



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-14/2012

Data ukończenia: 9 sierpnia 2012 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – koordynacja i nadzór merytoryczny, podstawowe informacje o wniosku, problem decyzyjny i zdrowotny, status rejestracyjny, ocena analizy ekonomicznej, rekomendacje refundacyjne
2. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – ocena analizy klinicznej, rekomendacje kliniczne
3. ██████████, Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej – przeszukiwanie baz danych
4. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – ocena analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ocena analizy racjonalizacyjnej

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	TAK – 27.07.2012 r.	TAK	TAK
██████████	TAK – 19.06.2012 r.	TAK	TAK
██████████	TAK – 28.06.2012 r.	NIE	TAK
██████████	NIE		
██████████	NIE		
██████████	NIE		
██████████	NIE		
██████████	NIE		

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AW – analiza wnioskodawcy

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

DA – agoniści receptorów dopaminy

ER DA – ergolinowi agoniści receptorów dopaminy

nER DA – nieergolinowi agoniści receptorów dopaminowych

I COMT – inhibitory COMT

I MAO-B – inhibitory MAO-B

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

PPX – pramipeksol

ROP – ropinirol

ROP ER – ropinirol o przedłużonym uwalnianiu

ROP IR – ropinirol o natychmiastowym uwalnianiu

ROT – rotygotyna

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.)

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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	37
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	45
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	45
4. Ocena analizy ekonomicznej	47
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	47
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	48
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	54
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	54
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	54
4.5.2. Cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica kosztów względem technologii opcjonalnej jest równa zero.....	57
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	58
4.5.4. Przeliczenia dodatkowe wnioskodawcy	63
4.5.5. Obliczenia własne Agencji.....	64
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	64

5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	65
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	72
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	72
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	84
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	96
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	98
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	98
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	98
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	99
9.1. Rekomendacje kliniczne	99
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	99
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	101
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	101
11. Opinie ekspertów klinicznych	102
12. Kluczowe informacje i wnioski	102
13. Źródła.....	109
14. Załączniki	112
15. Aneks.....	113

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

25.05.2012, MZ-PL-460-14444-17/GB/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)

Neupro (rotygotyna), plastry (system transdermalny):

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

Wnioskowane wskazanie:

Lek stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.

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)

██████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Neupro 4mg/24 h, 7 plastrów: [REDACTED] zł
Neupro 4mg/24 h, 28 plastrów: [REDACTED] zł
Neupro 6mg/24 h, 7 plastrów: [REDACTED] zł
Neupro 6mg/24 h, 28 plastrów: [REDACTED] zł
Neupro 8mg/24 h, 7 plastrów: [REDACTED] zł
Neupro 8mg.24 h, 28 plastrów: [REDACTED] zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED] [REDACTED]

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

Wnioskodawca:

VEDIM Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8 00-380
Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

UCB Manufacturing Ireland Ltd.
Shannon Industrial Estate
Co.Clare
Ireland

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

n/d

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Neupro (rotygotyna), plastry (system transdermalny) 4mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587636
- Neupro (rotygotyna), plastry (system transdermalny) 4mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587643
- Neupro (rotygotyna), plastry (system transdermalny) 6mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587667
- Neupro (rotygotyna), plastry (system transdermalny) 6mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587674
- Neupro (rotygotyna), plastry (system transdermalny) 8mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587711
- Neupro (rotygotyna), plastry (system transdermalny) 8mg.24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587728

we wskazaniu: lek stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy zostały przekazane do AOTM dnia 25.05.2012 r. pismem znak: MZ-PL-460-14444-17/GB/12 w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie 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.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:



Pismem z dnia 6 czerwca 2012 r. znak: AOTM-OT-4350-14(13)/[redacted]/2012, Prezes Agencji poinformował Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz 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 poz. 388).

W konsekwencji, Minister Zdrowia wystąpił do wnioskodawcy o uzupełnienie wniosku pismem z dnia 12 czerwca 2012 r., znak: MZ-PLR-460-15354-2/KB/12. Wnioskodawca uzupełnił w MZ wniosek i pismem znak MZ-PLR-46—15932-1/KWA/12, Ministerstwo przekazało uzupełnienia Agencji dnia 13 lipca 2012 r.

Uwaga analityka AOTM: wskazanie określone stanem klinicznym opisane przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym nie jest całkowicie tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego w odniesieniu do leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona, które brzmi: „preparat 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 fluktuacja typu „on-off)”. Zatem wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym nie wymaga podawania rotygotyny razem z lewodopą, co wymagane jest przez ChPL. Stwarza to ryzyko, że w przypadku refundacji leku zgodnie z zaproponowanym przez wnioskodawcę wskazaniem, rotygotyna 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 rotygotyną, przedstawione w dostarczonych analizach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, wymagały stosowania przez pacjentów lewodopy jako terapii podstawowej.

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

Wnioskowany produkt leczniczy jest po raz kolejny przedmiotem oceny AOTM. Tabela poniżej przedstawia informacje na temat poprzedniego stanowiska RK/RP i rekomendacji Prezesa Agencji dotyczących wnioskowanej technologii. Wówczas wnioskowane było refundowanie leku zarówno we wczesnej, jak i późnej postaci choroby Parkinsona.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska RK/RP oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK Nr 15/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych rotygotyny (Neupro) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.	b/d
Rekomendacja Prezesa Agencji - b/d	<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 – ropinirolu , leku obecnie refundowanego ze środków publicznych. 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 rotygotyny. Wyraźnie wyższy koszt jednostkowy leku oraz niższa od porównywanego preparatu efektywność kliniczna sugerują jednak, że terapia rotygotyna jest droższa i nie daje przy tym dodatkowych korzyści klinicznych.	

Źródło: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_15_05_2009_rotygotyna_Neupro.pdf

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska RK/RP oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja /Opinia Prezesa Agencji
Rasagilina			
Azilect	Stanowisko RK Nr 16/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. Rekomendacja Prezesa Agencji - b/d	<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 seligiliny, 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 seligiliną 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 neuroprotektyjne, ale nie przedstawiono wiarygodnych danych wskazujących na takie działanie u chorych na chorobę Parkinsona.	b/d
Entakapon			
Comtess	Stanowisko RK Nr 17/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. Rekomendacja Prezesa Agencji - b/d	<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	b/d

		refundacji na budżet.	
Tolkapon			
Tasmar	Stanowisko RK Nr 69/21/2010 z dnia 4 października 2010 r. Rekomendacja Prezesa Agencji - b/d	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych tolkaponu (Tasmar) 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 tolkaponu ze środków publicznych.	b/d

Źródło:

http://aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_16_05_2009_rasagilina_Azilect.pdfhttp://aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_17_05_2009_entakapon_Comtess.pdfhttp://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/Stanowisko_RK_AOTM_69_21_2010_tolcapon_Tasmar.pdf

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej

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) (Szczeklik 2010, Szczeklik 2011).

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.** Fluktuacje ruchowe przejawiają się w formie nieregularnych zmian sprawności ruchowej pacjenta. Obejmują one opóźnienie działania leku (*delayed on*), skrócenie czasu jego działania (*wearing off*), brak efektu leczniczego (*dose failure*) oraz tak zwany zespół przełączenia (*on/off phenomenon*), podczas którego występują naprzemienne okresy działania i braku działania leku. Dyskinezy są to niezamierzone i nieskoordynowane ruchy o zróżnicowanym natężeniu, mające charakter dystoniczny lub płasawiczny. Najczęściej obserwowanymi są dyskinezy szczytu dawki (*peak-dose dyskinesia*), ujawniające się w fazie *on* w momencie uzyskania przez lewodopę maksymalnego stężenia w osoczu, dyskinezy dwufazowe, gdy narasta stężenie lewodopy w osoczu i pacjent przechodzi z fazy *off* do fazy *on* lub dyskinezy stanu *off* (końca dawki) – najczęściej nocna lub ranna dystonia stopy. Dyskinezy mogą przejawiać się również w postaci nagłego zatrzymania chodu (*freezing*) (Sławek 2008).

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 prądkowia przez przyjmowane leki (Bogucki 2010). 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 (Szczeklik 2010, Szczeklik 2011).

Wśród osób z chorobą Parkinsona często występującym zaburzeniem są problemy z przełykaniem (dysfagia). Stopień nasilenia oraz objawy są skorelowane z czasem trwania oraz stopniem zaawansowania choroby. Szacunkowo dysfagia występuje u 20-80% osób z chorobą Parkinsona (Migliore 2009, Fargel 2007, Walker 2010, Miller 2008, Sung 2010, Lo 2009). Tak duże rozbieżności spowodowane są stosowaniem metod pomiaru o różnej czułości wykrywania zaburzeń (rozmowa z pacjentem, kwestionariusze, wideofluoroskopia, elektromiografia). Wydaje się, że najbardziej wiarygodnymi danymi (w szczególności kontekście *compliance*) są subiektywne oceny pacjentów.

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. Badanie to zostało przeprowadzone wśród pacjentów z chorobą Parkinsona zidentyfikowanych w uprzednio przeprowadzonym badaniu epidemiologicznym (Walker 2010b). Wydaje się zatem, że uzyskane wyniki dobrze obrazują skalę problemów z połykaniem w populacji ogólnej pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniu Volonte 2002 (Volonte 2002) problemy z przełykaniem zgłaszało 35% pacjentów, a przeciętny czas trwania choroby wynosił ok. 6,5 roku. We wspomnianym uprzednio badaniu ankietowym (Fargel 2007) 10% pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona oraz 15% pacjentów w zaawansowanym stopniu choroby zgłaszało nieefektywność leczenia dysfagii.

Epidemiologia

Częstość występowania 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 r.ż. przemawia za przyczyną genetyczną. Po 70 r.ż. częstość zachorowań jest 10-krotnie większa niż w populacji ogólnej (Szczeklik 2011).

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).

Etiologia i patogeneza

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 dopaminergicznym w istocie czarnej oraz zwyrodnienia obejmujące pozostałe struktury mózgu, począwszy od rdzenia przedłużonego, poprzez śródmózgowie, aż do kory mózgowej (Szczeklik 2011).

Diagnostyka

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 (Szczeklik 2011).

Leczenie i cele leczenia

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 dopaminergicznym (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.

Osobną grupę leków stanowią inhibitory katecholo-O-metylotransferazy (entakapon, tolkapon), podawane w celu osiągnięcia bardziej stabilnego stężenia lewodopy w osoczu. Lewodopa podawana z inhibitorem dekarboksylazy (karbidopą/benserazydem) metabolizowana jest do 3-O-metyldopy przez enzym zwany katecholo-O-metylo-transferazą (COMT). Metabolit 3-O-metyldopy jest konkurencyjny dla lewodopy i może upośledzać jej transport przez barierę krew-mózg, co skutkuje pogorszeniem efektu terapeutycznego. Stosowanie inhibitorów COMT powoduje zwiększenie okresu półtrwania lewodopy o 30-50% oraz

zwiększenie jej stężenia całkowitego w osoczu. Pozwala to na skuteczniejszą kontrolę fluktuacji ruchowych, odbywa się jednak kosztem częściej występujących dyskinez, zwłaszcza na początku terapii.

Jeśli chodzi o leki antycholinergiczne (biperiden, triheksyfenidyl, metiksen) ich mechanizm działania polega na blokowaniu receptora muskarynowego zlokalizowanego w prążkowie. W rezultacie przywrócona zostaje równowaga pomiędzy uszkodzonym w wyniku postępu choroby układem dopaminergicznym a układem cholinergicznym.

Natomiast zastosowanie blokerów receptora NMDA ma prowadzić do odzyskania równowagi pomiędzy układem dopaminergicznym a glutaminianergicznym (w wyniku degeneracji neuronów dopaminergicznych obserwowanej u pacjentów z chorobą Parkinsona, dochodzi do nadmiernej aktywności układu glutaminergicznego). Stosowanie amantadyny w terapii skojarzonej z lewodopą wiąże się również ze zwiększeniem uwalniania endogennej dopaminy oraz zmniejszeniem ciężkości dyskinez wywołanych stosowaniem lewodopy.

Szczegółowe informacje na temat zalecanych sposobów leczenia farmakologicznego choroby Parkinsona **wg odnalezionych rekomendacji klinicznych** przedstawione są w pkt. 3.1.1. niniejszej analizy.

Rokowanie

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 (Szczeklik 2011).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Neupro, plastry w systemie transdermalnym:
	4mg rotygotyny/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587636
	4mg rotygotyny/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587643
	6mg rotygotyny/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587667
	6mg rotygotyny/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587674
	8mg rotygotyny/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587711
	8mg rotygotyny/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587728
Substancja czynna	Rotygotyna
Droga podania	Przezskórne
Mechanizm działania	Grupa farmaceutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC09 Rotygotyna jest niebędącym pochodną alkaloidów sporyszu agonistą receptorów dopaminergicznych D2 i D3, działającym również na receptory D1, D4 i D5. W obrębie receptorów niedopaminergicznych rotygotyna wykazywała antagonistyczny wpływ na receptory alfa 2B 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 Da skorupy jądra ogoniastego w mózgu.

Oprócz wnioskowanych technologii lekowych (patrz: Tabela 3), 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 (ChPL Neupro).

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (ChPL Neupro)

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wskazaniu, którego dotyczy wnioszek	1 – 15.02.2006 we wskazaniu: preparat Neupro jest wskazany w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych we wczesnym okresie idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (tj. bez jednoczesnego podawania lewodopy). Decyzje wydano dla 13 wariantów dawek i opakowań leku. 2 – 11.01.2007 we wskazaniu: preparat 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 fluktuacja typu „on-off”) . Decyzje wydano dla 37 wariantów opakowań leku. W kolejnych latach dorejestrowywano następne warianty dawek i opakowań leku.
Wnioskowane wskazanie	Lek stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zaawansowana postać choroby Parkinsona z fluktuacjami – dawkowanie należy rozpocząć od plastra 4 mg/24h przyklejanego raz na dobę, dawkę substancji należy zwiększać w odstępach tygodniowych o 2 mg/24h, aż do ustalenia dawki skutecznej, nieprzekraczającej maksymalnej dawki 16 mg/24h.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	- w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych we wczesnym okresie idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (tj. bez jednoczesnego podawania lewodopy)
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ze względu na zawartość aluminium w systemie transdermalnym nie wskazane jest wykonywanie badania metodą rezonansu magnetycznego lub kardiowersji z nałożonym plastrem (ryzyko oparzeń).
Lek sierocy (Tak/Nie)	Nie

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją (na podstawie wniosków refundacyjnych)

Cena zbytu netto	Neupro 4mg/24 h, 7 plastrów: █████ zł Neupro 4mg/24 h, 28 plastrów: █████ zł Neupro 6mg/24 h, 7 plastrów: █████ zł Neupro 6mg/24 h, 28 plastrów: █████ zł Neupro 8mg/24 h, 7 plastrów: █████ zł Neupro 8mg/24 h, 28 plastrów: █████ zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	We wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	█████
Grupa limitowa	█████
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	█████

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane

Poniżej zestawiono najistotniejsze rekomendacje w odniesieniu do leczenia choroby Parkinsona, w tym jej zaawansowanego stadium:

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowana choroba Parkinsona

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2006	Nie jest możliwe wskazanie jednego, konkretnego leku bądź schematu leczenia pierwszego wyboru w terapii osób z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Osoby z chorobą Parkinsona wcześniej czy później wymagają leczenia lewodopą, a w konsekwencji w miarę upływu czasu pojawiają się u nich powikłania motoryczne. Zostały opracowane leki pomocnicze, aby zredukować te powikłania i poprawić jakość życia chorych. Należą do nich agoniści dopaminy, inhibitory COMT i MAO-B jako opcje pierwszego wyboru, później ewentualnie stosowane mogą być: amantadyna lub apomorfina podawana podskórnie (w tym przypadku konieczny jest jednak monitoring pod kątem wystąpienia efektów niepożądanych). Spośród agonistów dopaminy, preferowani są agoniści nieergolinowi.
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2010	Opublikowane przeglądy systematyczne potwierdzają, że stosowanie agonistów receptorów dopaminowych (jak kabergolina, pramipeksol i pergolid) jest umiarkowanie skuteczne w leczeniu powikłań motorycznych (redukcja fazy <i>off</i> o około od jednej do dwóch godzin). Nie jest dostatecznie udowodniona skuteczność stosowania bromokryptyny. Przegląd systematyczny oceniający skuteczność ropinirolu wykazał, że jego stosowanie przynosi podobne efekty do stosowania bromokryptyny w opanowaniu powikłań motorycznych, ale uwzględnione badania nie obejmowały grupy przyjmującej placebo. Jest również dostępny ropinirol o przedłużonym uwalnianiu, dla którego jedno przeprowadzone badanie RCT wykazało, że przedłuża fazę <i>off</i> o prawie dwie godziny. Rotygotyna transdermalna wykazała skuteczność w skróceniu fazy <i>off</i> o prawie dwie godziny u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Udowodniono, że rotygotyna jest równie skuteczna jak doustny pramipeksol u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, a oba te leki są znacznie skuteczniejsze niż placebo w redukcji fazy <i>off</i> o od jednej do dwóch godzin. Podsumowując, agoniści dopaminy mają zastosowanie w opanowywaniu powikłań pojawiających się u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Agoniści nieergolinowi (ropinirol, pramipeksol i rotygotyna) powinni być preferowani względem agonistów ergolinowych. Celem opanowania powikłań motorycznych stosować można również inhibitory MAO-B, inhibitory COMT oraz amantadynę.
Francja	Prescrire, 2012	W stadium zaawansowanej choroby Parkinsona lekiem referencyjnym jest lewodopa stosowana w skojarzeniu z inhibitorem 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. 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.
Europa	European Federation of Neurological Societies (EFNS) oraz Movement Disorder Society – European Section (MDS-ES), 2010	W zaawansowanej chorobie Parkinsona w przypadku wystąpienia efektu <i>wearing-off</i> zalecane są następujące działania: <ul style="list-style-type: none"> dostosowanie dawki lewodopy, zmiana standardowej lewodopy na lewodopę o kontrolowanym uwalnianiu, dodanie agonisty dopaminy (preferowani nieergolinowi), dodanie inhibitorów MAO-B lub COMT (za wyjątkiem tolkaponu), dodanie amantadyny lub leku antycholinergicznego (u młodszych pacjentów). W przypadku wystąpienia dyskinez powodowanych efektem końca dawki zaleca się następujące działania: <ul style="list-style-type: none"> redukcję jednostkowej dawki lewodopy, odstawienie lub redukcję dawki inhibitorów COMT lub MAO-B, dodanie amantadyny, głęboką stymulację mózgu, dodanie nietypowych leków antypsychotycznych, dodanie apomorfiny podskórnej w ciągłym wlewie, podawanie lewodopy we wlewie. Dodatkowo, w wytycznych zwrócono uwagę na ograniczoną liczbę badań dobrej jakości dotyczących leczenia dysfagii wśród pacjentów z chorobą Parkinsona oraz na trudność w porównywaniu ich wyników ze względu na zróżnicowanie stosowanych metod pomiaru występowania dysfagii. Przedstawiono następujące zalecenia dotyczące diagnozowania oraz leczenia problemów z przełykaniem: <ul style="list-style-type: none"> wprowadzenie terapii lewodopą lub apomorfina, skierowanie do logopedy po poradę,

- przeprowadzenie wideofluoroskopii w celu wykluczenia cichej aspiracji,
- żywienie dojelitowe.

Źródło: <http://guidance.nice.org.uk/CG35/NICEGuidance/pdf/English>, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/113/index.html>, <http://www.prescrire.org/fr>, Gilhus 2010

Interwencje stosowane

W tabeli poniżej zaprezentowano interwencje stosowane we wnioskowanym wskazaniu w opinii ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinię.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu zaawansowana choroba 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 rekomendowana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Preparaty lewodopy, agoniści dopaminy, amantadyna, inhibitory COMT, inhibitory MAO, leki antycholinergiczne – ale rotygotyna to jedyny lek o systemie transdermalnym	Inni agoniści dopaminy z wyjątkiem sytuacji kiedy pacjent nie ma możliwości przyjmowania leków doustnie, np. w okresie okołoperacyjnym – wówczas wg algorytmów u niektórych chorych powinno się stosować rotygotynę	Ekspert odsyła do wyliczeń do przygotowania przez AOTM	Ekspert odsyła do publikacji	Ekspert odsyła do publikacji
	Lewodopa, amantadyna, ropinirol, pronoran	Rotygotyna powinna być technologią uzupełniającą a nie zastępującą dotychczas stosowane	Ze względu na sposób podania leku drogą transdermalną nie ma innej porównywalnej technologii w Polsce	Lewodopa	Ekspert odsyła do publikacji
	Jedyną alternatywą dla rotygotyny w warunkach polskich są preparaty ropinirolu o kontrolowanym uwalnianiu. Ponieważ indywidualna tolerancja danego agonisty może być różna w przypadku tego samego pacjenta, jest wysoce uzasadnione stworzenie sytuacji, gdy lekarz będzie dysponował więcej niż jednym lekiem (czyli ropinirole).	Jak wyżej (kolumna 2 – przyp. autora). Należy podkreślić, że w terapii choroby Parkinsona nie łączy się nigdy dwóch agonistów dopaminergicznych, dlatego rotygotyna i ropinirol mogą być stosowane wyłącznie wymiennie.	Preparaty ropinirolu o kontrolowanym uwalnianiu.	Preparaty ropinirolu o kontrolowanym uwalnianiu.	Nie istnieją rekomendacje polskie. W przeglądach i rekomendacjach międzynarodowych taką technologią są preparaty ropinirolu o kontrolowanym uwalnianiu.

Na chwilę obecną spośród leków przeciwparkinsonowych w wykazie leków refundowanych znajdują się: lewodopa (w skojarzeniu z benserazydem lub karbidopą), piribedyl, ropinirol, selegilina, biperiden, amantadyna oraz bromokryptyna.¹ Biorąc pod uwagę średnią cenę za DDD, najniższa jest cena ██████ (████ zł), a najwyższa ██████ (████ zł).² Warunki objęcia refundacją leków przeciwparkinsonowych zebrano w tabeli poniżej:

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Amantadinum	Viregyt-K, kaps., 100 mg	50 kaps.	59099903 20912	169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - amantadyna	14,9	20,63	20,63	Choroba i zespół Parkinsona	30%	6,19
Biperideni hydrochloridum	Akineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	59099905 03834	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.)	59099901 93219	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.	59099905 00604	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.	59099900 94912	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy	25,74	33,45	26	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	10,65
Levodopum + Benserazidum	Madopar, kaps., 100+25 mg	100 kaps.	59099900 95018	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy	46,08	58,36	52	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	9,56
Levodopum + Benserazidum	Madopar, tabl., 50+200 mg	100 tabl.	59099900 95117	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające	85	103,99	103,99	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	3,56

¹ Nierefundowane są: inhibitory COMT (entakapon, tolkapon), spośród DA: pramipeksol, rotygotyna, kabergolina, pergolid, spośród inhibitorów MAO-B: rasagilina, a spośród leków antycholinergicznyc: triheksyfenidyl i metiksen.

