł]			
		Wariant A		Wariant B	
		Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa NFZ
4mg/24 h, 7 plastrów					
4mg/24 h, 28 plastrów					
6mg/24 h, 7 plastrów					
6mg/24 h, 28 plastrów					
8mg/24 h, 7 plastrów					
8mg/24 h, 28 plastrów					

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Neupro. 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).

Populację docelową zdefiniowano jako pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania ruchowe lub dyskinezy wynikające ze stosowania lewodopy. W celu określenia wielkości docelowej populacji i przyszłych zmian w rynku nieergolinowych antagonistów receptorów dopaminowych 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

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

Z perspektywy NFZ refundacja rotygotyny spowoduje

. Z perspektywy pacjenta inkrementalną różnicę w przypadku wprowadzenia rotygotyny na listę refundacyjną oszacowano na ok.

Z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent)

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, które ma wygenerować oszczędności – ok. w horyzoncie czasowym zbieżnym z analizą wpływu na budżet

. W strukturze uwolnionych środków publicznych największy udział przypada środkom wygenerowanym w wyniku

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne dla Neupro. W 2008 r. australijski PBAC wydał rekomendację negatywną zarówno w odniesieniu do leczenia wczesnego, jak i późnego stadium choroby z zastosowaniem tego produktu leczniczego. W 2008 r. francuski HAS wydał rekomendację pozytywną ze względu na fakt, że Neupro jest jedynym dostępnym agonistą dopaminy w postaci plastrów transdermalnych i dlatego dostarcza dodatkową metodę leczenia choroby Parkinsona w późnym okresie. Podobnie, w 2007 r. szkocki SMC wydał rekomendację pozytywną, przy czym zaznaczył, że stosowanie leku jest ograniczone do pacjentów, u których przezskórna droga podania ułatwiłaby leczenie.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji

* Wartości ujemne oznaczają oszczędności.

Oceny Technologii Medycznych 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”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 22.08.2012 r.