



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

*Rada uważa za uzasadnione finansowanie produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) we wskazaniu: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona w ramach programu lekowego pod warunkiem zawężenia wskazań do osób, które mają przeciwwskazania do stosowania „głębokiej stymulacji mózgu”. Ponadto Rada nie zaleca [REDACTED] i zaleca przyjęcie mechanizmu dzielenia ryzyka prowadzącego do zapewnienia efektywności kosztowej przez obniżenie ceny produktu do [REDACTED]*

*Dla pacjenta produkt powinien być bezpłatny.*

**Uzasadnienie**

*Rada podziela ocenę The Movement Disorder Society zgodnie z którą dostępne wyniki badań wskazują, że dojelitowe wlewy lewodopy są terapią prawdopodobnie skuteczną w przypadku fluktuacji ruchowych i dyskinez. Stosowanie tej metody jest związane z akceptowalnym ryzykiem powikłań. Biorąc pod uwagę próg opłacalności wynoszący 99 543 zł/QALY przedmiotowa technologia jest nieopłacalna ze względu na znacznie przekroczony wskaźnik ICUR wynoszący w zależności od przyjętego wariantu w analizie podstawowej około [REDACTED]. Aby uzyskać akceptowalny współczynnik kosztów efektywności należałoby obniżyć cenę preparatu Duodopa do około [REDACTED] (biorąc pod uwagę wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika oraz wspólnej, w zależności od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka). Technologia ma status leku sierocego.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa), żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml, 7 kasetek po 100 ml (EAN: 5909990419135), we wskazaniu: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej PD (choroby Parkinsona). Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, bezpłatnie w ramach programu lekowego we wskazaniu określonym stanem klinicznym.



## Problem zdrowotny

PD cechuje się zwyrodnieniem struktur mózgu, w tym jąder podkorowych, o nieznannej etiologii. Częstość występowania wynosi ok.120/100 000, zapadalność roczna wynosi 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

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

DUO (Duodopa) (grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w PD; lewodopa i inhibitor dekarboksylazy, kod ATC: N04BA02) zawiera substancje czynne LEW (lewodopa) i KAR (karbidopa). LEW zachodzącej w mózgu dekarboksylacji do dopaminy, łagodzi objawy PD. KAR, która nie przenika przez barierę krew-mózg, hamuje obwodową dekarboksylację LEW, dzięki czemu więcej LEW może się przedostać do mózgu i ulec przekształceniu do dopaminy.

## Alternatywne technologie medyczne

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

## Skuteczność kliniczna

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

- wzrostu częstości występowania stanu funkcjonalnego 'on' [REDAKTOWANE]
- zmniejszenia częstości doświadczania umiarkowanych i ciężkich stanów 'off' [REDAKTOWANE]
- redukcji występowania umiarkowanych i ciężkich stanów 'off', wyrażonych jako odsetek obserwacji punktowanych od -3 do -2 w skali TRS (Skala oceny stopnia nasilenia fluktuacji ruchowych typu on-off w PD, ang. Treatment Response Scale [REDAKTOWANE])
- redukcji czasu trwania fazy 'off' - [REDAKTOWANE]

- redukcji komplikacji późnego okresu choroby (fluktuacji typu 'on-off' oraz dyskinez) ocenianych w skali UPDRS IV:
  - o wyrażonej jako różnica wyników - [REDACTED]
  - o wyrażonej jako odsetek redukcji wyniku [REDACTED]
- poprawy sprawności ruchowej pacjentów, ocenianej w poszczególnych domenach skali UPDRS III (Ujednoliconą Skala Oceny PD, ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale)), związanej z umiejętnościami wykonywania szybkich ruchów palcami oraz szybkich ruchów naprzemiennych, wstawaniem z krzesła, utrzymaniem stabilnej postawy i redukcją spowolnienia ruchowego [REDACTED]
- poprawy funkcjonalnej niezależności w aktywnościach życia codziennego, ocenianej w skali UPDRS II:
  - o wyrażonej różnicą wyników [REDACTED]
  - o wyrażonej jako odsetek redukcji wyniku średnio [REDACTED]
- poprawy funkcji neuropoznawczych oraz nastroju, wyrażonej różnicą wyników w skali UPDRS I - średnio [REDACTED]
- poprawy w zakresie funkcjonowania niemotorycznego, ocenianego w skali NMSS - [REDACTED]
- redukcji stopnia nasilenia dyskinez ocenianych w skali UPDRS 33 średnio [REDACTED] oraz w skali UPDRS 32-35 [REDACTED]

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

Wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy dla porównania [REDACTED] wykazały istotną statystycznie przewagę DBS nad BSC odnośnie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy dla porównania [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca nie odniósł się do skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **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]

[REDACTED]

[REDAKTION]

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa terapii DUO, autorzy analizy klinicznej opisali odnalezione na stronie internetowej FDA dane dotyczące terapii DUO. Oba dokumenty dotyczyły problemów związanych z systemem podania DUO (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 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 DUO 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 DUO 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 PEG, krwawienia, zakażenie rany (najczęstsze powikłanie) i zapalenie otrzewnej.

[REDAKTION]

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

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa terapii [REDAKTION], 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.

[REDAKTION]

Najczęściej raportowane powikłania stosowania [REDAKTION]

[REDAKTION]

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

Ponadto do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono [REDAKTION]

[REDAKTION]

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

Wyniki analizy koszty-użyteczność pokazują, że terapia preparatem DUO jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu

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

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

Największa zmiana w porównaniu do analizy podstawowej przedstawiona w analizie wrażliwości występuje

[REDAKTURA] 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 DUO ze środków publicznych, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego szacunkowo [REDAKTURA] złotych w [REDAKTURA] roku oraz ok. [REDAKTURA] złotych w [REDAKTURA].

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

### Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]



### **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).

### **Dodatkowe uwagi Rady (opcjonalnie)**

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 Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-5/2012, „Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) w ramach programu lekowego Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona”, 30 sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady 10.09.2012 r.