² W razie objęcia refundacją średnia cena za DDD rotygotyny wyniosłaby ██████ zł (cena za DDD rotygotyny odpowiada cenie plastra 6 mg/24h, opakowanie z 28 plastrami).

Zaawansowana choroba Parkinsona

				lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy						
Levodopum + Benserazidum	Madopar, kaps., 50+200 mg	100 kaps.	59099900 95216	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem 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.	59099907 48624	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem 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.	59099907 48723	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy	46,08	58,36	52	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	9,56
Levodopum + Benserazidum	Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	100 kaps.	59099903 77510	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem 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.)	59099901 75215	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy	51,84	69,65	69,65	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	4,44
Levodopum + Carbidopum	Nakom Mite, tabl. , 100+25 mg	100 tabl.	59099901 75314	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem 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.)	59099900 20416	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy	78,24	96,77	96,77	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	3,56
Piribedilum	Pronoran, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	59099908 46320	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	21 tabl.	59099908	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona -	27,54	35,69	30,87	Choroba i zespół	30%	14,08

Zaawansowana choroba Parkinsona

	uwalnianiu, 2 mg		77676	agoniści receptorów dopaminowych				Parkinsona		
Ropinirolum	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	59099908 77683	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.	59099908 78000	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.	59099908 78086	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. powl., 0,25 mg	210 tabl. (10 blist.po 21szt.)	59099907 31954	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. powl., 0,5 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)	59099907 31985	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. powl., 1 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)	59099907 32074	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. powl., 2 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)	59099907 32227	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. powl., 5 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)	59099907 32333	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. powl., 0,25 mg	1 poj. po 21 szt.	59099907 34078	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	4,43	5,98	3,86	Choroba i zespół Parkinsona	30%	3,28
Ropinirolum	Ceuronex, tabl. powl., 0,5 mg	21 tabl.	59099907 34092	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów	6,8	9,64	7,72	Choroba i zespół Parkinsona	30%	4,24

Zaawansowana choroba Parkinsona

				dopaminowych						
Ropinirolum	Ceuronex, tabl. powl., 1 mg	21 tabl.	59099907 34115	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.	59099907 34139	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.	59099907 34153	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.	59099907 75033	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.	59099907 75095	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.	59099907 75170	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. (blist.)	59099907 75231	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.	59099907 75262	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. (blist.)	59099900 13586	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. (blist.)	59099900 13685	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	8,96	11,95	7,72	Choroba i zespół Parkinsona	30%	6,55

Zaawansowana choroba Parkinsona

Ropinirolum	Requip, tabl. powl., 1 mg	21 tabl. (blist.)	59099900 13890	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 blist.a 21 szt.)	59099900 13968	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	99,79	117,48	77,16	Choroba i zespół Parkinsona	30%	63,47
Ropinirolum	Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	59099906 44612	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.)	59099906 44636	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.)	59099906 44728	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.	59099908 55766	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.	59099908 55773	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.	59099908 55780	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.)	59099907 46026	171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - selegilina	15,99	22,03	22,03	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	6,4
Selegilinum	Selgres, tabl. powl., 5 mg	50 tabl. (2 blist.po 25szt.)	59099904 04315	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.	59099901 73013	62.0, Leki ginekologiczne - inh bitory wydzialania prolaktyny - bromokryptyna	14,58	20,21	20,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzien wydania decyzji	ryczałt	3,2
Bromocriptinum	Bromocorn, tabl. , 2,5 mg	30 tabl.	59099902 11913	62.0, Leki ginekologiczne - inh bitory wydzialania prolaktyny - bromokryptyna	12,3	17,78	17,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzien wydania decyzji	ryczałt	3,2

Według danych sprzedażowych [REDACTED] dostarczonych przez wnioskodawcę za okres od 2006 r. do 2011 r., bezsprzecznie największy udział w sprzedaży leków przeciwparkinsonowych niezależnie od wskazania mają preparaty lewodopy (ok. 48 % rynku DDD). Na kolejnych miejscach plasują się inhibitory MAO-B oraz leki antycholinergiczne (po ok. 18% rynku) oraz agoniści receptorów dopaminy (12% rynku). Pozostałe grupy leków: inhibitory COMT oraz blokery receptora NMDA sumarycznie stanowią 4% rynku DDD (patrz tabela poniżej).

Tabela 9. Sprzedaż leków przeciwparkinsonowych w Polsce w DDD

Lek	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Lewodopa (+benserazyd/kabergolina)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Agoniści receptorów dopaminy						
Pergolid	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Piribedyl	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pramipeksol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ropinirol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rotygotyna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bromokryptyna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kabergolina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inhibitory MAO-B						
Selegilina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rasagilina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inhibitory COMT						

Zaawansowana choroba Parkinsona

Entakapon	█	█	█	█	█	█
Tolkapon	█	█	█	█	█	█
Leki antycholinergiczne						
Pridinol	█	█	█	█	█	█
Biperiden	█	█	█	█	█	█
Triheksyfenidyl	█	█	█	█	█	█
Blokery receptora NMDA						
Amantadyna	█	█	█	█	█	█

Spośród agonistów dopaminy (niezależnie od wskazania) największy udział w sprzedaży ma ropinirol (blisko 60%), udział piribedyłu wynosi ponad 20%, a bromokryptyny 15%.

Opierając się natomiast na danych z █ (choroba Parkinsona, bez wyszczególniania jej stadiów) w okresie listopad 2005 – październik 2010, zauważyć można jeszcze większy udział preparatów lewodopy w populacji chorych na Parkinsona (54%), ponad 20% udział inhibitorów MAO-B (selegilina), 10% udział agonistów receptorów dopaminy (w tym: ropinirol 74%, piribedył 26%), około 10% udział pozostałych grup leków oraz 0% nierefundowanych inhibitorów COMT. Porównując udziały leków w całkowitej sprzedaży oraz w sprzedaży we wskazaniu choroba Parkinsona, podstawowym elementem różnicującym jest sprzedaż bromokryptyny, której udział w chorobie Parkinsona malał z roku na rok aż do 0% w 2009 r.

Tabela 10. Sprzedaż leków przeciwparkinsonowych we wskazaniu choroba Parkinsona w Polsce wg grup leków, tys. DDD (%)

Grupa leków	XI 2005 – X 2006*	XI 2006 – X 2007	XI 2007 – X 2008	XI 2008 – X 2009	XI 2009 – X 2010*
Lewodopa	█	█	█	█	█
Inhibitory MAO-B	█	█	█	█	█
Leki antycholinergiczne	█	█	█	█	█
Agoniści receptorów dopaminy	█	█	█	█	█
Piribedył	█	█	█	█	█
Ropinirol	█	█	█	█	█

Bromokryptyna	██████	██████	██████	██████	██████
Blokery receptora NMDA	██████	██████	██████	██████	██████
Inhibitory COMT	██████	██████	██████	██████	██████

*Udział sprzedaży leków we wskazaniu choroba Parkinsona w całkowitej sprzedaży ustalony został na ████████ ████████, dane obejmowały okres 2007-2009. W celu obliczenia sprzedaży we wskazaniu choroba Parkinsona w okresach XI 2005 – X 2006 oraz XI 2009 – X 2010 przyjęto odsetki recept wystawionych w tym wskazaniu jak dla 2007 i 2009 roku, odpowiednio.

Na podstawie przedstawionych danych, można zaobserwować rosnący trend sprzedaży w grupie lewodopy oraz agonistów receptorów dopaminy, z tym że wzrost sprzedaży agonistów dopaminy jest gwałtowny - jest to prawdopodobnie spowodowane objęciem finansowaniem ze środków publicznych ropinirolu w 2007 r. Malejący jest natomiast trend sprzedaży leków z grupy inhibitorów MAO-B, w szczególności selegiliny.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy jako komparatory dla rotygotyny u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona wskazano 3 inne leki z grupy agonistów receptorów dopaminy: refundowane w Polsce ropinirol i piribedyl oraz nierefundowany pramipeksol, a także placebo ze względu na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego za pośrednictwem placebo jako wspólnego komparatora. Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem wnioskodawcy oraz komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Ropinirol	<ul style="list-style-type: none"> - lek z tej samej grupy co rotygotyna (nieergolinowy DA); - lek refundowany w populacji docelowej; - lek stosowany w praktyce klinicznej w terapii choroby Parkinsona; - lek posiadający konkurencyjną pod względem stosowania postać farmaceutyczną (ropinirol o przedłużonym uwalnianiu).³ 	Wybór zasadny (lek refundowany, rekomendowany i stosowany w praktyce klinicznej zgodnie z opiniami ekspertów, o największym udziale w rynku spośród agonistów receptorów dopaminy)
Piribedyl	<ul style="list-style-type: none"> - lek z tej samej grupy co rotygotyna (nieergolinowy DA); - lek refundowany w populacji docelowej; - lek stosowany w praktyce klinicznej w terapii choroby Parkinsona; - prawdopodobnie lek o udowodnionej skuteczności we wczesnej postaci choroby Parkinsona oraz nieudowodnionej skuteczności w stadium zaawansowanym choroby. 	Wybór zasadny (dodatkowo, uwzględniając średnią cenę za DDD, piribedyl jest tańszy od ropinirolu), ale lek nie jest wymieniany w rekomendacjach, jego skuteczność w późnej postaci choroby Parkinsona jest nieudowodniona, a udział w sprzedaży znacznie niższy niż ropinirolu
Pramipeksol	<p>Wnioskodawca początkowo wykluczył pramipeksol jako komparator dla rotygotyny ze względu na brak refundacji leku i jego marginalny udział w rynku.</p> <p>Następnie jednak uznał pramipeksol za komparator ze względu na dostępność bezpośredniego porównania tego leku z rotygotyną.</p>	Wybór zasadny (lek rekomendowany, z tej samej grupy co rotygotyna i jako jedyny porównywany z nią bezpośrednio), ale lek nie jest refundowany i ma znikomy udział w rynku
Placebo	- ze względu na dostępność porównań bezpośrednich z rotygotyną	Wybór zasadny

Co do zasady przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie doboru komparatorów dla rotygotyny we wnioskowanym wskazaniu jest prawidłowe.

Ze względu na fakt, że struktura rynku leków przeciwparkinsonowych w Polsce wydaje się być zdeterminowana w największym stopniu przez warunki refundacji (brak refundacji jest na tyle skuteczną barierą w dostępie do leczenia, że leki nierefundowane można uznać za niestanowiące realnych opcji terapeutycznych w warunkach polskich), wnioskodawca w pierwszej kolejności jako potencjalne komparatory wskazał leki refundowane, a więc:

- preparaty lewodopy (w połączeniu z benserazydem lub karbidopą),
- ropinirol (DA),
- piribedyl (DA),
- bromokryptynę (DA),
- selegilinę (I MAO-B).⁴

Oprócz braku refundacji i marginalnego udziału w rynku, za wykluczeniem leków takich jak kabergolina, rasagilina, entakapon i tolkapon przemawiał - zdaniem wnioskodawcy - brak porównań bezpośrednich z rotygotyną oraz negatywne rekomendacje agencji HTA, w tym AOTM (entakapon, rasagilina, tolkapon).

Spośród leków refundowanych jako komparatory wykluczone zostały:

³ Jako kolejny argument za wyborem ropinirolu jako komparatora dla rotygotyny wnioskodawca wskazał fakt jego porównania z rotygotyną w badaniu *head-to-head*, brak jednak odnalezionych porównań bezpośrednich dla tych leków.

⁴ Natomiast - pomimo braku finansowania leku ze środków publicznych – pramipeksol, należący do grupy agonistów receptorów dopaminy, został uznany za komparator dla rotygotyny ze względu na fakt, iż dostępne jest jego bezpośrednio porównanie z rotygotyną.

Zaawansowana choroba Parkinsona

- lewodopa - nienależąca do grupy agonistów receptorów dopaminy - ze względu na brak bezpośrednich porównań z rotygotyną. Wnioskodawca powołuje się także na opinię anonimowego eksperta, zgodnie z którą w terapii choroby Parkinsona obowiązuje zasada tzw. „oszczędzania lewodopy”, tzn. możliwie późnego wprowadzenia jej do terapii, co stanowić ma jedną z podstaw odrzucenia lewodopy jako komparatora dla rotygotyny. Argument ten wydaje się jednak odnosić do sytuacji, gdyby wnioskowane było objęcie refundacją stosowania Neupro w monoterapii jako metody leczenia wczesnej choroby Parkinsona;

- bromokryptyna - należąca do agonistów receptorów dopaminergicznych, ale do niepreferowanych pochodnych ergolinowych - jej sprzedaż systematycznie malała i w chwili obecnej znajduje się na bardzo znikomym poziomie;

- selegilina - należąca do grupy inhibitorów MAO-B - ze względu na odmienny mechanizm działania obu substancji oraz brak badań bezpośrednio porównujących rozważane leki.

Zastrzeżeń nie budzi wykluczenie bromokryptyny oraz lewodopy, chociaż w przypadku lewodopy uzasadnienie powinno być inne: zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, rotygotyna ma być refundowana w terapii zaawansowanej choroby Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy. Przy tak określonym wskazaniu, komparatorem dla rotygotyny mogą być inne leki przeciwparkinsonowe stosowane dla złagodzenia powikłań motorycznych lub dyskinez wywołanych stosowaniem lewodopy, a nie sama lewodopa.

Natomiast przeciwko wykluczeniu selegiliny jako komparatora dla rotygotyny przemawia fakt, że jest to najtańszy z refundowanych i rekomendowanych preparatów stosowanych w skojarzeniu z lewodopą w zaawansowanej chorobie Parkinsona, o największym po lewodopie udziale w sprzedaży leków przeciwparkinsonowych.⁵ Jak podkreśla wnioskodawca, sprzedaż leków z grupy inhibitorów MAO-B systematycznie spada, podczas gdy sprzedawanych jest coraz więcej leków z grupy agonistów receptorów dopaminowych (głównie ropinirol). Biorąc pod uwagę ten wyraźny trend można przypuszczać, że objęcie refundacją rotygotyny spowoduje, że wnioskowana technologia będzie zastępować w praktyce również selegilinę (obok ropinirolu – zwłaszcza o przedłużonym uwalnianiu - i ewentualnie piribedylu). Stanowi to argument przeciwko wykluczeniu wypieranej z rynku selegiliny jako komparatora dla rotygotyny. Trudno jednak wskazać konkretnie, w jakim stopniu objęcie refundacją rotygotyny spowodowałoby zwiększenie nasilenia już wyraźnie obserwowalnego i prawdopodobnie utrzymującego się w przyszłości trendu przejmowania rynku leków przeciwparkinsonowych przez agonistów receptorów dopaminy względem inhibitorów MAO-B.

Odnosząc się do wzajemnej skuteczności tych grup leków, opracowanie wtórne *Stowe 2011* wskazuje, że agoniści dopaminy mają lepszą skuteczność niż inhibitory MAO-B u pacjentów z chorobą Parkinsona z powikłaniami motorycznymi, ale ich stosowanie może wiązać się z wystąpieniem większej ilości zdarzeń niepożądanych.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Zgodnie z treścią AW, wnioskodawca zidentyfikował trzy opracowania wtórne (czyli przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania HTA) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa agonistów dopaminy w terapii chorych w późnym stadium zaawansowanej choroby Parkinsona: metaanalizę *Talati 2009*, przegląd systematyczny *Stowe 2010*, metaanalizę *Stowe 2011*.

Metodologia wnioskodawcy

Analiza wnioskodawcy zawiera prawidłowy opis przeprowadzonej strategii wyszukiwania – wymienione zostały medyczne bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie, podano liczbę osób uczestniczących w projektowaniu strategii i procesie selekcji, wskazano ramy czasowe objęte wyszukiwaniem i dni odcięcia, przedstawiono konstrukcję haseł kwerendy i podano liczbę rekordów na każdym etapie wprowadzania haseł. W analizie zawarto również diagram przedstawiający proces selekcji i listę badań wykluczonych.

Wyszukiwanie przeprowadzone zostało w następujących źródłach informacji medycznej:

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),

⁵ Odmienny mechanizm działania nie oznacza kategorycznie, że stosowane w danym wskazaniu leki nie są dla siebie komparatorami. Pomimo odmiennych mechanizmów działania, efekt oraz cel terapeutyczny stosowania agonistów dopaminy i inhibitorów MAO-B jest bardzo zbliżony.

Zaawansowana choroba Parkinsona

- The Cochrane Database of Systematic Reviews,
- DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Center for Reviews and Dissemination,
- rejestry badań klinicznych (Clinical Trial Register),
- strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMEA),
- strony internetowe wybranych konferencji i towarzystw naukowych.

Prawidłowo określono populację docelową, nie zawężając jej do precyzyjnie określonego wskazania wnioskowanego, co zapewniło możliwie najszersze wyszukiwanie bez ryzyka wykluczenia publikacji właściwych, ale niespełniających tak ścisłej definicji. Jako interwencje wskazano rotygotynę. Komparatory ograniczono do wybranych: ropinirolu, piribedyli, pramipeksolu oraz placebo, ale posłużono się w wyszukiwaniu także ogólnym hasłem dla agonistów dopaminy. Oznacza to tym niemniej pominięcie w strategii innych niż agoniści dopaminy leków przeciwparkinsonowych, chyba że porównywane byłyby bezpośrednio z interwencją. Nie wprowadzono ograniczeń odnośnie punktów końcowych dla zapewnienia możliwie najszerzego wyszukiwania. Wnioskodawca wprowadził natomiast już na etapie wyszukiwania ograniczenie co do typu wyszukiwanych badań, posługując się słowami kluczowymi jak „randomized controlled trial” i synonimy. Pomimo to można przypuszczać, że tak przeprowadzone wyszukiwanie nie wykluczyło relewantnych badań innych niż RCT ze względu na zastosowanie haseł takich jak „placebo” czy „multicenter study”. Badania obserwacyjne były wykluczane z analizy zgodnie z przyjętymi przez wnioskodawcę kryteriami wykluczenia.

Wyszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim. Hasła były wprowadzane prawidłowo⁶ oraz łączone prawidłowymi operatorami Boole'a. Data odcięcia to 22-23.03.2011 r., co budzi obawy, że pominięte zostały najnowsze opracowania lub ostatnio opublikowane aktualizacje wcześniejszych doniesień.

Podsumowując, metodologia przeszukiwania doniesień w podstawowych medycznych bazach danych była co do zasady zgodna z wytycznymi AOTM. Ostatecznie zidentyfikowane zostały 3 opracowania wtórne.

Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

Tabela poniżej przedstawia najistotniejsze dane pochodzące z odnalezionych opracowań wtórnych.

⁶ Wykryto błąd w jednym z haseł – zamiast słowa „piribedyl” użyto słowa „piribendyl”, ale nie powinno to doprowadzić do pominięcia relewantnych publikacji ze względu na posłużenie się również hasłem „piribedil” i „piribed*”.

