



Rekomendacja nr 64/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 10 września 2012 r.
w sprawie objęcia refundacją 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

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹ **rekomenduje** objęcie refundacją 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.

Uzasadnienie rekomendacji

W ocenie Prezesa Agencji, przedmiotowa technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją z uwagi na spodziewane korzyści kliniczne w wąskiej, wyselekcjonowanej grupie chorych, u których inne metody leczenia przyjęte w tym wskazaniu przestały być skuteczne lub są nietolerowane. Ponadto stosowanie przedmiotowej technologii jest związane z akceptowalnym ryzykiem powikłań.

Nie mniej jednak, biorąc pod uwagę przyjęty obecnie próg opłacalności wynoszący 99 543 zł/QALY (koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) oceniana technologia jest

[REDAKTED]

Prezes Agencji podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów terapii ocenianej technologii medycznej do

[REDAKTED]

¹ Strona 7 Rekomendacji



Przedmiot wniosku

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml, 7 kasetek po 100 ml w ramach proponowanego programu lekowego: Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona, we wskazaniu: 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. Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto [REDACTED]

Problem zdrowotny

Istotą choroby Parkinsona (chP), jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie, czego podstawowymi klinicznymi objawami są spowolnienia ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu i postawy. Objawom tym towarzyszą zwykle zaburzenia wegetatywne. Etiologia tej choroby neurodegeneracyjnej nie została jednoznacznie ustalona, prawdopodobnie jest ona złożona i zależy od współdziałania licznych czynników genetycznych i środowiskowych. Początek procesu zwyrodnieniowego wyprzedza na wiele lat pojawienie się choroby. Bezpośrednią przyczyną wystąpienia typowych dla choroby Parkinsona objawów jest niedobór dopaminy, a objawy ujawniają się dopiero gdy zniszczonych jest około 60 - 80% neuronów dopaminergicznych substancji czarnej.

Częstość występowania choroby Parkinsona wynosi około 120/100 000, zapadalność roczna kształtuje się na poziomie 5 - 24 osób na 100 000. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety (3:2). ChP występuje zwykle po 50 roku życia. Wystąpienie choroby przed 40 roku życia przemawia za podłożem genetycznym. Po 70 roku życia częstość zachorowań jest 10-krotnie większa niż w populacji ogólnej.

Do czterech głównych objawów ruchowych choroby, na którym oparto diagnostykę i rozpoznanie należą: drżenie występujące w spoczynku, spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, zaburzenia stabilności postawy.

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 chP. Objawy uszkodzenia układu autonomicznego w chP nasilają się wraz z czasem trwania choroby.

Do powikłań ruchowych późnego okresu choroby Parkinsona można zaliczyć 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*) oraz dyskinezy (płasawicze: szczytu dawki, dwufazowe; dystoniczne (*early morning* dystonia, *off dystonia during day*, nagłe zatrzymanie chodu).

Pozaruchowe objawy choroby Parkinsona charakterystyczne dla późnego stadium choroby obejmują 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.

Choroba ma charakter postępujący z obserwowanymi narastającymi zaburzeniami ruchowymi, trudnością w poruszaniu się, upadkami. 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 chP są: starszy wiek w chwili ujawnienia się choroby, współistniejące choroby, sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe będące pierwszymi objawami i gorsza odpowiedź kliniczna na lewodopę.

Opis wnioskowanego świadczenia

Preparat Duodopa zawiera 2 substancje czynne lewodopę oraz karbidopę (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 przeniknąć do mózgu i ulec przekształceniu w dopaminę. Preparat ma status leku sierocego we wskazaniu: leczenie zaawansowanej, idiopatycznej choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi nieodpowiadające na leczenie doustne (EMA, *Committee for Orphan Medicinal Products*, 10 maj 2001).