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną leczenia towarzyszącego lewodopie w zaawansowanej chorobie Parkinsona

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Stowe 2011</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów, opracowanie niezależne</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków wspomagających terapię lewodopą (agoniści dopaminy, inhibitory MAO-B i inhibitory COMT) u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powłknięcia motoryczne</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1966 r. do końca czerwca 2010 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, przyjmujący lewodopę i doświadczający powłknięcia motorycznych (n=8,034)</p> <p>Interwencja: agoniści dopaminy (ropinirol, rotygotyna, pramipeksol, bromokryptyna, kabergolina, pergolid)/inhibitory MAO-B (seligilina, rasagilina) /inhibitory COMT (entakapon, tolkapon) w skojarzeniu z lewodopą</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: redukcja fazy <i>off</i>, redukcja dawki lewodopy, zmiana wyniku w skali UPDRS, dyskinezy, dystonie, zdarzenia niepożądane, <i>compliance</i>, utrata z badania</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Inne: wykluczono badania z udziałem częściowych agonistów receptorów dopaminy, a także leków podawanych dożylnie lub dojelitowo. Uczestnicy byli młodsi (wcześnie 6 dekada życia) i mieli mniej schorzeń towarzyszących niż to się zwykle spotyka w praktyce klinicznej, dlatego wyniki mogą nie być wprost przekładalne na skuteczność praktyczną. Innym ograniczeniem jest krótki okres trwania badań (6 miesięcy i krócej)</p>	<p>Włączone badania: 45 kontrolowanych placebo badań RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: W porównaniu do placebo, terapia wspomagająca znacząco redukuje fazę <i>off</i> (średnia redukcja wyniosła -1,1 godziny/dzień, 95% CI -1,2 do -0,9; p<0,001). Porównania pośrednie pomiędzy grupami leków wykazały, że agoniści dopaminy wykazują większą skuteczność w redukcji fazy <i>off</i> (-1,6 godziny/dzień, 95%CI -1,8 do -1,3; p<0,001) niż inhibitory COMT (-0,8 godziny/dzień, 95% CI -1 do -0,6; p<0,001) i MAO-B (-0,9 godziny/dzień, 95% CI -1,3 do -0,6).</p> <p>Dzięki zastosowaniu terapii dodanej możliwa okazała się redukcja dawki lewodopy o 56 mg/dzień (95% CI -62,6 do -48,7; p<0,001), przy czym stosowanie agonistów dopaminy pozwalało na redukcję dawki o wiekość rzędu -110,7 mg/dzień (95% CI -128,4 do -93,1; p<0,001), a inhibitorów COMT i MAO-B tylko o odpowiednio -52,1 mg/dzień (95% CI -61,1 do -43,1; p<0,001) i -29,1 mg/dzień (95% CI -43,2 do -15; p<0,001).</p> <p>W porównaniu z placebo, terapia wspomagająca pozwoliła na poprawę wyniku w skali UPDRS o 3,3 punktu (95% CI 2,0-4,5; p<0,001). Dla komponentu motorycznego skali UPDRS, stosowanie agonistów dopaminy doprowadziło do poprawy wyniku o 4,8 punktu, podczas gdy dla inhibitorów COMT tylko o 2 punkty i o 2,9 punktu dla inhibitorów MAO-B.</p> <p>Stosowanie terapii wspomagającej w porównaniu z placebo zwiększa częstość występowania dyskinez (OR=2,5, 95% CI 2,2-2,8; p<0,001), ale już nie dystonii (OR=0,8, 95% CI 0,5-1,2; p=0,3). Częstość występowania dyskinez zwiększają przy tym agoniści dopaminy (OR=2,7, 95% CI 2,3-3,1; p<0,001) oraz inhibitory COMT (OR=2,5, 95% CI 2,1-3,0; p<0,001), ale już nie inhibitory MAO-B (OR=0,9, 95% CI 0,5-1,8; p=0,9). Porównania między lekami tej samej grupy wykazały, że spośród agonistów dopaminy ryzyko wystąpienia dyskinez było wyższe dla pergolidu i ropinirolu niż dla pramipeksolu, rotygotyny, bromokryptyny i kabergoliny (p=0,005).</p> <p>Nasilenie występowania zdarzeń niepożądanych było zwiększone w związku ze stosowaniem terapii wspomagającej (OR=1,6, 95% CI 1,4-1,9; p<0,001), w tym bardziej w przypadku agonistów dopaminy (OR=1,5, 95% CI 1,2-1,8; p<0,001) i inhibitorów COMT (OR=2,0, 95% CI 1,6-2,5; p<0,001) niż inhibitorów MAO-B (OR=1,3, 95% CI 0,95-1,8; p=0,1).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Terapia wspomagająca lewodopę z zastosowaniem agonistów dopaminy, inhibitorów MAO-B lub inhibitorów COMT przynosi skrócenie fazy <i>off</i>, pozwala na zmniejszenie dawki lewodopy oraz poprawia wynik w skali UPDRS w porównaniu do terapii samą lewodopą u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Dzieje się to kosztem zwiększenia częstości występowania dyskinez i licznych zdarzeń niepożądanych, takich jak zaparcia, zawroty głowy, halucynacje, niedociśnienie tętnicze, bezsenność, ospałość, nudności i wymioty. Pacjenci otrzymujący terapię wspomagającą częściej rezygnowali z terapii na skutek zdarzeń niepożądanych, ale rzadziej rezygnowali z leczenia lub z udziału w badaniu z jakiegokolwiek przyczyny, co oznacza, że w ogólnym rozrachunku terapia towarzysząca przeważa nad placebo ze względu na lepszą skuteczność pomimo gorszego profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Pomimo, iż korzyści płynące ze stosowania terapii towarzyszącej nie budzą wątpliwości, nie jest jasne czy któraś i która z stosowanych grup leków wykazuje lepszą skuteczność na tle pozostałych. Dostępne porównania pośrednie cechuje duża heterogeniczność, wskazująca na możliwość występowania różnic między terapiami. Wykazano znacząco większą redukcję fazy <i>off</i> oraz dawki lewodopy, a także znacznie większą zmianę wyniku w skali UPDRS po zastosowaniu agonistów dopaminy w porównaniu do inhibitorów COMT i MAO-B. Odnośnie do bezpieczeństwa, agoniści dopaminy i inhibitory COMT mają zbliżony profil bezpieczeństwa, jednakowoż gorszy niż inhibitory MAO-B.</p> <p>Reasumując, terapia z użyciem agonistów dopaminy może być bardziej uzasadniona klinicznie niż przy użyciu inhibitorów COMT i MAO-B.</p>
<p>Stowe 2010</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa 3 klas</p>	<p>Populacja: pacjenci z chorobą Parkinsona, otrzymujący lewodopę, u których występują</p>	<p>Włączone badania: 44 badania RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: W porównaniu z placebo, terapia dodana istotnie zredukowała fazę <i>off</i> (-1,05 godziny/dzień, 95%</p>

Zaawansowana choroba Parkinsona

<p><u>Źródła finansowania:</u> zadeklarowano konflikt interesów (4 z 9 autorów)</p>	<p>leków stosowanych w zaawansowanej chorobie Parkinsona (DA, I COMT, I MAO-B) celem zbadania, czy któraś z klas leków zapewnia lepsze niwelowanie powikłań motorycznych</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do końca 2008 r.</p>	<p>powikłania motoryczne (n=8436)</p> <p>Interwencja: podawani doustnie agonści dopaminy/inhibitory MAO-B/inhibitory COMT w skojarzeniu z lewodopą</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: redukcja fazy <i>off</i>, redukcja dawki lewodopy, zmiana wyniku w skali UPDRS, dyskinezy, dystonie, zdarzenia niepożądane, <i>compliance</i>, utrata z badania, śmiertelność, jakość życia, dane ekonomiczne</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Inne: średni wiek pacjentów wynosił 63 lata, czas trwania badań od 4 do 24 miesięcy, przegląd nie uwzględniał badań, w których oceniane byłyby leki podawane transdermalnie</p>	<p>CI -1,19 do -0,90; p<0,00001), wymaganą dawkę lewodopy (-55,65 mg/dzień, CI -62,67 do -48,62; p<0,00001) oraz poprawiła wynik w skali UPDRS (UPDRS czynności życia codziennego: -1,31 punkty, CI -1,62 do -0,99; p<0,00001; UPDRS skala motoryczna: -2,84 punkty, CI -3,36 do -2,32; p<0,00001; UPDRS łącznie: -3,26 punkty, CI -4,52 do -2,00; p<0,00001). Aczkolwiek, częstość występowania dyskinez (OR=2,50, CI 2,21 do 2,84; p<0,00001) i zdarzeń niepożądanych, w tym zaparć (OR=3,19, CI 2,17 do 4,68; p<0,00001), zawrotów głowy (OR=1,57, CI 1,30 do 1,90; p<0,00001), suchości w ustach (OR=2,33, CI 1,22 do 4,47; p=0,01), halucynacji (OR=2,16, CI 1,70 do 2,74; p<0,00001), niedociśnienia (OR=1,47, CI 1,18 do 1,83; p=0,0007), bezsenności (OR=1,38, CI 1,09 do 1,74; p=0,007), nudności (OR=1,78, CI 1,53 do 2,07; p<0,00001), ośpienia (OR=1,87, CI 1,40 do 2,51; p<0,0001) oraz wymiotów (OR=2,56, CI 1,67 do 3,93; p<0,0001), wszystkie wzrosły w związku ze stosowaniem terapii wspomagającej. Porównania pośrednie pomiędzy trzema stosowanymi klasami leków sugerują, że agonści dopaminy są najefektywniejsi w redukcji fazy <i>off</i> (DA: -1,54 godziny/dzień; I COMT: -0,83 godziny/dzień; I MAOB: -0,93 godziny/dzień; test heterogeniczności pomiędzy grupami leków: p=0,0003) oraz dawki lewodopy (DA: -116 mg/dzień; I COMT: -52 mg/dzień; I MAOB: -29 mg/dzień; test heterogeniczności pomiędzy grupami leków: p<0,00001). Wynik w skali UPDRS również poprawił się w większym stopniu na skutek stosowania DA niż I COMT/I MAOB (UPDRS łącznie -DA: -10,01 punkty <i>versus</i> I COMT: -1,46 punkty <i>versus</i> I MAOB: -2,20 punkty; test heterogeniczności pomiędzy grupami leków: p<0,00001). Większe było natomiast ryzyko występowania dyskinez dla DA (OR=2,70) oraz I COMT (OR=2,50) niż dla I MAOB (OR=0,94) (test heterogeniczności pomiędzy grupami leków: p=0,009). Choć wzrost częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych był znaczniejszy dla DA (OR=1,52) i I COMT (OR=2,0) niż I MAOB (OR=1,32), w tym przypadku heterogeniczność między klasami leków była na granicy istotności statystycznej (p=0,07).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: W porównaniu z placebo, terapia wspomagająca z zastosowaniem agonistów dopaminy, inhibitorów COMT i MAO-B prowadzi do redukcji fazy <i>off</i>, zmniejszenia koniecznej dawki lewodopy, poprawy wyniku w skali UPDRS u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których rozwinęły się powikłania motoryczne. Dzieje się to kosztem zwiększenia częstotliwości występowania dyskinez i zdarzeń niepożądanych. Porównania pośrednie sugerują, że agonści dopaminy mogą być skuteczniejsi niż inhibitory MAO-B i COMT, których skuteczność jest porównywalna. Konieczne jest przeprowadzenie porównań bezpośrednich dla potwierdzenia tego wniosku.</p>
<p>Talati 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> zadeklarowano konflikt interesów (1 z 5 autorów)</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa agonistów dopaminy i placebo stosowanych w skojarzeniu z lewodopą u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: styczeń 1990 r. do lipca 2007 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona otrzymujący lewodopę (n=4380)</p> <p>Interwencja: agonści dopaminy</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: redukcja fazy <i>off</i>, redukcja dawki lewodopy, zmiana wyniku w skali UPDRS, dyskinezy, halucynacje, śmiertelność, utrata z badania</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Inne: Łącznie 12 uwzględnionych badań oceniano nieergolinowych agonistów dopaminy, w tym pramipeksol (n=888), ropinirol (n=639), sumanirol (n=316), piribedyl (n=61) i rotygotynę (n=204), a 5 agonistów ergolinowych: pergolid (n=189), kabergolinę (n=142) i bromokryptynę (n=188). Czas trwania badań wynosił od 12 do 40 tygodni, a średni wiek od 59,7 do 66,2 lat</p>	<p>Włączone badania: 15 badań RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: Stosowanie terapii wspomagającej przynosi poprawę wyników w skali UPDRS: w jej komponencie odnośnie czynności życia codziennego (ADL) - średnia ważona różnica WMD=2,20; 95% CI 2,64 do 1,76; p<0,0001 - oraz w części motorycznej - WMD=5,56; 95% CI 6,82 do 4,31; p<0,0001), a także redukcję fazy <i>off</i> mierzonej w godzinach/dzień - WMD=1,20; 95% CI 1,78 do 0,62; p<0,0001) oraz dawki lewodopy - WMD=128,5 mg, 95% CI 175,0 do 82,1; p<0,0001) <i>versus</i> placebo. Częstość występowania dyskinez i halucynacji była wyższa dla DA - OR=3,27; 95% CI 2,65-4,03; p<0,0001 oraz OR=3,34; 95% CI 2,44-4,58; p<0,0001, odpowiednio. Agonści nieergolinowi wykazali wyższość, ale zarówno agonści ergolinowi jak i nieergolinowi przynosili statystycznie istotną poprawę wyników w skali UPDRS. Spośród agonistów nieergolinowych, najskuteczniejszy w redukcji fazy <i>off</i> okazał się pramipeksol (WMD= -2,0; 95% CI -2,60 do -1,30), na kolejnych miejscach uplasowały się rotygotyna (WMD= -1,60; 95% CI -2,30 do -0,90), ropinirol (WMD= -1,06, 95% CI -2,03 do -0,08) oraz sumanirol (WMD= -0,40, 95% CI -0,80 do -0,01), brak danych dla piribedylu.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Dostępne dowody sugerują, że terapia wspomagająca agonistami dopaminy jest efektywniejsza od monoterapii lewodopą w kontrolowaniu objawów choroby Parkinsona. U pacjentów u których monoterapia lewodopą nie przynosi już satysfakcjonujących efektów, sugeruje się danie do terapii agonistów dopaminy, w miejsce zwiększania dawki lewodopy. Agonści dopaminy są szczególnie użyteczni dla pacjentów, u których występuje efekt <i>wearing off</i> (skrócenie czasu działania lewodopy), ale ich stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia większej ilości zdarzeń niepożądanych.</p>

Zaawansowana choroba Parkinsona

Wnioski płynące z przedstawionych przeglądów systematycznych są spójne pomiędzy sobą i wskazują na korzyści płynące ze stosowania terapii wspomagającej w skojarzeniu z lewodopą u osób z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których rozwinęły się powikłania motoryczne. W wyniku przeprowadzonych analiz wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść DA w zakresie redukcji czasu *off* oraz redukcji dawki lewodopy. Zaobserwowano również poprawę wyników w skali UPDRS ADL oraz UPDRS *motor score*. Podkreślono natomiast częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych – dyskinez oraz halucynacji w grupie DA – niż w innych analizowanych grupach terapeutycznych.

Na skutek kontrolnego wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków AOTM odnaleziono abstrakt z czerwca 2012 r. raportujący przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu porównanie częstości występowania dyskinez u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona stosujących lewodopę w skojarzeniu z rotygotyną *versus* skojarzenie z ropinirolem lub pramipeksolem o natychmiastowym (IR) i przedłużonym uwalnianiu (ER) – *Senior 2012*. Abstrakt sugeruje, że częstość występowania dyskinez jest porównywalna pomiędzy badanymi agonistami receptorów dopaminowych, ale numerycznie rotygotyna uzyskała lepszy wynik niż ropinirol IR i ER oraz pramipeksol IR. Ze względu na niską wiarygodność, wyniki przytoczone w abstrakcie nie będą szerzej omawiane. Badania nieopublikowane w postaci pełnych tekstów były wykluczane również przez wnioskodawcę.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Przeprowadzono wspólne wyszukiwanie dla opracowań pierwotnych i wtórnych. Metodologia wnioskodawcy została opisana w pkt 3.2. powyżej.

W wyniku wyszukiwania aktualizującego przeprowadzonego przez Agencję w ramach analizy weryfikacyjnej zidentyfikowano jedno dodatkowe badanie RCT nad skutecznością rotygotyny u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona leczonych lewodopą w porównaniu z placebo oraz ropinirolem – Mizuno 2011;⁷ dostępna publikacja stanowi jednak doniesienie konferencyjne.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Pytanie kliniczne (PICO) było adekwatne do przedmiotu wniosku i wynikającego z niego celu analizy.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Późna postać choroby Parkinsona	-	Kryteria włączenia są poszerzone w stosunku do przedmiotu wniosku, który precyzuje, że lek ma być stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy
Interwencja	Rotygotyna w systemie transdermalnym (Neupro)	-	Brak uwag
Komparatory	Placebo, piribedyl, pramipeksol, ropinirol	-	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie zgodnie z definicją w badaniach • czas trwania fazy <i>off</i> • redukcja dawki lewodopy • wynik w skali UPDRS (głównie II i III) • wynik w skali PDSS • dyskinezy • działania niepożądane ogółem • ciężkie działania niepożądane • utrata z badania ogółem • utrata z badania na skutek działań niepożądanych • utrata z badania ze względu na brak skuteczności • działania niepożądane określonego rodzaju 	-	Brak uwag, wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów określonym w wytycznych praktyki klinicznej
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne	-	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów 	-	Brak uwag

⁷ W badaniu wykazano wyższość rotygotyny (do 36 mg/d) względem placebo oraz *non inferiority* względem ropinirolu (do 15 mg/d) (wynik w skali UPDRS III) oraz podobny profil bezpieczeństwa obu leków, poza wystąpieniem reakcji skórnych w przypadku rotygotyny. Jako doniesienie konferencyjne dostępne tylko w formie abstraktu opracowanie nie będzie szerzej omawiane.

Zaawansowana choroba Parkinsona

• badanie przeprowadzone na ludziach		
--------------------------------------	--	--

Wyniki wyszukiwania wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Spośród 15 badań włączonych do analizy, w 1 badaniu bezpośrednio porównywano rotygotynę (ROT) z pramipeksolem (PPX) oraz placebo (PLC) – Poewe 2007, w 3 badaniach ROT z PLC (LeWitt 2007, Poewe 2007, Trenkwalder 2011), w 7 badaniach PPX z PLC (Guttman 1997, Lieberman 1997, Möller 2005, Pinter 1999, Wermuth 1998, Wong 2003, TRIAL 248.525) oraz w 5 badaniach ropinirol (ROP) z PLC (Barone 2007, Lieberman 1998, Mizuno 2007, Pahwa 2007, Rascol 1996). Nie odnaleziono badań oceniających efektywność kliniczną piribedilu w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (PD).

Charakterystyka badań dla rotygotyny

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowy opis badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania rotygotyny w porównaniu z placebo (oraz w badaniu Poewe 2007 dodatkowo w porównaniu z pramipeksolem) u osób z chorobą Parkinsona i zaburzeniami motorycznymi. **Opisywane badania są badaniami rejestracyjnymi.**

Tabela 14. Charakterystyka badań nad rotygotyną włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
LeWitt 2007 (PREFER study) <u>Źródło finansowania:</u> Schwarzer Pharma	Wieloośrodkowe, trójramienne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, typu <i>superiority</i> , 29 tygodni leczenia	ROT 8 mg/d TDS+LD ROT 12 mg/d TDS+LD PLC TDS+LD <u>Faza titracji</u> (dawka rotygotyny zwiększana była o 2 mg/d tygodniowo): 2 tyg. dla dawki 8 mg/d 5 tyg. dla dawki 12 mg/d + 24 tyg. <u>fazy podtrzymującej</u> W razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych titrację wstrzymano i powracano do najwyższej tolerowanej dawki Dawkę LD dostosowywano w razie konieczności; nie mogła przekroczyć dawki wyjściowej	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) ≥ 30 r.ż.; 2) idiopatyczna choroba PD ≥ 3 lat, z klinicznymi cechami bradykinezji oraz ≥ 1 z pozostałych objawów motorycznych choroby (drżenie spoczynkowe, sztywność mięśni, zaburzenia stabilności postawy); 3) II–IV H&Y zarówno w stanie <i>on</i> jak i <i>off</i> ; 4) brak cech demencji; 5) stosowanie LD (>200 mg/d w dawkach podzielonych) w stabilnym schemacie ≥ 28 dni przed badaniem; 6) niewystarczająca kontrola objawów (ocena lekarza i występowanie stanów <i>off</i> $\geq 2,5$ godz./d) <u>Kryteria wykluczenia:</u> 7) DA, COMT1, metylofenidat, amfetamina, MAOAI, rezerpina, metyldopa czy neuroleptyki w ciągu 28 dni poprzedzających badanie; 8) wcześniejsze chirurgiczne metody leczenia PD <u>Liczebność grup:</u> PLC (n=120) ROT (8mg/d) (n=120) ROT (12mg/d) (n=111)	<u>Pierwszorzędowe:</u> odpowiedź na leczenie (uzyskanie $\geq 30\%$ redukcji fazy <i>off</i>), zmiana długości fazy <i>off</i> <u>Drugorzędowe:</u> zmiana wyniku w skali UPDRS II, zmiana wyniku w skali UPDRS III, zmiana długości fazy <i>on</i> oraz fazy <i>on</i> z lub bez uciążliwych dyskinez, liczba faz <i>off</i> , status <i>on</i> lub <i>off</i> po przebudzeniu, utrata z badania ogółem, utrata z powodu braku skuteczności <u>Bezpieczeństwo:</u> utrata z powodu zdarzeń niepożądanych
Poewe 2007 (CLEOPATRA-PD study) <u>Źródło finansowania:</u> Schwarzer Pharma	Wieloośrodkowe, trójramienne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, typu <i>superiority</i> względem PLC, <i>non inferiority</i> względem PPX, 24 tygodnie leczenia	ROT 4-16 mg/d TDS + PLC p.o. + LD PPX 0,375–4,5 mg/d p.o. + PLC TDS + LD PLC TDS + PLC p.o. + LD ≤ 4 tyg. <u>fazy screeningu</u> (weryfikacja kryteriów włączenia i wykluczenia, trening prowadzenia dziennika) + ≤ 7 tyg. <u>fazy titracji</u> (aż do ustalenia optymalnej dawki) + 16 tyg. <u>fazy</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) ≥ 30 r.ż.; 2) idiopatyczna PD ≥ 3 lata; 3) LD >300 mg/d w dawkach podzielonych i/lub innych leków przeciwparkinsonowskich w stabilnym schemacie ≥ 28 dni przed badaniem; 4) fluktuacje motoryczne związane z efektem końca dawki (stan <i>off</i> $\geq 2,5$ godz./d); 5) \geq II H&Y w stanie <i>on</i> i \leq IV H&Y w stanie <i>off</i> <u>Kryteria wykluczenia:</u> 6) niewłaściwie prowadzone dzienniczki pacjentów; 7) DA w ciągu 28 dni poprzedzających	<u>Pierwszorzędowe:</u> odpowiedź na leczenie (uzyskanie $\geq 30\%$ redukcji fazy <i>off</i>), zmiana długości fazy <i>off</i> <u>Drugorzędowe:</u> zmiana wyniku w skali UPDRS II, zmiana wyniku w skali UPDRS III, zmiana dawki lewodopy, zmiana czasu całkowitego bez dyskinez, liczba faz <i>off</i> , status motoryczny po przebudzeniu, długość

Zaawansowana choroba Parkinsona

		<p><u>podtrzymującej</u> + 6 dni <u>de-eskalacji</u> Dawkę LD dostosowywano w razie konieczności; nie mogła przekroczyć dawki wyjściowej</p>	<p>badanie; 8) nietypowa postać parkinsonizmu; 9) PD leczona chirurgicznie; 10) demencja, halucynacje lub psychozy; 11) hipotonia ortostatyczna; 12) przebyty zawał mięśnia sercowego; 13) odstęp QTc >450 ms dla mężczyzn oraz >470 ms dla kobiet; 14) reakcje nadwrażliwości spowodowane stosowaniem adhezyjnych TDS; 15) przyjmowanie badanych leków w ciągu 28 dni poprzedzających badanie; 16) przyjmowanie MAOAI, leków stymulujących uwalnianie dopaminy, tolkaponu, neuroleptyków, cymetydyny, ranitydyny, diltiazemu, triamterenu, werapamilu, chinidyny lub chininy</p> <p><u>Liczebność grup:</u> PLC (n=101) PPX (n=201) ROT (n=204)</p>	<p>snu, utrata z badania ogółem, utrata z powodu braku skuteczności</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane ogółem, utrata z powodu zdarzeń niepożądanych</p>
<p>Trenkwalder 2011 (RECOVER study)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Schwarz Bioscience GmbH</p>	<p>Wieloośrodkowe, dwuramienne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, typu <i>superiority</i>, maksymalnie 12 tygodni leczenia</p>	<p>ROT: 2–16 mg 1x/d (dawkowanie rozpoczynano od 2 mg/d i zwiększano przez 1–8 tyg., do osiągnięcia odpowiedniej kontroli wczesnoporanego upośledzenia motoryki do maks. 16 mg/d) PLC: 1x/d</p> <p>≤4 tyg. <u>faza screeningu</u> + ≤8 tyg. <u>fazy titracji</u> (aż do ustalenia optymalnej dawki) + 4 tyg. <u>fazy podtrzymującej</u> + 6 dni <u>de-eskalacji</u> Dawka LD nie mogła być zmieniana w trakcie fazy podtrzymującej</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) ≥18 r.ż; 2) I–IV wg H&Y; 3) niepełna kontrola wczesnoporanego objawów motorycznych stwierdzona przez lekarza; 4) diagnoza PD w oparciu o obecność bradykinezy oraz co najmniej 1 z objawów takich jak: drżenie w trakcie spoczynku, sztywność, upośledzenie odruchów postawy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 5) zmieniony poziom dawkowania LD 28 dni przed rozpoczęciem badania; 6) brak stabilnego dawkowania leków antycholinergicznymi, inhibitorów MAO-B, antagonistów NMDA, enatkaponu, leków uspokajających i nasennych, selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, leków przeciwlękowych i innych wpływających na centralny układ nerwowy <28 dni przed rozpoczęciem badania, konieczność zmiany dawki ww leków w trakcie badania; 7) LD w systemie kontrolowanego uwalniania, inne działające centralnie leki dopaminergiczne, inhibitory MAO-A, tolkapon, budygina lub neuroleptyki (z wyjątkiem olanzapiny, zyprazidonu, aripiprazolu, klozapiny oraz kwetiapiny) <28 dni przed rozpoczęciem badania</p> <p><u>Liczebność grup:</u> PLC (n=97) ROT (n=190)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> średnia zmiana wartości komponentu III skali UDPRS mierzona po przebudzeniu, jakość snu mierzona w skali PDSS-2</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> m.in. wynik II i IV komponentu skali UPDRS, wynik poszczególnych komponentów w skali PDSS-2, poziom bólu</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych</p>

DA- agoniści receptorów dopaminy, COMTI- inhibitory COMT, H&Y- stadia choroby wg Hoehn i Yakra,⁸ LD- lewodopa, MAOAI- inhibitory MAO-A (inhibitory monoaminooksydazy selektywne względem MAO-A, stosowane w przypadku depresji), MAOBI- inhibitory MAO-B (inhibitory monoaminooksydazy selektywne względem MAO-B, stosowane w przypadku niedociśnienia tętniczego), PD- choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*), PDSS- skala oceny snu u osób z chorobą Parkinsona (ang. *Parkinson's Disease Sleep Scale*), PLC- placebo, p.o. – doustnie, PPX – pramipeksol, ROT- rotygotyna, TDS- systemy transdermalne, UPDRS - Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona (ang. *United Parkinson's Disease Rating Scale*)

⁸ Stadium 0 - brak objawów chorobowych; stadium 1 - jednostronne objawy choroby; stadium 1.5 - jednostronne objawy choroby plus objawy osiowe; stadium 2 - obustronne objawy choroby bez zaburzeń równowagi; stadium 2.5 - obustronne objawy choroby o niewielkim nasileniu, z zaznaczoną niepewnością przy badaniu stabilności postawy; stadium 3 - obustronne objawy choroby o niewielkim lub średnim nasileniu, z wyraźnymi zaburzeniami stabilności postawy; chory nie wymaga pomocy ze strony otoczenia, stadium 4 - znaczny stopień upośledzenia sprawności ruchowej; chory jest nadal w stanie stać i chodzić bez pomocy, stadium 5 - chory jest przykuty do wózka inwalidzkiego lub łóżka.

Zaawansowana choroba Parkinsona

Średnia wieku uczestników badań wahała się od 63,2 do 66,3 lat, natomiast średni czas trwania choroby od 7,7 do 8,5 roku. Populację badań *LeWitt 2007* i *Poewe 2007* stanowili pacjenci powyżej 30. roku życia, cierpiący na zaawansowaną PD i doświadczający fluktuacji ruchowych pomimo zoptymalizowanej dawki LD. Nieco odmienna była charakterystyka populacji w badaniu *Trenkwalder 2011* – byli to pacjenci powyżej 18. roku życia, zarówno z fluktuacjami jak i bez tego rodzaju komplikacji, z niewystarczająco kontrolowanymi porannymi zaburzeniami motorycznymi. W badaniu tym uczestniczyli również pacjenci z wczesną chorobą Parkinsona, tym niemniej w analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie dane pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (UPDRS>30), spośród których 75 było leczonych ROT, natomiast pozostałych 44 otrzymywało PLC. Zgodnie z deklaracją zawartą w AW, wyniki dla tej subpopulacji pacjentów pochodziły z analizy wtórnej (*post hoc*), przeprowadzonej przez sponsora badania i udostępnionej autorom przez wnioskodawcę (materiały niepublikowane).

W badaniach *LeWitt 2007* i *Poewe 2007* początkowa średnia dawka lewodopy w grupie ROT wahała się od 740 mg/d do 795 mg/d, natomiast w grupie PLC średnio od 753 mg/d do 814 mg/d. W obu badaniach dawka LD mogła zostać zmodyfikowana (zmniejszona) w razie wystąpienia lub pogorszenia się dyskinez. W badaniu *Trenkwalder 2011* nie zamieszczono informacji na temat dawkowania LD – podano jedynie, że pacjenci przyjmujący lewodopę nie mogli modyfikować jej dawki w trakcie 28 dni przed rozpoczęciem badania. We wszystkich badaniach dopuszczono kontynuację terapii przeciwparkinsonowej lekami antycholinergicznymi, selegiliną, amantadyną i innymi.

Z uwagi na fakt, że badanie *Trenkwalder 2011* znacznie różniło się od pozostałych dwóch badań (np. pod względem definicji populacji docelowej czy długości okresu obserwacji), nie zostało ono włączone do metaanalizy, a jego wyniki zostały zaprezentowane oddzielnie.

Uwaga analityka AOTM: Jak wskazano w pkt. 2.1., zauważyć należy, że opisane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa rotygotyny zostały tak skonstruowane, że odnoszą się do skuteczności i bezpieczeństwa leku w terapii dodanej do lewodopy. Również z 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 na wnioskowanym zaawansowanym stadium choroby Parkinsona rotygotyna będzie stosowana w skojarzeniu z lewodopą, nie znalazło to jednak wprost odzwierciedlenia w sformułowaniu proponowanego wskazania refundacyjnego.

Charakterystyka badań dla pramipeksolu

Osiem zidentyfikowanych badań RCT oceniało skuteczność i bezpieczeństwo pramipeksolu w porównaniu z placebo lub rotygotyną (jedno badanie) w terapii dodanej do lewodopy u pacjentów w późnym stadium choroby Parkinsona (*Guttman 1997, Lieberman 1997, Möller 2005, Pinter 1999, Poewe 2007, Wermuth 1998, Wong 2003, TRIAL 248.525*).

Wszystkie badania zaprojektowano jako wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane próby kliniczne. Większość stanowiły badania dwuramiennie, jedynie opisywane wyżej badanie *Poewe 2007* oraz badanie *Trial 248.525* były trójramienne - badanie *Trial 248.525* oceniało względem placebo dwa rodzaje PPX, różniące się szybkością uwalniania leku (PPX--IR vs PPX-ER).⁹

Liczebność prób w poszczególnych badaniach była zróżnicowana (od 69 w badaniu *Wermuth 1998* do 518 pacjentów w badaniu *TRIAL 248.525*). We wszystkich badaniach populację stanowili dorośli pacjenci z idiopatyczną, zaawansowaną postacią PD. Średnia wieku pacjentów wahała się od 59,3 do 65 lat, natomiast średni czas trwania choroby od 5,9 do 10,1 roku. Łącznie we wszystkich 8 pracach w porównaniach PPX z PLC wzięło udział 2002 osób, a okres obserwacji wahał się od 12 tyg. (*Pinter 1999, Wermuth 1998, Wong 2003*) do 38 tyg. (*Guttman 1997*).

We wszystkich badaniach dawkę PPX dostosowywano indywidualnie i wahała się ona w przedziale od 0,2–5 mg/d do 0,375–4,5 mg na dobę.

Początkowa średnia dawka lewodopy w grupie PPX wahała się od 537,5 mg/d do 795 mg/d, natomiast w grupie PLC od 568 mg/d do 814 mg/d. W 4 badaniach nie podano wyjściowej dawki LD (*Guttman 1997, Lieberman 1997, Wermuth 1998, Wong 2003*). We wszystkich badaniach, z wyjątkiem jednego

⁹ Wnioskodawca posługiwał się wynikami tego badania dostępnymi w postaci raportu opublikowanego na stronie FDA, natomiast przez analityka AOTM została odnaleziona publikacja pełnotekstowa opisująca rozważane badanie z sierpnia 2011 r. – *Shapira 2011* (wyszukiwanie wnioskodawcy obejmowało okres do marca 2011 r.).

Zaawansowana choroba Parkinsona

(Pinter 1999), dawka LD była dostosowywana w razie konieczności (np. wystąpienie zdarzeń niepożądanych). W badaniu Pinter 1999 dawka LD była stała przez cały okres trwania badania.

Charakterystyka badań dla ropinirolu

Odnaleziono 5 badań RCT poświęconych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ropinirolu w porównaniu z placebo w terapii dodanej do lewodopy u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (Barone 2007, Liberman 1998, Mizuno 2007, Pahwa 2007, Rascol 1996).

Wszystkie badania zaprojektowano jako wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane próby kliniczne. Wszystkie były dwuramienne, z wyjątkiem trójramiennego badania Barone 2007, w którym oprócz ropinirolu do placebo porównywano również sumanirol.

Liczebność prób w poszczególnych badaniach była zróżnicowana (od 46 w badaniu Rascol 1996 do 632 w badaniu Barone 2007). We wszystkich badaniach populację stanowili dorośli pacjenci z idiopatyczną, zaawansowaną postacią PD. Średnia wieku pacjentów wahała się od 59 do 65 lat, natomiast średni czas trwania choroby od 5,5 do 9,4 roku.

Łącznie w badaniach wzięło udział 1463 pacjentów, a okres leczenia wahał się od 12 tyg. (Rascol 1996) do 40 tyg. (Barone 2007). We wszystkich badaniach dawkę ROP dostosowywano indywidualnie dla pacjenta i wahała się ona od 0,5 do 24 mg na dobę. Początkowa średnia dawka lewodopy w grupie ROP wahała się od 325 mg/d (Mizuno 2007) do 824 mg/d (Pahwa 2007), natomiast w grupie PLC od 319 mg/d (Mizuno 2007) do 776 mg/d (Pahwa 2007). We wszystkich badaniach, z wyjątkiem Rascol 1996, dawka lewodopy mogła być zmniejszana lub zwiększana w razie konieczności (wystąpienie zdarzeń niepożądanych, pogorszenie objawów PD itp.). W badaniu Rascol 1996 dawka LD pozostawała stała przez cały czas trwania badania.

Poniżej zamieszcza się krótki opis głównych skal zastosowanych do pomiaru efektu w ocenianych badaniach.

Tabela 15. Opis najważniejszych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Skala UPDRS (ang. <i>United Parkinson's Disease Rating Scale</i>) - Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona	Skala UPDRS jest kompilacją różnych skal stosowanych w chorobie Parkinsona, mierzących specyficzne aspekty choroby. Składa się z 5 komponentów: Część I „Stan intelektualny i zaburzenia nastroju” (ang. <i>Mentation, behaviour and mood</i>): pytania 1-4; Część II „Czynności życia codziennego” (ang. <i>Activities of daily life</i>): pytania 5-17; Część III Badanie układu ruchowego - część motoryczna (ang. <i>Motor examination</i>): pytania 18-31; Część IV „Powikłania leczenia” (ang. <i>Complications of therapy</i>): Dyskinezy – pytania 32-35, Fluktuacje – pytania 36-39, Inne powikłania – pytania 40-42; oraz Część V „Stadia choroby wg Hoehn i Yakra” (ang. <i>Hoehn Yahr staging</i>): stadia 0-5. Pytania zawarte w częściach I-IV ocenia się w skali punktowej od 0 do 4 z wyjątkiem kilku pytań w Części IV, które są dychotomiczne (występowanie powikłania lub jego brak).	Jest to najbardziej znana i najczęściej stosowana skala służąca do pomiaru odpowiedzi na leczenie w chorobie Parkinsona
Skala PDSS (ang. <i>Parkinson's Disease Sleep Scale</i>) - skala oceny snu u osób z chorobą Parkinsona	Skala 15-elementowa, której poszczególne elementy oceniane są w skali punktowej od 0 do 4. Wynik łączny może wynieść od 0 do 60 punktów, przy tym im wyższy wynik tym poważniejsze zaburzenia.	Skala powszechnie akceptowana

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania nad **rotygotyną** charakteryzowały się wysoką jakością metodologiczną (5/5 punktów w skali Jadad). Zastosowane metody zaślepienia i randomizacji zostały prawidłowo opisane. W badaniu Poewe 2007 losowego przydziału pacjentów do grup dokonano za pomocą interaktywnego systemu głosowego (z proporcją 2:2:1), w badaniu LeWitt 2007 za pomocą automatycznego systemu telefonicznego (1:1:1), a w badaniu Trenkwalder 2011 systemu komputerowego (2:1), zapewniając prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Przyczyny utraty pacjentów z badań podano oddzielnie dla każdego z ramion i były one podobne w porównywanych grupach.

Analizę wyników przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną zasadą ITT (*intention-to-treat*), uwzględniającą pacjentów, dla których dostępne były pełne dane wyjściowe oraz którzy otrzymali co

Zaawansowana choroba Parkinsona

najmniej jedną dawkę leku i odbyli w trakcie trwania badania przynajmniej jedną wizytę lekarską. W badaniu Poewe 2007 dodatkowo przeprowadzono analizę *per protocol*.

Odnosnie badań dla **pramipeksolu** - wiarygodność pięciu badań oceniono jako średnią – 3/5 pkt. w skali Jadad (*Guttman 1997, Möller 2005, Pinter 1999, Wermuth 1998, Wong 2003*), podczas gdy pozostałe trzy opracowania charakteryzowały się maksymalną oceną w skali Jadad (*Lieberman 1997, Poewe 2007, TRIAL 248.525*). Główną przyczyną obniżenia punktacji w większości przypadków był brak opisu metody randomizacji i metody zaślepienia, natomiast w badaniu *Wermuth 1998* prawidłowo opisano metodę podwójnego zaślepienia, ale nie podano informacji na temat przyczyn utraty pacjentów z badania.

Analiza wyników w większości badań została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną metodą ITT, tzn. uwzględniano pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz tych u których dokonano co najmniej jednej oceny w okresie obserwacji (*Guttman 1997, Lieberman 1997, Möller 2005, Pinter 1999, Poewe 2007, Wong 2003, TRIAL 248.525*), natomiast w badaniu *Wermuth 1998* analizowano wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Ponadto w czterech badaniach (*Guttman 1997, Pinter 1999, Wermuth 1998, TRIAL 248.525*) dodatkowo przeprowadzono ocenę zgodnie z protokołem (*per protocol*).

Jeśli chodzi o badania nad **ropinirolem** - wiarygodność trzech badań została oceniona jako bardzo wysoka - 5/5 pkt. w skali Jadad (*Barone 2007, Liberman 1998, Pahwa 2007*), wiarygodność pozostałych dwóch oceniono jako wysoką - 4/5 pkt. w skali Jadad (*Mizuno 2007, Rascol 1996*). Przyczyną obniżenia punktacji był brak opisu metody randomizacji.

W badaniu *Liberman 1998* wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia, w badaniu *Mizuno 2007* nie zamieszczono informacji na temat sposobu analizy wyników, natomiast w pozostałych przypadkach zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT, w ramach której uwzględniano pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz zostali poddani co najmniej jednej ocenie w okresie obserwacji (*Barone 2007, Pahwa 2007, Rascol 1996*).

Wszystkie analizowane badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Testowano hipotezę *superiority*, a w badaniu *Poewe 2007* *superiority* względem PLC i *non-inferiority* względem PPX.

Wśród badań włączonych do przeglądu brak było badań, które przedstawiałyby wyniki dla polskiej subpopulacji pacjentów. Badania *Mizuno 2007* i *Wong 2003* przeprowadzone zostały w populacji azjatyckiej.

Dawkowanie leków w porównywanych badaniach było zgodne z zaleceniami w ChPL. Stosowane w badaniach postępowanie diagnostyczno-lecznicze nie odbiegało również w istotny sposób od obecnej praktyki klinicznej, co wpływałoby negatywnie na możliwość uogólnienia wyników uzyskanych w badaniach do rzeczywistej praktyki. Co ważne, w zdecydowanej większości badań nie zmuszono pacjentów do przyjmowania z góry ustalonej dawki leków – możliwe było indywidualne dopasowywanie.

Za ograniczenia uwzględnionych badań można uznać (zdaniem wnioskodawcy):

- stosunkowo krótki okres leczenia (poniżej 1 roku) nie pozwalający na pełną ocenę długoterminowych skutków leczenia, co wydaje się istotne w przypadku schorzeń o charakterze przewlekłym,
- znaczącą utratę pacjentów z badań (średnio ok. 20–30%), a w badaniu *Möller 2005* w grupie placebo utracono aż 60% chorych,
- we wszystkich badaniach dotyczących ROT, a także w zdecydowanej większości badań dla komparatorów stosowano zmodyfikowaną analizę ITT (tylko w jednym badaniu dla ROP analiza była w pełni zgodna z ITT),
- w poszczególnych badaniach stosowano różne definicje odpowiedzi na leczenie, co utrudniało przeprowadzenie metaanaliz i generowało heterogeniczność wyników,
- nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio rotygotynę z ropinirolem, dlatego konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego,
- dane dotyczące redukcji dawki LD były dostępne tylko w jednym badaniu dla ROT, a sposób ich prezentacji (redukcja względna) wykluczał możliwość porównania pośredniego z ROP i PPX, w przypadku których raportowano bezwzględną redukcję dawki,
- nie odnaleziono badań umożliwiających ocenę efektywności klinicznej piribedylu, a co za tym idzie nie było możliwe porównanie pośrednie rotygotyny względem piribedylu.

Dodatkowo, zdaniem analityków AOTM, należy zwrócić uwagę na następujące ograniczenia:

- zgodnie z przyjętymi kryteriami wykluczenia z przeglądu wyłączono badania obserwacyjne, które mogłyby dostarczyć cennych informacji o efektywności praktycznej leku;
- w badaniu *LeWitt 2007* ROT była podawana w sztywnych dawkach 8 i 12 mg/d, podczas gdy ChPL jako dawkę maksymalną dopuszcza 16 mg/d, stosowaną w innych badaniach rejestracyjnych;

Zaawansowana choroba Parkinsona

- w badaniach dopuszczano kontynuację terapii innymi lekami przeciwparkinsonowymi, jeśli były przyjmowane w stabilnym schemacie, co może zaciemniać wyniki ze względu na możliwe interakcje;
- wyniki badania *Trenkwalder 2011* dla subpopulacji z zaawansowaną chorobą Parkinsona pochodzą z materiałów niepublikowanych.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,

Przeprowadzono jakościową i ilościową syntezę wyników. W przypadku punktów końcowych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w postaci parametrów względnych: korzyści względnej (ang. *relative benefit*, RB) lub ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz parametrów bezwzględnych – NNT (ang. *number needed to treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej osoby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym przedziale czasu), NNH (ang. *number needed to harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego) lub – w przypadku gdy różnica nie osiągała poziomu istotności statystycznej - RD (ang. *risk difference*; bezwzględna różnica ryzyka, czyli różnica pomiędzy ryzykiem w grupie badanej i ryzykiem w grupie kontrolnej).

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD), a pochodzące z metaanaliz za pomocą średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD). We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $<0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $<0,05$).

Przed dokonaniem kumulacji wyników badano heterogeniczność kliniczną i metodologiczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne badania oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym *Cochran Q* dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą *random effect model*. W innych przypadkach stosowano metodę *fixed effect model*.

W przypadku badań wieloramiennych kontrolowanych placebo, w których pacjenci otrzymywali aktywne leczenie w różnych dawkach (np. ROT 8 i 12 mg) lub formach podania (PPX ER i IR), wyniki podawano oddzielnie dla każdego ramienia, co umożliwiło ocenę zależności efektu od dawki lub formy podania leku. W celu uniknięcia niedozwolonego dublowania w metaanalizach wyników grupy kontrolnej jej liczebność dzielono na równe części, odpowiadające liczbie grup przyjmujących aktywne leczenie zgodnie z metodologią zaproponowaną przez *The Cochrane Collaboration*.

Porównania pośrednie przeprowadzono metodą bayesowską – *Mixed Treatment Comparison* – która pozwala na porównanie dwóch interwencji (A i C) przez wspólny komparator (B), jak również uwzględnia informacje pochodzące z badań porównujących A i C z innymi opcjami niż B.

Reasumując, jakość syntezy ilościowej wyników w analizie wnioskodawcy była zadawalająca.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Oprócz przedstawienia wyników osobno dla każdego z badań, wnioskodawca przeprowadził syntezę ilościową. Wyniki odnośnie istotniejszych punktów końcowych prezentują tabele poniżej. Wyniki istotne statystycznie zapisano czcionką **bold**.