Zgodnie ze złożonym wnioskiem preparat miałby być dostępny w ramach proponowanego programu lekowego: Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona,

[REDAKTOWANA]

Kwalifikacja wstępna ww. programu oparta jest na rozpoznaniu choroby Parkinsona

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

Alternatywna technologia medyczna

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

[REDAKTOWANA]

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów

[Redacted text block]

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla porównania

[Redacted text block]

² Kwestionariusz oceniający jakość życia u osób z chorobą Parkinsona (ang. Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-39)

³ ang. *Treatment Response Scale*

⁴ skala oceniająca funkcje niemotoryczne u osób z chP (ang. *Nonmotor Symptoms Scale*)

Porównanie wyników badań dla obu interwencji wykazało, że ze stosowaniem zarówno [REDAKTOWANE]

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Duodopa do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: brak łaknienia, omamy, splątanie, koszmary nocne, senność, zmęczenie, bezsenność, depresja z bardzo rzadkimi próbami samobójczymi, euforia, otępienie, epizody psychotyczne, uczucie pobudzenia, dyskinezy, ruchy choreatyczne oraz dystonia, epizody on-off, zawroty głowy, spowolnienie ruchowe (epizody on-off), senność, uczucie bicia serca, nieregularny rytm serca, niedociśnienie ortostatyczne, skłonność do omdleń, omdlenia, nudności, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, gorzki smak.

Komplikacje związane z urządzeniem do podawania preparatu Duodopa są bardzo częste ($\geq 1/10$) i obejmują zatkanie złączki, przemieszczenie cewnika dojelitowego. Odnotowano powikłania, w tym perforację sąsiadujących struktur anatomicznych, zwłaszcza podczas umiejscawiania zestawu do przezskórnej gastrostomi endoskopowej (ang. PEG), krwawienia, zakażenie rany (najczęstsze powikłanie) i zapalenie otrzewnej.

Analiza bezpieczeństwa, na podstawie badań uwzględnionych przy ocenie efektywności klinicznej nie wykazała istotnych statystycznie różnic między pacjentami leczonymi preparatem [REDAKTOWANE] w odniesieniu do częstości raportowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego oraz zdarzeń niepożądanych zaklasyfikowanych jako ciężkie. [REDAKTOWANE]

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa terapii Duodopą, w analizie klinicznej wnioskodawcy opisano komunikaty FDA. 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 Merola 2011, 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).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji nie wnosi uwag do proponowanego programu lekowego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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 Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy oraz dodatkowo z perspektywy społecznej.

Wyniki analizy koszty-użyteczność pokazują, że terapia preparatem Duodopa

W przypadku scenariusza uwzględniającego leczenie pacjentów z chorobą Parkinsona w ramach programu lekowego,

Największa zmiana w porównaniu do analizy podstawowej przedstawiona w analizie wrażliwości

W wariantcie optymistycznym analizy kosztów-użyteczności

rok życia w pełnej jakości uzyskany w 20-letnim horyzoncie czasowym w populacji osób z chorobą Parkinsona.

Korzyść kliniczna [redacted]

Cena zbytu netto produktu Duodopa (opakowanie 7 kasetek 100 ml), [redacted]

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

Nie dotyczy

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w latach 2012–2017 w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Duodopa dla dwóch scenariuszy aktualnego, przy założeniu, że Duodopa żel dojelitowy nie będzie finansowany ze środków publicznych oraz prognozowanego, w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu Duodopy 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.

Populację docelową dla Duodopa żel dojelitowy wyznaczono w oparciu o wskazania rejestracyjne, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta z dziedziny neurologii. [redacted]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują [redacted]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Autorzy analizy racjonalizacyjnej [redacted]



Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne, dotyczące zastosowania Duodopy w przedmiotowym wskazaniu.

Rekomendacja *Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 2010* (powstała na podstawie przeglądu systematycznego baz danych: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Controlled Trials Register, CINAHL, Embase, Medline oraz PsychINFO) nie rekomenduje Leku Duodopa 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; *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*

European Journal of Neurology 2006 (przegląd baz danych MEDLINE, Cochrane Library and INAHTA) wskazują, że dojelitowy żel lewodopa/karbidopa może być rozważany w terapii pacjentów z fluktuacjami ruchowymi opornymi na leczenie doustne. Wytyczne nie wymieniają nazwy leku Duodopa.

Odnaleziono sześć rekomendacji refundacyjnych.

Dyrektywa *Scottish Medicines Consortium*; SMC 2006 dotycząca Duodopa, żel dojelitowy, 20mg/5mg lewodopy/karbidopy na ml nie rekomendują ww. technologii 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.