Zaawansowana choroba Parkinsona

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności (zmienne dyskretne)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Komparator	RR (95% CI)	Metaanaliza RR (95% CI)	
					Model stały	Model losowy
Odpowiedź na leczenie	<i>LeWitt 2007 (12mg/d)</i>	ROT+LD	PLC+LD	1,57 (1,07-2,31)	1,66 (1,36-2,03)	1,66 (1,36-2,03)
	<i>LeWitt 2007 (8mg/d)</i>	ROT+LD	PLC+LD	1,67 (1,13-2,47)		
	<i>Poewe 2007</i>	ROT+LD	PLC+LD	1,71 (1,28-2,28)		
	<i>Lieberman 1998</i>	ROP+LD	PLC+LD	2,68 (1,27-5,64)	2,07 (1,69-2,54)	2,09 (1,37-3,19)
	<i>Mizuno 2007</i>	ROP+LD	PLC+LD	1,53 (1,17-2,01)		
	<i>Pahwa 2007</i>	ROP+LD	PLC+LD	2,57 (1,88-3,53)		
	<i>Möller 2005</i>	PPX+LD	PLC+LD	2,01 (1,54-2,62)	1,85 (1,63-2,11)	1,85 (1,63-2,11)
	<i>Pinter 1999</i>	PPX+LD	PLC+LD	2,40 (1,50-3,85)		
	<i>Poewe 2007</i>	PPX+LD	PLC+LD	1,91 (1,44-2,54)		
	<i>Trial 248.525 (PPX-ER)</i>	PPX+LD	PLC+LD	1,59 (1,20-2,11)		
	<i>Trial 248.525 (PPX-ER)</i>	PPX+LD	PLC+LD	1,71 (1,29-2,25)		
	<i>Wermuth 1998</i>	PPX+LD	PLC+LD	2,04 (1,09-3,82)		
	Łącznie	DA+LD	PLC+LD		1,86 (1,69-2,04)	1,83 (1,66-2,02)
Dyskinezy	<i>LeWitt 2007 (12mg/d)</i>	ROT+LD	PLC+LD	2,57 (0,92—7,20)	2,76 (1,48-5,14)	2,67 (1,43-4,99)
	<i>LeWitt 2007 (8mg/d)</i>	ROT+LD	PLC+LD	2,03 (0,71-5,82)		
	<i>Poewe 2007</i>	ROT+LD	PLC+LD	3,96 (1,22-12,84)		
	<i>Barone 2007</i>	ROP+LD	ROP+LD	2,48 (1,16-5,29)	3,12 (2,10-4,64)	2,91 (1,87-4,52)
	<i>Lieberman 1998</i>	ROP+LD	PLC+LD	2,60 (1,23-5,48)		
	<i>Mizuno 2007</i>	ROP+LD	PLC+LD	7,06 (1,64-30,39)		
	<i>Pahwa 2007</i>	ROP+LD	PLC+LD	5,11 (2,01-12,99)		
	<i>Rascol 1996</i>	ROP+LD	ROP+LD	1,60 (0,61-4,16)	1,89 (1,59-2,25)	2,00 (1,45-2,76)
	<i>Guttman 1997</i>	PPX+LD	PPX+LD	1,51 (0,96-2,36)		
	<i>Lieberman 1997</i>	PPX+LD	PPX+LD	1,50 (1,22-1,86)		
	<i>Möller 2005</i>	PPX+LD	PLC+LD	3,36 (2,00-5,66)		
	<i>Pinter 1999</i>	PPX+LD	PLC+LD	3,24 (0,67-15,67)		
	<i>Poewe 2007</i>	PPX+LD	PLC+LD	5,19 (1,63-16,58)		
	<i>Trial 248.525 (PPX-ER)</i>	PPX+LD	PLC+LD	1,89 (0,90-3,97)		
	<i>Trial 248.525 (PPX-ER)</i>	PPX+LD	PLC+LD	1,92 (0,96-3,83)		
<i>Wermuth 1998</i>	PPX+LD	PLC+LD	0,92 (0,14-6,14)			
Łącznie	DA+LD	PLC+LD		2,16 (1,85-2,52)	2,32 (1,79-3,00)	
Działania niepożądane ogółem	<i>Poewe 2007</i>	ROT+LD	PLC+LD	1,07 (0,90-1,28)	1,07 (0,90-1,28)*	-
	<i>Barone 2007</i>	ROP+LD	PLC+LD	1,06 (0,95-1,18)	1,13 (1,05-1,22)	
	<i>Mizuno 2007</i>	ROP+LD	PLC+LD	1,29 (1,11-1,49)		
	<i>Pahwa 2007</i>	ROP+LD	PLC+LD	1,15 (0,98-1,36)		
	<i>Rascol 1996</i>	ROP+LD	PLC+LD	1,17 (0,91-1,50)	1,08 (1,00-1,17)	
	<i>Guttman 1997</i>	PPX+LD	PLC+LD	1,06 (1,00-1,14)		
	<i>Pinter 1999</i>	PPX+LD	PLC+LD	1,09 (0,85-1,40)		
	<i>Poewe 2007</i>	PPX+LD	PLC+LD	1,08 (0,91-1,28)		
	<i>Trial 248.525 (PPX-ER)</i>	PPX+LD	PLC+LD	0,99 (0,78-1,25)		
<i>Trial 248.525 (PPX-ER)</i>	PPX+LD	PLC+LD	1,14 (0,92-1,41)			

Zaawansowana choroba Parkinsona

	Wermuth 1998	PPX+LD	PLC+LD	1,17 (0,94-1,47)	
	Łącznie	DA+LD	PLC+LD		1,11 (1,05-1,16)

*wynik pojedynczego badania

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności (zmiennie ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Komparator	WMD (95% CI)	Metaanaliza WMD (95% CI) Model stały
Zmiana czasu trwania fazy off	LeWitt 2007 (12mg/d)	ROT +LD	PLC+LD	-1,20 (-2,00;-0,40)	-1,53 (-1,97,-1,09)
	LeWitt 2007 (8mg/d)	ROT+LD	PLC+LD	-1,80 (-2,60;-1,00)	
	Poewe 2007	ROT+LD	PLC+LD	-1,58 (-2,27;-0,89)	
	Pahwa 2007	ROP+LD	PLC+LD	-1,70 (-2,34;-1,09)	-1,70 (-2,59;-0,81)*
	Guttman 1997	PPX+LD	PLC+LD	-2,30 (-3,71;-0,89)	-1,83 (-2,19;-1,48)
	Lieberman 1997	PPX+LD	PLC+LD	-1,70 (-2,45;-0,95)	
	Möller 2005	PPX+LD	PLC+LD	-1,82 (-2,42;-1,22)	
	Pinter 1999	PPX+LD	PLC+LD	-2,70 (-4,28;-1,12)	
	Poewe 2007	PPX+LD	PLC+LD	-1,94 (-2,63;-1,25)	
	Wermuth 1998	PPX+LD	PLC+LD	-0,60 (-2,12;0,92)	
Łącznie	DA+LD	PLC+LD		-1,71 (-1,98;-1,45)	
Wynik w skali UPDRS III	LeWitt 2007 (12mg/d)	ROT +LD	PLC+LD	-5,30 (-8,33;-2,27)	-4,34 (-5,82;-2,86)
	LeWitt 2007 (8mg/d)	ROT+LD	PLC+LD	-3,40 (-6,23;-0,57)	
	Poewe 2007	ROT+LD	PLC+LD	-4,40 (-6,52;-2,28)	
	Mizuno 2007	ROP+LD	PLC+LD	-5,00 (-7,10;-2,90)	-4,92 (-6,53;-3,31)
	Pahwa 2007	ROP+LD	PLC+LD	-4,80 (-6,56;-2,98)	-5,56 (-6,63;-4,49)
	Möller 2005	PPX+LD	PLC+LD	-5,87 (-8,28;-3,46)	
	Pinter 1999	PPX+LD	PLC+LD	-8,70 (-13,39;-4,01)	
	Poewe 2007	PPX+LD	PLC+LD	-6,00 (-8,18;-3,82)	
	Trial 248.525 (PPX-ER)	PPX+LD	PLC+LD	-4,00 (-6,38;-1,62)	
	Trial 248.525 (PPX-ER)	PPX+LD	PLC+LD	-4,90 (-7,28;-2,52)	
	Wong 2003	PPX+LD	PLC+LD	-6,65 (-9,90;3,40)	
	Łącznie	DA+LD	PLC+LD		-5,09 (-5,86;-4,33)

*wynik pojedynczego badania

Oprócz wyników dla punktów końcowych uwzględnionych w powyższych tabelach, analiza kliniczna wnioskodawcy zawierała szczegółowe wyniki również odnośnie do: wyniku w skali UPDRS II, redukcji dawki lewodopy, ciężkich zdarzeń niepożądanych, utraty pacjentów z badania ogółem, utraty z powody zdarzeń niepożądanych oraz utraty z powodu braku skuteczności.

Odpowiedź na leczenie oceniano w 10 badaniach porównujących DA z PLC, w tym w 3 dotyczących ROT, 3 oceniających ROP oraz 5 oceniających PPX. We wszystkich badaniach stwierdzono istotną statystycznie przewagę DA nad placebo, pomimo różnych definicji odpowiedzi na leczenie. Ze względu na te różnice kumulację ilościową przeprowadzono zarówno w modelu stałym, jak i w modelu losowym.

Kumulacja ilościowa dwóch badań dotyczących ROT, w których zastosowano identyczną definicję odpowiedzi na leczenie ($\geq 30\%$ redukcja fazy off), wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść ROT w porównaniu z PLC [RB = 1,66 (1,36; 2,03); NNT = 4,36 (3,25; 6,64)]. W badaniu *Trenkwalder 2011*¹⁰, w którym odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako $\geq 30\%$ redukcja wyniku w skali UPDRS III

¹⁰ Badanie również porównywało ROT z PLC, ale nie zostało włączone do metaanalizy (patrz pkt 3.3.1.3. powyżej).

Zaawansowana choroba Parkinsona

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły **dyskinezy**, raportowano w 13 badaniach porównujących poszczególne DA względem PLC, w tym w 2 dla ROT, 5 dla ROP oraz 7 dla PPX. We wszystkich badaniach odsetek pacjentów z dyskinezami był wyższy w grupie otrzymującej DA względem grupy kontrolnej, przy tym w większości, ale nie we wszystkich badaniach, wykazano istotne statystycznie różnice.

W grupie leczonej **ROT** ryzyko wystąpienia dyskinez było istotnie statystycznie zwiększone w porównaniu z PLC [RR = 2,76 (1,48; 5,14); NNH = 11,47 (7,68; 22,69)].

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano w 9 badaniach włączonym do analizy, przy czym 1 dotyczyło ROT, 4 ROP, a 5 PPX. Odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych był numerycznie wyższy w grupie DA niż w grupie PLC, aczkolwiek istotne statystycznie różnice odnotowano tylko w jednym badaniu *Mizuno 2007* dotyczącym ROP.

W żadnym z badań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zmianę czasu trwania fazy off raportowano w 8 badaniach porównujących poszczególne DA względem PLC – 2 dla ROT, 1 dla ROP oraz 6 dla PPX. We wszystkich, z wyjątkiem jednego, opartego na małej liczbie próbie – *Wermuth 1998*, wykazano istotne statystycznie skrócenie czasu trwania fazy *off* w grupie stosującej DA w porównaniu z grupą kontrolną.

Kumulacja ilościowa wyników badań dotyczących **ROT** wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy leczonej ROT względem PLC [WMD = -1,53 godz. (-1,97; -1,09)].

Stopień nasilenia objawów ruchowych mierzony za pomocą skali **UPDRS III** analizowano w 8 badaniach porównujących DA z PLC, w tym w 2 badaniach oceniano ROT, w 2 ROP, a w 5 PPX. We wszystkich badaniach zaobserwowano istotną statystycznie poprawę wyniku w skali UPDRS III w grupie otrzymującej DA w porównaniu z grupą PLC. Metaanaliza porównująca ROT z PLC wykazała istotną statystycznie przewagę **ROT** [WMD = -4,34 pkt. (-5,82; -2,86)]

W prawie wszystkich badaniach wykazano również istotną statystycznie poprawę wyniku w skali **UPDRS II** w grupie otrzymującej DA w porównaniu z grupą PLC, poza grupą PPX-ER badania *Trial 248.525* oraz

Kumulacja ilościowa wyników dwóch badań dotyczących **ROT** o dłuższym okresie obserwacji (*LeWitt 2007* i *Poewe 2007*), wykazała istotną statystycznie poprawę wyniku w skali UPDRS II [WMD = -2,41 pkt. (-3,17; -1,65)], natomiast

Pozostałe wyniki dla porównania **ROT** z PLC:

- nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem PLC odnośnie do względnej redukcji dawki LD;
- ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy ROT a PLC [RR = 1,39 (0,82; 2,36)];
- stosowanie ROT w porównaniu z PLC wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka utraty z badania z powodu braku skuteczności terapii [RR = 0,43 (0,22; 0,83); NNT = 21,45 (11,57; 147,80)];
- wykazano, że ROT w porównaniu z PLC zwiększa ryzyko wystąpienia halucynacji [RR = 3,42 (1,36; 8,62), 2 badania], obrzęków obwodowych [RR = 9,35 (1,83; 47,76), 1 badanie], a także dolegliwości skórnych, takich jak: rumień [RR = 3,59 (1,82; 7,08), 2 badania], świąd [RR = 3,47 (1,68; 7,15), 2 badania] oraz zapalenie skóry [RR = 5,46 (1,03; 28,81), 1 badanie], zmniejsza natomiast częstość występowania niedociśnienia ortostatycznego [RR = 0,43 (0,20; 0,95), 2 badania].

Odnośnie do utraty pacjentów z badania ogółem, badania dotyczące ROT cechowały się znaczną różnorodnością. W jednym z badań (*Poewe 2007*) wykazano istotną statystycznie przewagę ROT [RR = 0,48 (0,29; 0,77)], natomiast w drugim (*LeWitt 2007*) różnice były nieistotne statystycznie [RR = 1,16 (0,67; 2,01)] dla dawki 12 mg/d oraz RR = 1,18 (0,68; 2,03) dla dawki 8 mg/d. Najbardziej prawdopodobną przyczyną różnic wydaje się być zastosowany w badaniach odmienny sposób dawkowania ROT. W badaniu *Poewe 2007* dawka dostosowywana była indywidualnie do każdego pacjenta (w zakresie od 4 do 16 mg/d), natomiast w badaniu *LeWitt 2007* rotygotyna podawana była w sztywnych dawkach wynoszących 8 lub 12 mg/d. Stosowanie sztywnych dawek mogło być przyczyną częstszego występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, a biorąc pod uwagę, że w praktyce klinicznej dawki dostosowuje się indywidualnie do pacjenta, można przypuszczać, że wyższą wiarygodnością zewnętrzną cechują się wyniki badania *Poewe 2007*, które wskazują, że stosowanie ROT w porównaniu z PLC wiąże z mniejszym ryzykiem przedwczesnego przerwania badania.

Zaawansowana choroba Parkinsona

Wyniki dla porównania ROT z PLC zebrano zbiorczo w tabelach poniżej.

Tabela 18. Podsumowanie porównania rotygotyny z placebo – wyniki dla parametrów względnych (metaanaliza - model stały)

Punkt końcowy	Ryzyko względne (95%CI)
	ROT vs PLC
Odpowiedź na leczenie	1,66 (1,36; 2,03)
Dyskinezy	2,76 (1,48; 5,14)
AE ogółem	1,07 (0,90; 1,28)
Ciężkie AE	1,05 (0,49; 2,23)
Utrata z badania ogółem	0,83 (0,62; 1,11)
Utrata z powodu AE	1,39 (0,82; 2,36)
Utrata z powodu braku skuteczności	0,43 (0,22; 0,83)

AE (ang. *adverse events*) – zdarzenia niepożądane

Tabela 19. Podsumowanie porównania rotygotyny z placebo – wyniki dla parametrów bezwzględnych (metaanaliza – model stały)

Punkt końcowy	Efekt zdrowotny (95% CI)	
	Miara	ROT vs PLC
Odpowiedź na leczenie	NNT	4,36 (3,25; 6,64)
Zmiana długości fazy <i>off</i> [godz.]	WMD	-1,53 (-1,97; -1,09)
Redukcja dawki LD [mg/dobę]	WMD	-1,61 (-3,76; 0,53)
Wynik w skali UPDRS II [pkt.]	WMD	-2,41 (-3,17; -1,65)*
Wynik w skali UPDRS III [pkt.]	WMD	-4,34 (-5,82; -2,86)**
Wynik w skali PDSS [pkt.]	WMD	██████████
Dyskinezy	NNH	11,47 [7,68; 22,69]
AE ogółem	RD/ NNH	0,05 (-0,07; 0,16) ^b
Ciężkie AE	RD	0,00 (-0,06; 0,07)
Utrata z badania	RD/ NNT	-0,03 (-0,16; 0,10) ^b
Utrata z powodu AE	RD/ NNT	1,39 (0,82; 2,36) ^b

Zaawansowana choroba Parkinsona

Punkt końcowy	Efekt zdrowotny (95% CI)	
	Miara	ROT vs PLC
Utrata z powodu braku skuteczności	NNT	21,45 [11,57; 147,80]

a-PDSS-2, b-RD, *w przeciwieństwie do przedstawionego wyn. ku metaanalizy badań *LeWitt 2007* i *Poewe 2007*, **, ***wynik pojedynczego badania *Trenkwalder 2011*

Wyniki porównania bezpośredniego rotygotyny z pramipeksolem

ROT była porównywana bezpośrednio z PPX tylko w jednym badaniu – *Poewe 2007* – w 24-tygodniowym okresie obserwacji. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania bezpośredniego ROT z PPX

Punkt końcowy	Efekt względny [CI95%]	Efekt bezwzględny [CI95%]
Odpowiedź na leczenie	RB = 0,89 [0,77; 1,03]	RD = -0,07 [-0,17; 0,02]
Zmiana długości fazy off	-	MD = 0,35 [-0,21; 0,92]
Wynik w skali UPDRS II	-	MD = 0,40 [-0,47; 1,27]
Wynik w skali UPDRS III	-	MD = 1,60 [-0,03; 3,23];
Dyskinezy	RR = 0,76 [0,46; 1,25]	RD = -0,04 [-0,10; 0,03]
AE ogółem	RR = 0,99 [0,87; 1,13]	RD = -0,01 [-0,10; 0,08]
Ciężkie AE	RR = 1,25 [0,65; 2,39]	RD = 0,02 [-0,04; 0,07]
Utrata z badania ogółem	RR = 0,83 [0,51; 1,34]	RD = -0,03 [-0,09; 0,04]
Utrata z badania z powodu AE	RR = 0,77 [0,36; 1,66]	RD = -0,02 [-0,06; 0,03]
Utrata z badania z powodu braku skuteczności	RR = 0,99 [0,20; 4,82]	RD = -0,00 [-0,02; 0,02]

Porównywane interwencje nie różniły się w sposób statystycznie istotny odnośnie do odsetka osób uzyskujących odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako $\geq 30\%$ redukcja fazy off [RB = 0,89 (0,77; 1,03)]. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROT a PPX pod względem zmiany czasu trwania fazy off [MD = 0,35 godz. (-0,21; 0,92)], nasilenia objawów związanych z życiem codziennym mierzonych w skali UPDRS II [MD = 0,40 pkt. (-0,47; 1,27)], objawów ruchowych w skali UPDRS III [MD = 1,60 pkt. (-0,03; 3,23)], odsetka pacjentów przerywających terapię z powodu braku skuteczności [RR = 0,99 (0,20; 4,82)] oraz odsetka pacjentów przerywających terapię bez względu na przyczynę [RR = 0,83 (0,51; 1,34)].

W analizie bezpieczeństwa nie wykazano różnic pod względem ryzyka wystąpienia dyskinez [RR = 0,76 (0,46; 1,25)], zdarzeń niepożądanych ogółem [RR = 0,99 (0,87; 1,13)], ciężkich zdarzeń niepożądanych [RR = 1,25 (0,65; 2,39)], utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych [RR = 0,77 (0,36; 1,66)], jak również odsetka pacjentów, u których wystąpiły halucynacje [RR = 0,70 (0,32; 1,55)], niedociśnienie ortostatyczne [RR = 0,69 (0,27; 1,78)], nudności [RR = 1,33 (0,83; 2,12)], zawroty [0,59 (0,30; 1,18)] i bóle głowy [0,56 (0,24; 1,31)] oraz senność [1,03 (0,61; 1,74)].

Zaawansowana choroba Parkinsona

Wyniki porównań pośrednich

Porównanie pośrednie metodą MTC przeprowadzono dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w ramach porównań bezpośrednich DA z PLC, za wyjątkiem redukcji dawki LD, w przypadku której wyniki dotyczące rotygotyny raportowano w odmienny sposób (zmiana względna) niż wyniki dla pozostałych preparatów (zmiana bezwzględna). W porównaniu pośrednim nie uwzględniono wyników badania *Trenkwalder 2011* ze względu na jego znacznie krótszy okres obserwacji.

Wyniki zebrane są w tabeli poniżej.

Tabela 21. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównań pośrednich ROT z ROP i ROT z PPX

Punkt końcowy	Wyniki porównania		
	Miara	ROT vs ROP	ROT vs PPX
Odpowiedź na leczenie	RR	-	0,90 [0,79; 1,03]
Zmiana długości fazy off	WMD	0,22 [-1,51; 1,95]	0,26 [-0,94; 1,45]
Wynik w skali UPDRS II	WMD	0,04 [-2,27; 3,25]	0,08 [-1,91; 2,07]
Wynik w skali UPDRS III	WMD	0,72 [-2,46; 3,90]	1,41 [-1,07; 3,89]
Dyskinezy	RR	0,83 [0,45; 1,54]	0,87 [0,60; 1,28]
AE	RR	0,96 [0,86; 1,07]	0,99 [0,90; 1,08]
Ciężkie AE	RR	0,75 [0,27; 2,10]	1,27 [0,67; 2,39]
Utrata z badania	RR	1,41 [0,73; 2,72]	1,45 [0,80; 2,63]
Utrata z powodu AE	RR	1,32 [0,58; 2,96]	1,64 [0,80; 3,39]
Utrata z powodu braku skuteczności	RR	1,42 [0,60; 3,35]	3,93 [1,12; 13,74]

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROT a ROP pod względem redukcji czasu trwania fazy off [WMD = 0,22 godz. (-1,51; 1,95)], zmniejszenia nasilenia objawów związanych z codzienną aktywnością [WMD = 0,04 pkt. (-2,27; 3,25)], jak również z aktywnością motoryczną [WMD = 0,72 pkt. (-2,46; 3,90)]. Z uwagi na różnice w definicji odpowiedzi na leczenie pomiędzy badaniami dla ROP i ROT nie przeprowadzono porównania pośredniego dla tego punktu końcowego.

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROT a ROP pod względem ryzyka wystąpienia dyskinez [RR = 0,83 (0,45; 1,54)], zdarzeń niepożądanych ogółem [RR = 0,96 (0,86; 1,07)] oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych [RR = 0,75 (0,27; 2,10)].

Metaanaliza metodą MTC nie wykazała również istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów utraconych z badania ogółem [RR = 1,41 (0,73; 2,72)], z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych [RR = 1,32 (0,58; 2,96)], jak również z powodu braku skuteczności [RR = 1,42 (0,60; 3,35)].

Brak istotnych statystycznie różnic, podobnie jak w przypadku porównania z ROP, wykazano na podstawie porównania pośredniego ROT z PPX, pod względem odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie [RR = 0,90 (0,79; 1,03)], redukcji czasu trwania fazy off [WMD = 0,26 godz. (-0,94; 1,45)], zmniejszenia nasilenia objawów związanych z codzienną aktywnością [WMD = 0,08 pkt. (-1,91; 2,07)] oraz z aktywnością motoryczną [WMD = 1,41 pkt. (-1,07; 3,89)].

Profil bezpieczeństwa obu preparatów wydaje się być zbliżony, gdyż nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem dyskinez [RR = 0,87 (0,60; 1,28)], zdarzeń niepożądanych ogółem [RR = 0,99 (0,90; 1,08)], jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych [RR = 1,27 (0,67; 2,39)].

Zaawansowana choroba Parkinsona

Porównywane terapie nie różniły się istotnie statystycznie pod względem ryzyka utraty z badania ogółem [RR = 1,45 (0,80; 2,63)] oraz utraty z powodu zdarzeń niepożądanych [RR = 1,64 (0,80; 3,39)]. Ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności było wyższe w grupie **ROT** [RR = 3,93 (1,12; 13,74)], przy czym wpływ na uzyskany wynik może mieć fakt, że w badaniu *LeWitt 2007* nie było możliwości dostosowania dawki ROT. Po wykluczeniu z metaanalizy badania *LeWitt 2007* uzyskana różnica nie była istotna statystycznie [RR = 1,78 (0,33; 9,58)].

Wyniki potwierdziła analiza wrażliwości.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

ChPL rotygotyny podaje, 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.

Oprócz wyników analizy bezpieczeństwa przedstawionych powyżej, wnioskodawca uwzględnił także wyniki dwóch przeglądów niesystematycznych (*Pham 2008* i *Borojerdj 2010*) oraz trzech badań nierandomizowanych, stanowiących przedłużenie badań RCT, przedstawiających informacje na temat długoterminowego bezpieczeństwa ROT (*LeWitt 2010*), PPX (*Möller 2005*) oraz ROP (*Hauser 2007*).

Do przeglądu *Pham 2008* włączono 8 badań dotyczących właściwości, skuteczności i bezpieczeństwa rotygotyny stosowanej u pacjentów z wczesną (4 badania) oraz zaawansowaną chorobą Parkinsona. Populacji z późną PD dotyczyły randomizowane, podwójnie zaślepione badania *LeWitt 2007*, *Hutton 2001* oraz *Poewe 2007*, a także badanie *Metman 2001* przeprowadzone bez grupy kontrolnej.

Do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych raportowanych przez pacjentów otrzymujących rotygotynę należały zawroty głowy (14%), halucynacje (12%) i senność (8%) w badaniu *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%) w badaniu *LeWitt 2007*, oraz nudności (17%), dyskinezy (15%) i zawroty głowy (10%) w badaniu *Poewe 2007*.

W drugim z odnalezionych przeglądów - *Borojerdj 2010* – zastosowania rotygotyny w późnym stadium choroby dotyczyły badania *Quinn 2001*, *LeWitt 2007*, *Poewe 2007* oraz *Trenwalder 2009*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ROT we wszystkich analizowanych populacjach należały łagodne i umiarkowane reakcje skórne, które występowały u 15–46% pacjentów. W grupie PLC częstość tych zdarzeń wahała się w granicach 2–21%.

Wyniki opracowań długoterminowych

W opracowaniu *LeWitt 2010* opublikowanym w postaci doniesienia konferencyjnego, zaprezentowano wyniki kontynuacji badań *LeWitt 2007* oraz *Poewe 2007*. Przedłużenie pierwszego z badań (n = 258) obejmowało okres 6 lat, a drugiego (n = 395) okres 4 lat. W tym okresie wszyscy włączeni pacjenci przyjmowali ROT w dawce 4–16 mg/24 godz. W kontynuacji badania *LeWitt 2007* przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 26% pacjentów oraz u 19% chorych w przypadku badania *Poewe 2007*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały działania typowe dla DA, jak: bezsenność (5–7% na osobę na rok), dyskinezy (4–8% na osobę na rok) oraz halucynacje (4–8% na osobę na rok).

Möller 2005 to badanie długoterminowe, otwarte, będące kontynuacją podwójnie zaślepionego, 32-tygodniowego badania porównującego PPX z PLC u pacjentów z późną PD, fluktuacjami motorycznymi i zjawiskiem końca dawki, którzy stosowali ustabilizowaną dawką LD. Badanie pierwotnie składało się z 7-tygodniowej fazy miareczkowania oraz 24-tygodniowego okresu leczenia. Faza otwarta, w której uczestniczyło 262 pacjentów, trwała do max. 57 miesięcy i w jej ramach wszyscy pacjenci otrzymywali PPX. Najczęstszymi związanymi z leczeniem działaniami niepożądanymi były: bezobjawowa hipotonia ortostatyczna (35,5%), dyskinezy (34,4%), halucynacje wzrokowe (13,0%), objawowa hipotonia ortostatyczna (11,1%), nudności (9,5%), vertigo (8,8%), zawroty głowy (8,0%), splątanie (5,3%), hiperkineza

Zaawansowana choroba Parkinsona

(5,0%) oraz zmęczenie (5,0%). Utrata z badania z powodu działań niepożądanych wyniosła ogółem 23,7%. Najczęstszymi przyczynami prowadzącymi do utraty z badania było zaostrzenie się parkinsonizmu (6,9%), halucynacje wzrokowe (3,1%), dyskinezy (2,3%), hipokinezyja (1,5%), splątanie (1,5%) oraz bezsenność (1,5%). W trakcie trwania badania odnotowano 15 zgonów, z których żaden nie był powiązany z leczeniem.

Wspominane przez wnioskodawcę opracowanie *Hauser 2007* nie będzie tutaj omawiane, gdyż opisywało ono fazę otwartą dla badania *Rascol 2000* dotyczącego osób z wczesną chorobą Parkinsona.

Przez analityka AOTM została dodatkowo odnaleziona kontynuacja badania *Trenkwalder 2011 - Trenkwalder 2012*. W jednorocznej fazie otwartej uczestniczyło 84 uczestników badania RECOVER, z których leczenie ukończyło 79%. Rotygotyna była dobrze tolerowana – najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje skórne (24%), senność i halucynacje (po 13%), nudności i upadki (po 12%) oraz zawroty głowy i dyskinezy (po 11%). W większości były to działania o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Dwunastu uczestników (14%) zrezygnowało z udziału na skutek działań niepożądanych, głównie reakcji skórnych (5 osób) oraz obrzęków obwodowych (2 osoby). Obserwowano dalszą poprawę wyników w skali UPDRS III (o 5,8 punktu, +/- 9,4) oraz skali PDSS-2 (o 5,8 punktu, +/- 7,8) w stosunku do fazy podwójnie zaślepionej, co potwierdziło korzyści płynące ze stosowania rotygotyny.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie internetowej EMA w dn. 28.02.2002 r. opublikowano oświadczenie CPMP (*Committee for Proprietary Medicinal Products*) dotyczące powiązania nagłych napadów senności ze stosowaniem DA, w tym również PPX i ROP. Dokument ten powstał w oparciu o wyniki badań klinicznych oraz spontaniczne, nagłe zdarzenia obserwowane u pacjentów z chorobą Parkinsona, stosujących leki z tej grupy. Na tej podstawie wnioskuje się, że stosowanie agonistów dopaminy:

- ma związek z występowaniem nagłych epizodów napadów snu,
- może wywoływać nadmierną senność,
- wpływa znacząco na jakość życia pacjentów i ogranicza zdolność prawidłowego funkcjonowania oraz prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania agonistów dopaminy opisywane w ChPL wskazują ponadto na ryzyko wystąpienia:

- zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowań kompulsywnych,
- zaburzeń panowania nad popędami, w tym:
 - nadmiernych (patologicznych) skłonności do uprawiania hazardu,
 - wzrostu libido,
 - patologicznych aktywności seksualnych,
- senności i napadów nagłego zasypiania,
- pojedynczych przypadków powikłań związanych z włóknieniem (w tym wysięk opłucnowy, zwłóknienie opłucnowe, śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie zastawek sercowych),
- omamów (głównie wzrokowych).

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem dokonania oceny efektywności rotygotyny w zaawansowanej chorobie Parkinsona wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opracowań pierwotnych i wtórnych dotyczących rozważanej technologii w rozpatrywanym wskazaniu. Jako komparatory dla interwencji prawidłowo dobrano ropinirol, piribedyl i pramipeksol (oraz placebo celem przeprowadzenia porównań pośrednich).

Ostatecznie zidentyfikowano **3 opracowania wtórne** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa agonistów dopaminy jako terapii dodanej do lewodopy w zaawansowanej chorobie Parkinsona (*Stowe 2011, Stowe 2010* oraz *Talati 2009*) oraz **15 badań pierwotnych** – 3 badania rejestracyjne porównujące rotygotynę z placebo (*LeWitt 2007, Poewe 2007, Trenkwalder 2011*), z tym że badanie *Poewe 2007* porównywało również bezpośrednio rotygotynę z pramipeksolem, 7 badań porównujących pramipeksol z placebo (*Guttman 1997, Lieberman 1997, Möller 2005, Pinter 1999, Wermuth 1998, Wong 2003, TRIAL 248.525*) oraz 5 porównujących ropinirol z placebo (*Barone 2007, Liberman 1998, Mizuno 2007, Pahwa 2007, Rascol 1996*). Nie odnaleziono żadnych badań oceniających piribedyl u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Wnioskodawca przeprowadził jakościową i ilościową syntezę wyników. W metaanalizie nie uwzględniono badania *Trenkwalder 2011* ze względu na jego odmienność (pod względem populacji, okresu obserwacji, punktów końcowych) od pozostałych badań.

Zaawansowana choroba 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 [redacted],
- 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.

Odnosnie 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 rotygotyny 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 obligowało uczestników do przyjmowania określonej dawki leku, co nie zdarza się w praktyce klinicznej.

Przewagę nad placebo wykazały również ropinirol i pramipeksol (uzyskując wyniki numerycznie lepsze niż rotygotyna, 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]).

Zaawansowana choroba Parkinsona

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) 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 w dawkach indywidualnie dostosowywanych były zgodne z wynikami łącznymi.

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

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych porównujących koszty i efekty zdrowotne stosowania rotygotyny z kosztami i efektami zdrowotnymi stosowania technologii opcjonalnych, wnioskodawca przeprowadził systematyczne przeszukanie bazy MEDLINE, a także przegląd stron internetowych ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) oraz CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry*). Zidentyfikował jedną analizę ekonomiczną dotyczącą stosowania rotygotyny w populacji pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona vs pramipeksol – Aguirre 2010. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Aguirre 2010 Źródła finansowania: b/d	Meksyk	ROT vs PPX	Analiza kosztów-efektywności Perspektywa ubezpieczyciela społecznego Miarą skuteczności w analizie było stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarzy odnośnie przyjmowania leków	W analizie uwzględniono stosowanie ROT w dawkach 4, 6, 8 i 12 mg/dobę oraz stosowanie PPX w dawkach 3 i 4,5 mg/dobę. Oszacowane zostały koszty ocenianych leków oraz związanych z ich stosowaniem działań niepożądanych w okresie 22 tygodni. Oszacowane w analizie <i>compliance</i> wyniosło 81% w przypadku ROT oraz 61% w przypadku PPX. Koszty wyniosły US\$ 748, US\$ 920, US\$ 1 113 i US\$ 1 701 w przypadku ROT podawanej w dawkach odpowiednio 4, 6, 8 and 12 mg/dobę, oraz US\$ 670 i US\$ 967 w przypadku PPX podawanego w dawkach 3 i 4,5 mg/dobę. Koszt skutecznie leczzonego pacjenta był niższy w przypadku ROT w dawkach 4, 6 and 8 mg/dobę (odpowiednio US\$ 923, US\$ 1 136 and US\$ 1 374) niż w przypadku PPX w

Zaawansowana choroba Parkinsona

		(compliance)	dawce 4,5 mg/d (US\$ 1 585).
		Źródło danych o skuteczności: b/d	Podawanie ROT w dawkach 4, 6, 8 i 12 mg/dobę uznane zostało za strategię wysoce efektywną kosztowo w porównaniu do stosowania PPX w dawkach 3 i 4,5 mg/dobę.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy**Cel analizy według wnioskodawcy**

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.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

- Analiza główna – porównanie ROT z technologią refundowaną: ROT w skojarzeniu z lewodopą (ROT + LD) vs ropinirol:
 - o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z lewodopą (ROP ER + LD)
 - o natychmiastowym uwalnianiu w skojarzeniu z lewodopą (ROP IR + LD)

Przy ocenie dawek substancji wziętych do porównań w analizie ekonomicznej, wnioskodawca wykorzystywał dostępne dane – ChPL oraz publikacje dotyczące badań prowadzonych na docelowej populacji chorych. Na uwagę zwraca fakt, że zgodnie z opisami wyszukanych badań, dawki stosowane u chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona są znacznie wyższe niż DDD odpowiednich substancji. Dla rotygotyny przeciętna dawka z badań jest 1,9 razy większa od DDD, dla ROP IR 1,7 razy większa, a dla ROP ER 3,1 razy większa. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Podsumowanie dawek leków uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	DDD	Średnia dawka z badań
Rotygotyna	6 mg	11,34 mg
Ropinirol ER	6 mg	18,71 mg
Ropinirol IR	6 mg	10,40 mg

Biorąc pod uwagę trudności w szacowaniu zmiany dawki lewodopy stosowanej razem z porównywanymi interwencjami w analizowanych badaniach, w analizie nie uwzględniono zróżnicowania redukcji dawki LD w zależności od stosowanego w skojarzeniu z nią leku. Założono, że wielkość stosowanych przez pacjentów dawek LD jest stała przez cały okres terapii i równa dla wszystkich analizowanych leków.

- Analiza dodatkowa – porównanie ROT z technologią nier refundowaną: ROT w skojarzeniu z lewodopą (ROT + LD) vs pramipeksol w skojarzeniu z lewodopą (PPX vs LD) zaprezentowana w Aneksie.

Populacja docelowa

Pacjenci z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona, u których porównywane interwencje stosowane są w skojarzeniu z lewodopą.

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ + pacjenci).

Horyzont czasowy

Roczny

Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy (1 rok), w analizie nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

Koszty

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). Rozważano dwa warianty analizy:

Zaawansowana choroba Parkinsona

- 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.

Zgodnie z autorami AW, w analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów bezpośrednich związanych ze stosowaniem ocenianych interwencji, traktując je, na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, jako koszty nieróżniące. Nie uwzględniono również kosztów bezpośrednich niemedycznych i kosztów pośrednich. Wg wnioskodawcy, pominięte koszty wydają się należeć do kategorii kosztów wspólnych, a zatem ich pominięcie nie powinno mieć wpływu na wynik analizy ekonomicznej.

•Koszty ROT

Przyjęto, że rotygotyna stworzy odrębną grupę limitową, a limit w grupie wyznaczać będzie opakowanie o najniższej cenie hurtowej za DDD. [REDACTED]

[REDACTED]

Koszty jednostkowe ROT za mg różnią się w zależności od dawki oraz opakowania leku, a ponieważ ROT nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych i jej sprzedaż w Polsce jest niewielka,

[REDACTED]

•Koszty ROP ER

Ceny poszczególnych opakowań ROP ER ustalono na podstawie wykazu leków refundowanych obowiązującego w kwietniu 2012 roku: wówczas refundowany był preparat oryginalny Requip Modutab oraz preparat generyczny – Rolpryna SR. [REDACTED]

[REDACTED]

•Koszty ROP IR

Ceny poszczególnych opakowań ROP IR ustalono na podstawie wykazu leków refundowanych obowiązującego w kwietniu 2012 roku: wówczas refundowany był preparat oryginalny Requip oraz preparaty generyczne – Aropilo, Parnirol oraz Ceuronex. Średnią cenę za DDD bez rozbicia na warianty opakowań:

- Requip, Aropilo, Parnirol oraz Ceuronex oddzielnie każdy,
- Requip oddzielnie i Aropilo, Parnirol i Ceuronex wspólnie,
- ROP IR bez rozbicia na poszczególne produkty lecznicze

[REDACTED]

Zaawansowana choroba Parkinsona

Jak wspomniano powyżej, w analizie nie uwzględniono zróżnicowania redukcji dawki LD w zależności od stosowanego w skojarzeniu z nią leku, wobec tego koszty LD nie są różnicujące i w analizie zostały przedstawione w celach poglądowych. Koszty te wyznaczono analogicznie jak w przypadku ROP IR.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniając następujące parametry:

- dawkowanie ROT,
- dawkowanie ROP ER,
- dawkowanie ROP IR,
- koszt jednostkowy ROP ER,
- koszt jednostkowy ROP IR.

Uzasadnienia przyjętej strategii wg wnioskodawcy:**1) Wybór komparatorów**

Wybór komparatorów w analizie ekonomicznej dla rotygotyny, wg wnioskodawcy, poprzedzony został analizą wytycznych klinicznych, dostępności dowodów naukowych, rozpowszechnienia oraz rekomendacji finansowych opcji terapeutycznych w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona. Na tej podstawie zdecydowano, że komparatorami dla rotygotyny będą leki z grupy agonistów receptora dopaminy, spośród których wytyczne zalecają wybór pochodnych nieergolinowych. Z tej grupy substancji w Polsce refundowane są ropinirol i piribedyl.

Następnie wnioskodawca argumentuje, że ropinirol jest najpowszechniej stosowanym lekiem z grupy DA w chorobie Parkinsona w Polsce, jednak w ramach analizy efektywności klinicznej nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność ROT i ROP u pacjentów z zaawansowaną postacią PD i dlatego przeprowadzono porównanie pośrednie obu leków poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie obu interwencji. Ponieważ dostępne są dwie postaci farmaceutyczne ropinirolu (o przedłużonym i natychmiastowym uwalnianiu), które różnią się między sobą kosztem jednostkowym substancji czynnej oraz sposobem dawkowania, przeprowadzono oddzielne porównanie rotygotyny z każdą z tych postaci farmaceutycznych.

Piribedyl jest lekiem finansowanym ze środków publicznych w Polsce, jednak w ramach analizy efektywności klinicznej nie zidentyfikowano badań oceniających jego skuteczność w zaawansowanej chorobie Parkinsona, w związku z czym lek ten nie został uwzględniony jako komparator dla rotygotyny. Uwzględniono natomiast pramipeksol, który wprawdzie nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych, jednak jest to lek o udowodnionej skuteczności i dostępne są wyniki badania bezpośrednio porównującego pramipeksol z rotygotyną, które wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między tymi interwencjami. Ze względu na fakt, iż wg danych portalu internetowego Medycyna Praktyczna i danych sprzedażowych otrzymanych od Zamawiającego w Polsce pramipeksol dostępny jest wyłącznie w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, tylko taka postać leku została uwzględniona w analizie.

Ponadto, w analizie uwzględniono stosowanie wszystkich ocenianych leków (rotygotyna, ropinirol, pramipeksol) w skojarzeniu z lewodopą (wśród finansowanych ze środków publicznych w Polsce preparatów lewodopy wszystkie zawierają lewodopę w skojarzeniu z karbidopą lub benserazydem).

2) Metodyka analizy ekonomicznej

W analizie klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rotygotyną a pramipeksolem oraz ropinirolem dla żadnego z analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności, jak również profilu bezpieczeństwa. W jedynym zidentyfikowanym badaniu porównującym dwie postaci farmaceutyczne ropinirolu, wykazano, że ropinirol ER w porównaniu z ropinirolem IR cechuje się zbliżoną skutecznością i nieznacznie gorszym profilem bezpieczeństwa. Różnica pomiędzy obiema postaciami farmaceutycznymi ropinirolu w wynikach ogólnego stanu zdrowia pacjentów nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Biorąc powyższe pod uwagę, jako metodę oceny opłacalności zastosowano analizę minimalizacji kosztów.

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

1. Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, z której wynika brak różnic w efektywności oraz bezpieczeństwie ocenianych interwencji. Wszystkie ograniczenia analizy efektywności klinicznej są także ograniczeniami analizy ekonomicznej.
2. Nie zidentyfikowano badań randomizowanych porównujących rotygotynę z ropinirolem w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Wnioskowanie o braku różnic w efektywności przeprowadzone jest na podstawie porównania pośredniego tych interwencji.

Zaawansowana choroba Parkinsona

3. Wielkości dawek leków ustalono na podstawie danych pochodzących z badań randomizowanych i kontynuacji badań randomizowanych. Dawki te mogą różnić się od dawek stosowanych w praktyce klinicznej.
4. Założono, że dawki ocenianych leków po zakończeniu okresu miareczkowania utrzymują się na stałym poziomie.
5. Nie uwzględniono redukcji dawki lewodopy związanej ze stosowaniem ocenianych leków.
6. Średnią cenę jednostkową porównywanych interwencji wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych za 2011 i 2012 rok (lewodopa, ropinirol) oraz danych sprzedażowych z państw europejskich za 2011 rok (rotygotyna).
7. Wyniki analizy przedstawiono dla cen leków obowiązujących w kwietniu 2012 roku.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. 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/NIE	TAK w odniesieniu do przyjęcia, jako komparatory, ropinirolu oraz pramipeksolu oraz nieuwzględnienia piribedylu. NIE w odniesieniu do seligiliny. Szczegóły pod tabelą
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
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 dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK z ograniczeniami	Wnioskodawca przyjął roczny horyzont czasowy i uznał, że roczny horyzont czasowy jest wystarczający, aby w sposób wiarygodny porównać analizowane interwencje. Wobec braku danych o długookresowym stosowaniu porównywanych interwencji (brak opisów pełnotekstowych wszystkich badań długoterminowych po zakończeniu zaślepionych RCT) przyjęcie rocznego horyzontu analizy jest uzasadnione. Jednakże, trudno jednoznacznie stwierdzić, czy w takim czasie ujawnią się wszystkie koszty wynikające ze stosowania porównywanych interwencji. Wobec tego nie jest pewne, czy porównanie takie, wbrew twierdzeniom wnioskodawcy, będzie wiarygodne – choroba Parkinsona jest chorobą przewlekłą, dożywotną i leczenie jej danym lekiem jest długotrwałe i niejednokrotnie przekracza rok, np. w otwartym, długotrwałym badaniu Möller 2005, będącym kontynuacją badania Lieberman 1997, średni czas przyjmowania pramipeksolu wynosił ok. 32 miesiące, a ok. 52% pacjentów ukończyło 25 miesięcy leczenia lekiem.