Haute Autorité de Santé; HAS 2006, 2007 rekomenduje stosowanie Duodopa, żel dojelitowy; 7 woreczków PVC po 100 ml u pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do wykonania zabiegu DBS oraz w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji, niepowodzenia leczenia apomorfina w ciągłym podskórnym wlewie 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. Późniejsze pozytywne stanowisko HAS zostało podtrzymane na podstawie analizy danych z badania retrospektywnego przeprowadzonego we Francji, wykazała że korzyści z wprowadzenia leczenia Duodopą mają pacjenci z nietolerancją lub po niepowodzeniu leczenia apomorfina 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, zgłębnik PEG, złączki). Dane zbierane od września 2005 roku wykazały zmniejszenie częstości zdarzeń niepożądanych dla Duodopy.

All Wales Medicines Strategy Group; AWMSG 2007 nie rekomenduje stosowania dojelitowego żelu (Duodopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę. Według AWMSG nie przedstawiono wystarczających danych dotyczących skuteczności klinicznej oraz danych kosztowych. Negatywne uzasadnienie obejmuje argumenty takie jak:

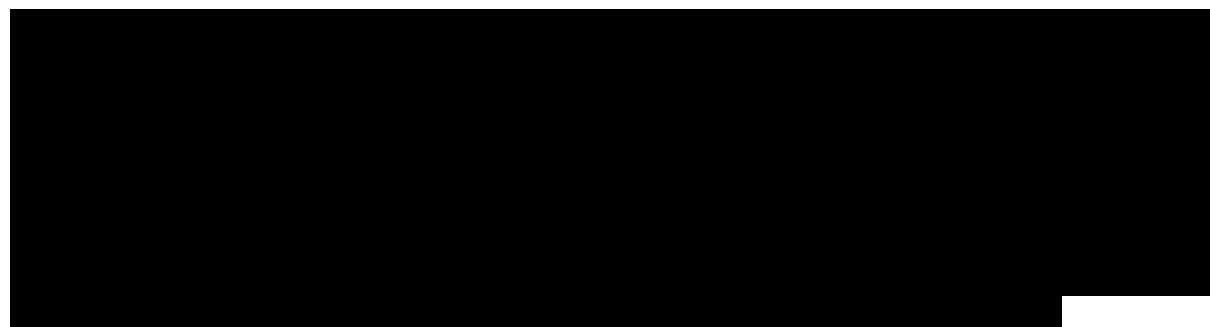
- główne wyniki przedstawiono dla badania obejmującego populację 24 pacjentów, którzy przyjmowali żel dojelitowy jedynie przez 3 tygodnie przez cewnik nosowo-dwunastniczy;
- nie dostarczono wystarczających dowodów w odniesieniu do bezpieczeństwa, doświadczenia pacjenta i jakość życia związana z długoterminowym stosowaniem tego produktu w dużej mierze oparto retrospektywnych analizach przypadków, gdzie używano przezskórnej 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 przezskórne 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 spełniania kryteriów dla leku stosowanego w chorobie ultrazadkowej zgodnie z kryteriami opracowanymi przez AWMSG.

Canadian Expert Drug Advisory Committee, CEDAC 2009 nie rekomenduje stosowania Duodopa; żel dojelitowy, lewodopa 20 mg/ml oraz karbidopa 5 mg/ml, kasetka 100 ml we wskazaniu 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. W uzasadnieniu zwrócono uwagę na: nieakceptowaną wartość wskaźnika ICER, niską jakość dostępnych badań klinicznych (wysoki odsetek pacjentów wycofanych z badań oraz niewielką liczebnością populacji).

PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) 2010 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.

Natomiast w rekomendacji PBAC z 2009 roku zwrócono uwagę na wysokie ryzyko powikłań podczas umiejscawiania zestawu do przezskórnej 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.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja nr 64/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 10 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją 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, została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 22 maja 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12499-216/LP/12) z art. 35 ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych z 27 sierpnia 2004 r. (Dz.U. z 2008 Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) oraz w związku z 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.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 77/2012 z dnia 10 września 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2012 z dnia 10 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) we wskazaniu: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona.
2. Raport AOTM-OT-4351-13/2012 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) w ramach programu lekowego *Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona*.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.