Zaawansowana choroba Parkinsona

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?	NIE	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	nie dotyczy	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	NIE	

* - 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 AWA)

Wybór komparatorów

Poniżej przedstawiono ocenę analityków AOTM dokonanej przez wnioskodawcę wyboru komparatorów dla rotygotyny. Opierają się one na wynikach analizy klinicznej, sytuacji refundacyjnej oraz danych sprzedażowych przedstawionych przez wnioskodawcę dla lat 2006 – 2011 (patrz Tabela 38) w przeliczeniu na DDD, przy czym pamiętać należy, że dane te nie wprowadzają podziału na wczesną i późną postać choroby, a wszystkie refundowane produkty lecznicze stosowane w Polsce w chorobie Parkinsona, zgodnie z ich ChPL, mogą być stosowane w obu przypadkach.

Na podstawie dostępnych danych wnioskodawca zdecydował, że komparatorami dla rotygotyny będą inne leki z grupy nieergolinowych agonistów receptora dopaminy (agoniści nieergolinowi, zgodnie z wytycznymi, są bardziej preferowani i częściej stosowani niż ergolinowi ze względu na bardziej korzystny profil bezpieczeństwa).

Z grupy nieergolinowych DA w Polsce refundowane są ropinirol i piribedyl.

Jako zasadne uznane zostało uwzględnienie przez wnioskodawcę ropinirolu jako komparatora dla rotygotyny – jest to lek o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności i bezpieczeństwie w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona oraz wymieniany w wytycznych klinicznych jako jedna z głównych opcji terapeutycznych podawanych razem z lewodopą w tym schorzeniu (patrz powyżej – analiza kliniczna). Równocześnie jest to lek refundowany i zgodnie z danymi sprzedażowymi zaprezentowanymi przez wnioskodawcę:

W odniesieniu do piribedylu, brak badań nad zastosowaniem leku w zaawansowanej postaci choroby Parkinsona uzasadnia odstępianie od jego analizy klinicznej i kolejnych. Jakkolwiek zauważyć należy, że zgodnie z ChPL Pranoran (jeden refundowany produkt leczniczy zawierający piribedyl) może być stosowany zarówno we wczesnym etapie choroby jako monoterapia, jak i późniejszym w skojarzeniu z lewodopą.

Jeśli piribedyl był, jest i będzie stosowany w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona tak jak pozwala na to ChPL, możliwe jest, że w sytuacji podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w stosunku do rotygotyny, w części będzie on wypierany przez nią z rynku i może się to wiązać ze wzrostem wydatków NFZ (w związku z proponowanym limitem finansowania rotygotyny oraz ustalonym limitem piribedylu w przeliczeniu na średnią terapię miesięczną oraz faktem, że rotygotyna proponowany ma poziom odpłatności ryczałtowej w odrębnej grupie limitowej, a piribedyl ma obecnie 30% poziom odpłatności w grupie limitowej razem z preparatami ropinirolu, dla których wprowadzane są tanie produkty generyczne obniżające limit finansowania).

Zasadnym jest także porównanie rotygotyny do pramipeksolu pod względem klinicznym z podobnych powodów, jak ropinirol. Nie jest to jednak lek refundowany, zatem w całości koszty jego stosowania obecnie ponosi pacjent. Zgodnie z danymi sprzedażowymi zaprezentowanymi przez wnioskodawcę:

Zaawansowana choroba Parkinsona

Wobec powyższego, zasadne jest przeprowadzenie porównania rotygotyny z pramipeksolem jako analizy dodatkowej, a nie głównej.

Ograniczając się w wyborze komparatorów dla rotygotyny wyłącznie do agonistów receptorów dopaminy wnioskodawca nie rozważał możliwości przyrównania rotygotyny do substancji z innych grup terapeutycznych. Ich stosowanie jest również możliwe w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona w skojarzeniu z lewodopą zgodnie z wytycznymi klinicznymi – jak opisano w problemie zdrowotnym powyżej, w zaawansowanym stadium choroby dodawane są do lewodopy również inhibitory MAO-B w celu redukcji komplikacji ruchowych wywołanych jej stosowaniem. Jakkolwiek mechanizm działania substancji nie jest jedyną determinantą, jeśli chodzi o jej efektywność kliniczną, w rozważanym przypadku można go wziąć pod uwagę ze względu na zamierzony, podobny cel terapeutyczny DA oraz inhibitorów MAO-B polegający na wywołaniu korzystnego efektu wykazywanego przez dopaminę: DA bezpośrednio pobudzają postsynaptyczne receptory dopaminowe w prążkowiu, naśladując tym samym działanie naturalnie występującej dopaminy, natomiast inhibitory MAO-B spowolniają proces metabolizowania dopaminy poprzez blokowanie enzymu MAO-B i w rezultacie obserwuje się wzrost stężenia dopaminy w prążkowiu. Ponadto, jak stwierdził sam wnioskodawca w AW, 'zazwyczaj najpierw podejmuje się decyzję o wyborze grupy leków, a dopiero w drugiej kolejności dobiera się konkretny preparat'.

I tak, w odniesieniu do obecnie refundowanych produktów leczniczych należących do inhibitorów MAO-B, **seligilina**

Może to tym samym oznaczać, że **obie terapie stanowią opcje zastępcze w leczeniu choroby Parkinsona.**

Przeciw stosowaniu alternatywnemu seligiliny z rotygotyną może w pewnym stopniu świadczyć fakt, że nie zawsze jest to lek aplikowany raz na dzień, jak plastry Neupro – zgodnie z ChPL Seganu i Selgresu, produktów leczniczych zawierających seligilinę w dawce 5 mg i refundowanych w Polsce – dzienna zalecana dawka to ok. 5 do 10 mg, a więc wymagane jest w tym celu przyjęcie do dwóch tabletek dziennie. Może to stanowić ograniczenie seligiliny prowadzące do wyboru rotygotyny u pacjentów mających problemy z przetykaniem.

W sytuacji podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w stosunku do rotygotyny, w części będzie ona prawdopodobnie wypierała seligilinę z rynku i może się to wiązać ze wzrostem wydatków NFZ (w związku z proponowanym limitem finansowania rotygotyny oraz ustalonym limitem seligiliny w przeliczeniu na średnią terapię miesięczną oraz faktem, że rotygotyna ma proponowany, a seligilina ma poziom odpłatności ryczałtowej w odrębnej grupie limitowej).

W odniesieniu do innych grup terapeutycznych niż opisane powyżej, ich niewskazanie jako komparatory dla rotygotyny w świetle dostępnych danych wydaje się być uzasadnione:

– inhibitory COMT: entakapon i tolkapon jakkolwiek wskazane jako opcja w leczeniu zaawansowanej postaci ChP (szczególnie entakapon), uzyskały negatywne stanowiska Rady Konsultacyjnej (patrz pkt 2.3 powyżej), nie są obecnie refundowane,

- leki antycholinergiczne oraz blokery receptora NMDA – w Polsce obecnie refundowany odpowiednio biperiden i amantadyna – przez wytyczne wskazywane są jako leki raczej drugiego rzutu po nieergolinowych agonistach receptorów dopaminy, inhibitorach MAO-B i COMT, przy czym blokery receptora NMDA zalecane są u młodszych pacjentów.

Warianty analizy

W odniesieniu do analizowanych dwóch wariantów analizy – z uwzględnieniem (wariant A) lub bez uwzględnienia (wariant B) miareczkowania do poziomu dawki optymalnej – **zasadniejsze wydaje się rozważanie wariantu A uwzględniającego zwiększanie dawki w okresie miareczkowania ze względu na**

Zaawansowana choroba Parkinsona

fakt, że zarówno efekty zdrowotne, jak i koszty stosowanej terapii, ujawniają się począwszy od pierwszego jej zastosowania.

Formy uwalniania ROP

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, co może być istotne dla starszego pacjenta przyjmującego zazwyczaj dużo leków równocześnie.

Ograniczenia analizy wg analityków AOTM:

- wielkości dawek rotygotyny ustalono na podstawie danych pochodzących z badań randomizowanych i ich kontynuacji, jednakże długoterminowe badania kontynuujące badania randomizowane w trzech przypadkach: CLEOPATRA PD, PREFER oraz Watts 2007 opisane były jedynie w formie abstraktów, dowodów o mniejszej wiarygodności od publikacji pełnotekstowych. Ponadto, w analizie wrażliwości, przyjęte zmiany parametrów nie zawsze opierają się na publikacjach dotyczących badań nad lekiem (patrz pkt 4.5.3.).

- wnioskodawca pod kątem opublikowanych analiz ekonomicznych oraz w celu zidentyfikowania badań umożliwiających oszacowanie przeciętnych dawek rotygotyny oraz ropinirolu stosowanych przez pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona przeprowadził systematyczne przeszukiwanie jedynie bazy Medline, pomijając natomiast inne bazy, jak np. Embase.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona została walidacja modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu;
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku;

Na tej podstawie można stwierdzić, że model został prawidłowo skonstruowany.

W toku oceny kalkulatora dostarczonego przez wnioskodawcę zauważono, że posiada on opcję zmian w zakresie stosowanej dawki lewodopy – istnieje możliwość przeprowadzenia przeliczeń uwzględniających zarówno stabilną, jak i zredukowaną dawkę LD stosowaną w połączeniu z ROT lub ROP. Po wprowadzeniu opcji dawki zredukowanej, zmniejsza się koszt stosowania LD w przypadku tylko ROP, zarówno ER jak i IR, odpowiednio o ok. [REDACTED] i tak samo pomniejsza to łączne koszty stosowania ROP i LD. Nie podano jednak w kalkulatorze liczby, o jaką zredukowana jest dawka LD i źródeł, zatem trudno odnieść się do tych przeliczeń i ich wpływu na wyniki analizy. Ponadto, interpretacje utrudnia fakt, że wprowadzenie opcji dawki zredukowanej LD nie pociąga za sobą zmiany kosztów LD stosowanej razem z ROT – jak argumentuje w AW wnioskodawca, nie było możliwe wiarygodne ustalenie zmiany dawki LD stosowanej razem z rotygotyną w ramach analizowanych badań pierwotnych.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Aby uprościć rozumowanie, poniżej odnoszono się do poszczególnych porównywanych interwencji ze wskazaniem tylko ich nazw (skrótowych) bez połączenia z lewodopą, ponieważ nie wprowadza ona kosztów różnicujących i została przedstawiona w celach poglądowych. Jakkolwiek pamiętać należy, że jest ona uwzględniona w łącznych kosztach terapii (ponadto w Polsce refundowane są tylko preparaty lewodopy z karbidopą lub benserazdem).

Zaawansowana choroba Parkinsona

ROT vs ROP ER

Wariant A

Kategoria	ROT	ROP ER	Różnica
Perspektywa NFZ + pacjenci			
Koszt leku	██████	██████	██████
Koszt lewodopy	██████	██████	█
Łączny koszt	██████	██████	██████
Perspektywa NFZ			
Koszt leku	██████	██████	██████
Koszt lewodopy	██████	██████	█
Łączny koszt	██████	██████	██████

W rocznym horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu zarówno fazy miareczkowania jak i podtrzymania, średni koszt ponoszony przez płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjenci – współpłacenie) na leczenie jednego pacjenta z zaawansowaną chorobą Parkinsona, wynosi ██████ w przypadku ROT oraz ██████ w przypadku ROP ER. Różnica pomiędzy kosztami terapii ROT i ROP ER wynosi ██████

Roczny koszt z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi ██████ dla ROT i ██████ dla ROP ER. Różnica pomiędzy kosztami terapii ROT i ROP ER wynosi ██████

Z perspektywy pacjenta, w rocznym horyzoncie czasu, jego wydatki na ROT wyniosłyby ██████, a na ROP ER ██████. Zatem, **wydatki pacjenta** ██████

Wariant B

Kategoria	ROT	ROP ER	Różnica
Perspektywa NFZ + pacjenci			
Koszt leku	██████	██████	██████
Koszt lewodopy	██████	██████	█
Łączny koszt	██████	██████	██████
Perspektywa NFZ			
Koszt leku	██████	██████	██████
Koszt lewodopy	██████	██████	█
Łączny koszt	██████	██████	██████

W rocznym horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu wyłącznie fazy podtrzymania, średni koszt ponoszony przez płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjenci – współpłacenie) na leczenie jednego pacjenta z zaawansowaną chorobą Parkinsona, wynosi ██████ w przypadku ROT oraz ██████ w przypadku ROP ER. Różnica pomiędzy kosztami terapii ROT i ROP ER wynosi ██████

Roczny koszt z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi ██████ dla ROT i ██████ dla ROP ER. Różnica pomiędzy kosztami terapii ROT i ROP ER wynosi ██████

Zaawansowana choroba Parkinsona

Z perspektywy pacjenta, w rocznym horyzoncie czasu, jego wydatki na ROT wyniosłyby [REDACTED] a na ROP IR [REDACTED]. Zatem, wydatki pacjenta [REDACTED]

ROT vs ROP IR

Wariant A

Kategoria	ROT	ROP IR	Różnica
Perspektywa NFZ + pacjenci			
Koszt leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt lewodopy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączny koszt	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa NFZ			
Koszt leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt lewodopy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączny koszt	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W rocznym horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu zarówno fazy miareczkowania jak i podtrzymania, średni koszt ponoszony przez płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjenci – współpłacenie) na leczenie jednego pacjenta z zaawansowaną chorobą Parkinsona wynosi [REDACTED] w przypadku ROT oraz [REDACTED] w przypadku ROP IR. Różnica pomiędzy kosztami terapii ROT i ROP IR wynosi [REDACTED]

Roczny koszt z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi [REDACTED] dla ROT i [REDACTED] dla ROP IR. Różnica pomiędzy kosztami ROT i ROP IR wynosi [REDACTED]

Z perspektywy pacjenta, w rocznym horyzoncie czasu, jego wydatki na ROT wyniosłyby [REDACTED], a na ROP IR [REDACTED]. Zatem, wydatki pacjenta [REDACTED]

Wariant B

Kategoria	ROT	ROP IR	Różnica
Perspektywa NFZ + pacjenci			
Koszt leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt lewodopy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączny koszt	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa NFZ			
Koszt leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt lewodopy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączny koszt	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W rocznym horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu wyłącznie fazy podtrzymania, średni koszt ponoszony przez płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjenci – współpłacenie) na leczenie jednego pacjenta z zaawansowaną chorobą Parkinsona, wynosi [REDACTED] w przypadku ROT oraz [REDACTED] w przypadku ROP IR.

Zaawansowana choroba Parkinsona

IR. Różnica pomiędzy kosztami terapii ROT i ROP IR wynosi [REDACTED]

Roczny koszt z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi [REDACTED] dla ROT i [REDACTED] dla ROP IR. Różnica pomiędzy kosztami terapii ROT i ROP IR wynosi [REDACTED]

Z perspektywy pacjenta, w rocznym horyzoncie czasu, jego wydatki na ROT wyniosłyby [REDACTED], a na ROP IR [REDACTED]. Zatem, **wydatki pacjenta** [REDACTED]

4.5.2. Cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica kosztów względem technologii opcjonalnej jest równa zero

ROT vs ROP ER

Wariant A

Opakowanie	Cena zbytu netto – analiza podstawowa	Cena progowa	
		Perspektywa NFZ + pacjentów	Perspektywa NFZ
Neupro 4 mg x 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Neupro 6 mg x 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Neupro 8 mg x 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Neupro 4 mg x 28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Neupro 6 mg x 28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Neupro 8 mg x 28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant B

Opakowanie	Cena zbytu netto – analiza podstawowa	Cena progowa	
		Perspektywa NFZ + pacjentów	Perspektywa NFZ
Neupro 4 mg x 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Neupro 6 mg x 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Neupro 8 mg x 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Neupro 4 mg x 28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Neupro 6 mg x 28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Neupro 8 mg x 28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant A

Opakowanie	Cena zbytu netto – analiza podstawowa	Cena progowa	
		Perspektywa NFZ + pacjentów	Perspektywa NFZ
Neupro 4 mg x 7	██████	██████	██████
Neupro 6 mg x 7	██████	██████	██████
Neupro 8 mg x 7	██████	██████	██████
Neupro 4 mg x 28	██████	██████	██████
Neupro 6 mg x 28	██████	██████	██████
Neupro 8 mg x 28	██████	██████	██████

Wariant B

Opakowanie	Cena zbytu netto – analiza podstawowa	Cena progowa	
		Perspektywa NFZ + pacjentów	Perspektywa NFZ
Neupro 4 mg x 7	██████	██████	██████
Neupro 6 mg x 7	██████	██████	██████
Neupro 8 mg x 7	██████	██████	██████
Neupro 4 mg x 28	██████	██████	██████
Neupro 6 mg x 28	██████	██████	██████
Neupro 8 mg x 28	██████	██████	██████

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W jednokierunkowych analizach wrażliwości wnioskodawca uwzględnił następujące parametry:

- dawkowanie ROT:
 - minimalna wartość średniej dawki – 10,0 mg/doba na podstawie doniesienia konferencyjnego Watts 2010 opisującego przedłużoną fazę badania, do którego włączani byli pacjenci w łagodnej fazie choroby poddawani monoterapii ROT (i dlatego badanie to nie zostało uwzględnione w analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy), jednak wykorzystane w analizie wyniki dotyczą stosowanych przez pacjentów dawek leku po 5 latach badania, kiedy to większość pacjentów (ok. 85%) stosowała terapię skojarzoną z LD – scenariusz 1a,
 - maksymalna wartość średniej dawki – 13,1 mg/doba na podstawie pełnotekstowego opisu Poewe 2007 badania CLEOPATRA-PD – scenariusz 1b;
- dawkowanie ROP ER arbitralnie i ze względu na zbliżone wielkości średnich dawek w badaniach Stocchi 2011 i Hersh 2010:
 - średnia dawka leku niższa o 15% w stosunku do wartości podstawowej – 15,9 mg/dobę – scenariusz 2a,
 - średnia dawka leku wyższa o 15% w stosunku do wartości podstawowej – 21,5 mg/dobę – scenariusz 2b;
- dawkowanie ROP IR:
 - minimalna wartość średniej dawki – 8,2 mg/dobę na podstawie publikacji poglądowej Schrag 1998 przedstawiającej szacowania średniej dawki ROP, ale bez podania źródeł/badań – scenariusz 3a,

Zaawansowana choroba Parkinsona

- maksymalna wartość średniej dawki – 11,3 mg/dobę na podstawie publikacji Brunt 2002 opisującej badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ROP IR oraz bromokryptyny – scenariusz 3b;
- koszt jednostkowy ROP ER przy uwzględnieniu wyłącznie preparatów generycznych Rolpryna SR (tańszych od oryginalnych Requir Modutab) – scenariusz 4;
- koszt jednostkowy ROP IR przy uwzględnieniu wyłącznie preparatów generycznych Aropilo, Parnirol oraz Ceuronex (tańszych od oryginalnych Requir) – scenariusz 5.

Wyniki ROT vs ROP ER

Scenariusz	faza miareczkowania + faza podtrzymania (wariant A)			faza podtrzymania (wariant B)		
	Koszty		Różnica w kosztach	Koszty		Różnica w kosztach
	ROT + LD	ROP ER + LD		ROT + LD	ROP ER + LD	
Perspektywa NFZ + pacjenci – współpłacenie						
Podstawowy						
Scenariusz 1a						
Scenariusz 1b						
Scenariusz 2a						
Scenariusz 2b						
Scenariusz 4						
Perspektywa NFZ						
Podstawowy						
Scenariusz 1a						
Scenariusz 1b						
Scenariusz 2a						
Scenariusz 2b						
Scenariusz 4						

Zaawansowana choroba Parkinsona



Poniżej przedstawione są ceny zbytu netto ROT, przy których różnice kosztów względem ROP ER są równe zeru, z uwzględnieniem wyników analizy wrażliwości



Opakowanie	Analiza podstawowa	Scenariusz 1a		Scenariusz 1b		Scenariusz 2a		Scenariusz 2b		Scenariusz 4	
		Wariant A	Wariant B	Wariant A	Wariant B	Wariant A	Wariant B	Wariant A	Wariant B	Wariant A	Wariant B
Perspektywa NFZ + pacjenci – współpłacenie											
Neupro 4 mg x 7	—	T	T	T	T	—	—	—	T	T	T
Neupro 6 mg x 7	—	T	T	T	T	—	—	—	T	T	T
Neupro 8 mg x 7	—	T	T	T	T	—	—	—	T	T	T
Neupro 4 mg x 28	—	T	T	T	T	—	T	T	T	T	T
Neupro 6 mg x 28	—	T	T	T	T	—	T	T	T	T	T
Neupro 8 mg x 28	—	T	T	T	T	—	T	T	T	T	T
Perspektywa NFZ											

Zaawansowana choroba Parkinsona

Opakowanie	Analiza	Scenariusz 1a		Scenariusz 1b		Scenariusz 2a		Scenariusz 2b		Scenariusz 4	
Neupro 4 mg x 7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Neupro 6 mg x 7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Neupro 8 mg x 7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Neupro 4 mg x 28	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Neupro 6 mg x 28	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Neupro 8 mg x 28	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wyniki ROT vs ROP IR

Scenariusz	Uwzględnienie miareczkowania			Bez miareczkowania		
	Koszty		Różnica w kosztach	Koszty		Różnica w kosztach
	ROT + LD	ROP IR + LD		ROT + LD	ROP IR + LD	
Perspektywa NFZ + pacjenci – współpłacenie						
Podstawowy	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1a	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1b	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 3a	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 3b	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 5	■	■	■	■	■	■
Perspektywa NFZ						
Podstawowy	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1a	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1b	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 3a	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 3b	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 5	■	■	■	■	■	■

Zaawansowana choroba Parkinsona



Poniżej przedstawione są ceny zbytu netto ROT, przy których różnice kosztów względem ROP IR jest równa zero, z uwzględnieniem wyników analizy wrażliwości

Opakowanie	Analiza podstawowa	Scenariusz 1a		Scenariusz 1b		Scenariusz 3a		Scenariusz 3b		Scenariusz 5	
		Wariant A	Wariant B	Wariant A	Wariant B	Wariant A	Wariant B	Wariant A	Wariant B	Wariant A	Wariant B
Perspektywa NFZ + pacjenci – współpłacenie											
Neupro 4 mg x 7	—	T	T	T	T	—	—	—	T	T	T
Neupro 6 mg x 7	—	T	T	T	T	—	—	—	T	T	T
Neupro 8 mg x 7	—	T	T	T	T	—	—	—	T	T	T
Neupro 4 mg x 28	—	T	T	T	T	—	—	—	T	T	T
Neupro 6 mg x 28	—	T	T	T	T	—	—	T	T	T	T
Neupro 8 mg x 28	—	T	T	T	T	—	T	T	T	T	T
Perspektywa NFZ											
Neupro 4 mg x 7	—	T	T	T	T	—	—	—	T	T	T
Neupro 6 mg x 7	—	T	T	T	T	—	—	—	T	T	T
Neupro 8 mg x 7	—	T	T	T	T	—	—	—	T	T	T
Neupro 4 mg x 28	—	T	T	T	T	—	—	—	T	T	T
Neupro 6 mg x 28	—	T	T	T	T	—	—	—	T	T	T
Neupro 8 mg x 28	—	T	T	T	T	—	—	—	T	T	T

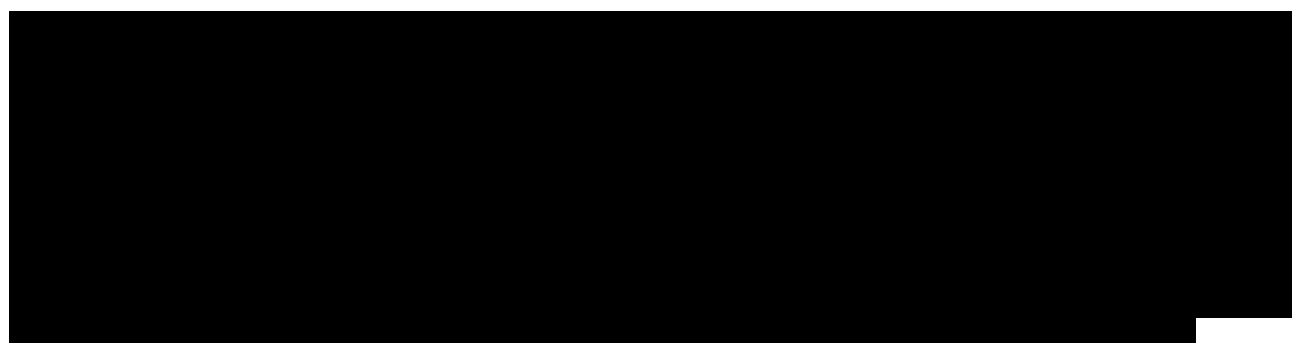
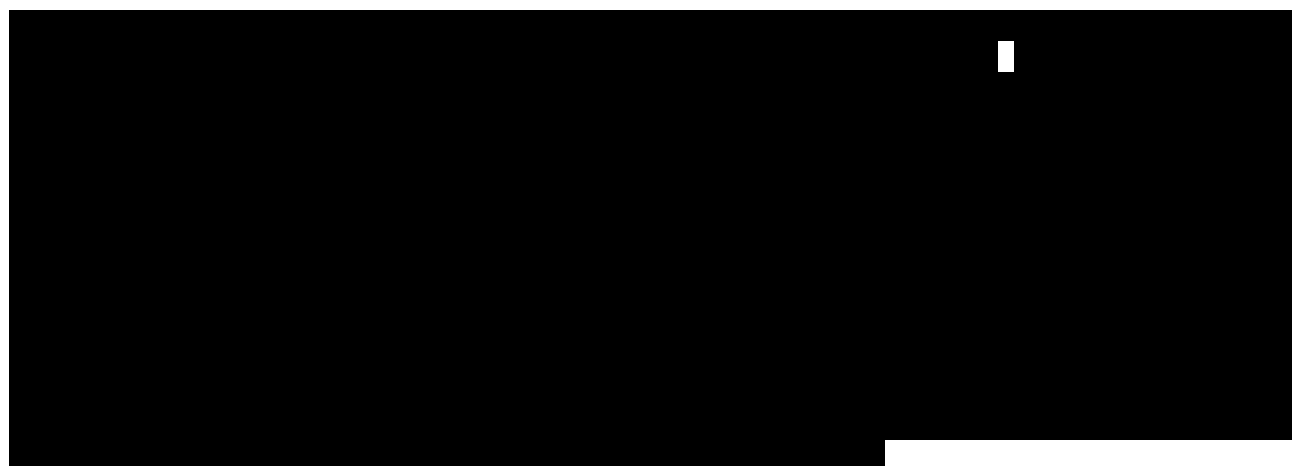
Zaawansowana choroba Parkinsona

4.5.4. Przeliczenia dodatkowe wnioskodawcy

Wnioskodawca w swojej analizie przedstawił dodatkowo szacowania różnicy kosztów między ropinirolem a rotygotyną zgodnie z projektem obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miało obowiązywać od 1 maja 2012 roku. Analitycy AOTM poddali ocenie zgodność przyjętych parametrów, w zakresie poszczególnych produktów leczniczych i ich cen, między tymi zaprezentowanymi w analizie a tymi, które ostatecznie 1 maja 2012 roku zostały ogłoszone w obwieszczeniu i stwierdzili brak rozbieżności. Zatem poniżej zaprezentowane są zmiany, jakie zaszły na rynku ropinirolu wraz z wejściem w życie nowego obwieszczenia MZ oraz wpływ, jakie te zmiany mogą mieć na szacowanie kosztów ROT względem ROP.

W grupie preparatów ROP IR pojawiły się dwa nowe: Ceuronex 0,5 mg x 21 oraz Ceuronex 1 mg x 21. **W grupie preparatów ROP ER pojawił się nowy preparat generyczny – Aparxon PR w czterech wariantach dawek i/lub opakowań.** W związku z refundacją tańszych preparatów generycznych znacznej obniżce uległa cena preparatu Requip Modutab – o ok. 30%. Ponadto – w związku ze zmianą podstawy limitu w grupie (limit wyznaczał piribedyl – Pronoran) – uległy obniżeniu ceny detaliczne leków, wzrosła odpłatność pacjentów i spadły kwoty refundacji. Zmiany w różnicy kosztów między ROT a ROP ER oraz ROP IR przedstawia tabela poniżej.

Scenariusz	Wariant A			Wariant B		
	Koszty		Różnica w kosztach	Koszty		Różnica w kosztach
	ROT	ROP		ROT	ROP	
Perspektywa NFZ + pacjenci – współpłacenie						
ROT vs ROP ER	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ROT vs ROP IR	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Perspektywa NFZ						
ROT vs ROP ER	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ROT vs ROP IR	██████	██████	██████	██████	██████	██████



Zaawansowana choroba Parkinsona

4.5.5. Obliczenia własne Agencji

Korzystając z danych i modelu dostarczonego przez wnioskodawcę, analitycy AOTM przeprowadzili własne obliczenia dotyczące perspektywy pacjenta przedstawione, dla większej przejrzystości analizy, powyżej w odpowiednich miejscach tekstu.

Ze względu na ograniczenia czasowe, analitycy AOTM nie przeprowadzili szacowań analizy ekonomicznej, z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez wnioskodawcę, na podstawie dawek rotygotyny i ropinirolu wykorzystywanych w badaniach klinicznych (gdzie były one większe od DDD). Jednakże, przeliczenia takie wykonano w analizie wpływu na budżet poniżej.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena opłacalności rotygotyny (Neupro) w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona 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 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 rotygotyna stworzy odrębną grupę limitową, a limit w grupie wyznaczać będzie opakowanie o najniższej cenie hurtowej za DDD. Ponadto, będzie zakwalifikowana do [REDACTED].

W opinii analityków AOTM, 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 przedłużonej lub natychmiastowej 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, co może być istotne dla starszego pacjenta przyjmującego zazwyczaj dużo leków równocześnie. Ponadto, wg analityków AOTM, nie było zasadne pomijanie przez wnioskodawcę seligiliny jako komparatora dla rotygotyny.

Wyniki porównania ROT vs ROP:

a) ROP ER:

[REDACTED]

[REDACTED]

b) ROP IR:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zaawansowana choroba Parkinsona



5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet dostarczonej przez wnioskodawcę było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Neupro w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona w Polsce.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową dla rotygotyny zdefiniowano jako pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, czyli w stadium, w którym występują powikłania charakterystyczne dla długotrwałej terapii lewodopą: dyskinezy i fluktuacje ruchowe. W celu określenia liczebności tej populacji skorzystano z danych dotyczących liczby pacjentów stosujących lewodopę, wyznaczonej w oparciu o dane sprzedażowe. Obliczenia przeprowadzono przy założeniu, że lewodopa stosowana jest przez pacjentów w dawce DDD. Wg wnioskodawcy, zużycia leku w DDD nie można przełożyć bezpośrednio (1:1) na ilość pacjentów, ze względu na niskie *compliance* wśród osób z chorobą Parkinsona (72%), określone na podstawie danych literaturowych (Tarrants 2010). Dlatego liczbę pacjentów określono przy uwzględnieniu *compliance*. Odsetek chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania charakterystyczne dla długotrwałej terapii lewodopą: dyskinezy i fluktuacje ruchowe (40%), określono na podstawie literatury (Schrag 2000).

Prognozę rynku przeprowadzono na podstawie danych sprzedażowych rynku leków przeciwparkinsonowych w Polsce z okresu od listopada 2005 do lutego 2012 roku. W analizie przeprowadzono prognozę osobno dla poszczególnych substancji. Jeżeli sprzedaż leku stanowiła znikomy odsetek (<1%) łącznej sprzedaży DDD z okresu od lipca 2010 roku do lutego 2012 roku wszystkich leków przeciwparkinsonowskich (**rasagilina, entakapon, pramipeksol, triheksyfenidyl, tolkapon, apomorfina, metiksen, pergolid, kabergolina oraz rotygotyna**), to na kolejne miesiące przyjęto prognozowaną sprzedaż w wysokości średniej miesięcznej sprzedaży z ostatniego roku. Dla pozostałych leków, dla każdego miesiąca, wyznaczono średnią sprzedaż z poprzedzających 12 miesięcy. Postępowanie to miało na celu wyrównanie przypadkowych odchyień i określenie wyraźnego kierunku trendu. Jeżeli z czasem kształtował się rosnący lub malejący trend średniej miesięcznej sprzedaży z ostatniego roku, to dokonano regresji, wybierając dopasowanie liniowe, logarytmiczne lub wykładnicze. Trendy zastosowane do prognozy sprzedaży poszczególnych substancji czynnych to [REDACTED]

Jeżeli średnia miesięczna sprzedaż z ostatniego roku nie przyjmowała stałego trendu rosnącego ani malejącego, co charakteryzowało się występowaniem okresowych wahań ([REDACTED]), to zakładano jej stabilizację: na kolejne miesiące przyjmowano stałą średnią sprzedaż z ostatnich 12 miesięcy w wysokości średniej z tego okresu. Aby wyznaczyć sprzedaż **ropinirolu**, prognozowano najpierw sprzedaż nieergolinowych agonistów dopaminy. Na podstawie danych historycznych i obserwacji rozwoju rynków w innych państwach założono, że wzrost sprzedaży leków z grupy nER DA odbywa się [REDACTED]. Umożliwiło to wyznaczenie sprzedaży ropinirolu [REDACTED]. Przyjęcie takiego sposobu w scenariuszu aktualnym podyktowane było zachowaniem spójności ze scenariuszem prognozowanym, w którym takie podejście, zastosowane przy wyznaczaniu sprzedaży leków z nER DA, pozwoliło na modelowanie procesu zastępowania ropinirolu przez rotygotynę. Przy wyznaczaniu sprzedaży w scenariuszu prognozowanym założono, że sprzedaż

Zaawansowana choroba Parkinsona

poszczególnych grup leków (nER DA, ER DA, leki antycholinergiczne, blokery receptora NMDA, I COMT, I MAO-B) oraz lewodopy będzie taka sama, jak dla scenariusza aktualnego. Zmiany w rynku nER DA po wprowadzeniu refundacji rotygotyny określono na podstawie analizy zagranicznych danych sprzedażowych – na tej podstawie określono charakter wzrostu rynku nER DA i rozpowszechnienie rotygotyny. Założono, że wprowadzenie refundacji ROT wpłynie [REDAKTED] (założenie to wynika z analizy przeprowadzonej dla innych państw). Sytuacja taka jest prawdopodobna, ponieważ wprowadzenie refundacji leku charakteryzującego się odmienną drogą podania może [REDAKTED]

[REDAKTED]. Przy modelowaniu tego wariantu założono, że sprzedaż leków z grupy nER DA można estymować przy pomocy funkcji liniowej zarówno w okresie do wprowadzenia refundacji rotygotyny, jak i w okresie po jej wprowadzeniu (osobno dobierając współczynniki funkcji liniowej). W obu scenariuszach analizy dla wszystkich leków, za wyjątkiem rotygotyny oraz ropinirolu, zakładano stałe udziały poszczególnych opakowań oraz preparatów w sprzedaży leku. Udziały te zostały wyznaczone w oparciu o polskie dane sprzedażowe z 2011 roku. Udziały poszczególnych opakowań ropinirolu wyznaczono na podobnej zasadzie, jednak rozważono osobno grupy preparatów oryginalnych, generycznych, o natychmiastowym i przedłużonym uwalnianiu, co umożliwiło modelowanie zmieniających się udziałów tych grup preparatów w sprzedaży ropinirolu. Wydatki na poszczególne opakowania rotygotyny w scenariuszu aktualnym wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych, natomiast w scenariuszu prognozowanym skorzystano z danych z innych krajów. Tabela poniżej przedstawia historyczną oraz prognozowaną sprzedaż poszczególnych leków w Polsce.

Tabela 38. Sprzedaż leków przeciwparkinsonowych w Polsce w DDD.

Lek	Sprzedaż historyczna						Sprzedaż prognozowana – scenariusz aktualny				Sprzedaż prognozowana – scenariusz prognozowany		
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2013	2014	2015
[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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Perspektywa

Perspektywy płatnika publicznego (NFZ), pacjentów, a także poszerzona perspektywa płatnika (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

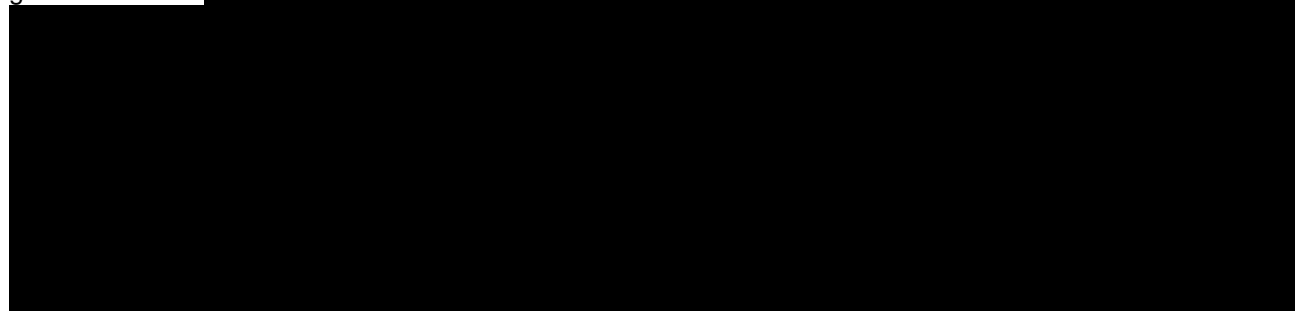
3-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2013–2015 przy założeniu, że rotygotyna będzie finansowana przez płatnika publicznego począwszy od 1 stycznia 2013 roku.

Kluczowe założenia

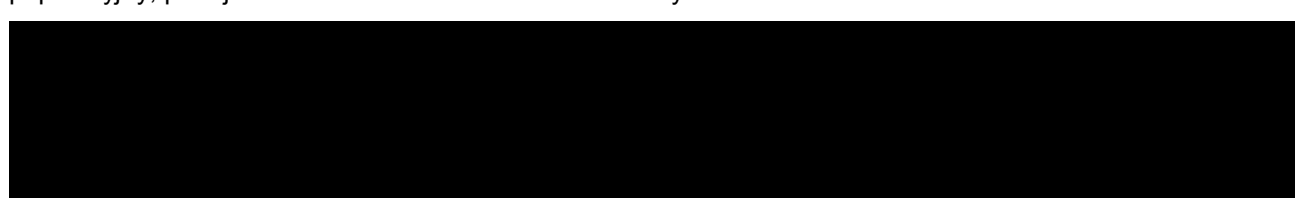
Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla rotygotyny i oszacowano: liczebność populacji wszystkich pacjentów, u których rotygotyna może być stosowana, liczebność populacji docelowej oraz liczebność populacji, w której rotygotyna jest obecnie stosowana.
2. Oszacowano aktualne roczne wydatki na leki stosowane w chorobie Parkinsona.
3. Przeprowadzono prognozę rocznych wydatków na leki stosowane w chorobie Parkinsona przy założeniu braku refundacji rotygotyny – **scenariusz aktualny**. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego, pacjentów oraz wydatki łączne płatnika publicznego i pacjentów w latach 2012–2015.
4. Przeprowadzono prognozę rocznych wydatków na leki stosowane w chorobie Parkinsona przy założeniu refundacji rotygotyny – **scenariusz prognozowany**. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego, pacjentów oraz wydatki łączne płatnika publicznego i pacjentów w latach 2012–2015.
5. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu prognozowanym a wydatkami w scenariuszu aktualnym.
6. Przeprowadzono **analizę wrażliwości** dla zmiennych, które w największym stopniu mogą wpływać na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością i/lub rozrzutem wyników. W obrębie rozważanych scenariuszy analizy wrażliwości zdefiniowano warianty minimalne i maksymalne.

Rozpowszechnienie rotygotyny w scenariuszu prognozowanym oszacowano na podstawie dostarczonych przez wnioskodawcę danych sprzedażowych leków przeciwparkinsonowych z okresu od stycznia 2006 r. do grudnia 2011 r.



Biorąc pod uwagę tylko i wyłącznie aspekt populacyjny, podejście takie można uznać za konserwatywne.



Udział w pierwszym roku refundacji w Polsce wyznaczono zatem stosując odpowiednio dobraną funkcję logarytmiczną. Przyjęto, że udział ten realizowany będzie w pierwszej kolejności przez rozszerzenie rozpowszechnienia terapii nER DA (większe zużycie tych terapii niż w scenariuszu aktualnym), natomiast pozostała część zakładanego udziału ROT w sprzedaży nER DA realizowana będzie przez zastępowanie innych terapii – ropiniolu.

W analizie wrażliwości rozważono również scenariusze, w których udział sprzedaży rotygotyny w nER DA stabilizuje się począwszy od drugiego roku refundacji na poziomie [redacted]. Dla każdego z rozważanych wariantów analizy wrażliwości zakładano logarytmiczny wzrost udziałów rotygotyny w nER DA.

Zaawansowana choroba Parkinsona

Metodykę zastępowania alternatywnych interwencji ustalono na podstawie analizy danych sprzedażowych i zachowania rynków po wprowadzeniu refundacji rotygotyny w państwach europejskich.

Prognoza sprzedaży poszczególnych leków przeciwparkinsonowych w scenariuszu aktualnym została wykonana na podstawie ekstrapolacji trendów sprzedaży poszczególnych substancji. Głównym założeniem wykorzystanym w analizie podstawowej jest, [REDACTED].

[REDACTED]. W scenariuszu prognozowanym założono, że wprowadzenie refundacji rotygotyny zwiększy tempo wzrostu sprzedaży leków z grupy nER DA. Wzrost sprzedaży oszacowano na podstawie danych z państw, w których rotygotyna jest refundowana ze środków publicznych. W prawie wszystkich państwach, z jakich posiadano dane, refundacja rotygotyny poprzedzała refundację ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu. **Jedynie we [REDACTED] sytuacja w tym względzie była zbliżona do Polski – najpierw wprowadzono refundację ropinirolu ER, a później rotygotyny.**

Założono, że [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęto ponadto, że w scenariuszu prognozowanym rotygotyna [REDACTED]. Założenie to podyktowane jest [REDACTED]

W celu zbadania wpływu stopnia zastępowania ropinirolu przez rotygotynę na wyniki, w analizie wrażliwości rozważono sytuacje, w których rotygotyna zastępuje ropinirol [REDACTED] sprzedaży rotygotyny to pacjenci przechodzący z ropinirolu, pozostali pacjenci rekrutują się z osób niestosujących nER DA w scenariuszu aktualnym), a także skrajny wariant, w którym ropinirol zastępowany jest w [REDACTED]

Przyjęto, że rotygotyna [REDACTED]

Proponowane ceny zbytu netto Neupro przedstawione są w pkt 2.5.3. powyżej. Urzędową cenę zbytu wyznaczono dla obowiązującej stawki VAT na leki (8%). Marżę hurtową przyjęto na poziomie 6% w 2013 roku i 5% w 2014 roku i później. Ceny pozostałych leków uwzględnionych w analizie ustalono na podstawie wykazu leków refundowanych na dzień opracowywania analizy. W przypadku leków nierefundowanych korzystano z informacji zamieszczonych [REDACTED]. Średnie ceny za DDD leków uwzględnionych w analizie wyznaczono na podstawie udziałów rynkowych poszczególnych opakowań w 2011 roku. W analizie założono, że dla wszystkich leków, za wyjątkiem ropinirolu oraz rotygotyny, udziały poszczególnych opakowań w latach 2012–2015 nie zmienią się względem 2011 roku. Udziały opakowań rotygotyny w sprzedaży tej substancji wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych z państw

Zaawansowana choroba Parkinsona

europejskich, w których rotygotyna jest refundowana. W przypadku ropinirolu przyjęto, że udział preparatów oryginalnych w kolejnych latach będzie zmniejszał się zgodnie z trendem logarytmicznym.

Proponowany poziom odpłatności –

W ramach analizy dodatkowej rozważono także wariant, w którym populację docelową zawężono do populacji pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona i problemami z przełykaniem (dysfagią). W scenariuszu tym przyjęto założenie, że rozpowszechnienie rotygotyny w scenariuszu prognozowanym wyniesie odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015.

Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie wydatki na leki. Różnica w kosztach leków z nER DA między scenariuszem aktualnym i prognozowanym wynikać będzie ze zwiększenia sprzedaży rotygotyny oraz z wypierania ropinirolu. Brak różnic w efektywności klinicznej między rotygotyną, ropinirolem i pramipeksolem w zaawansowanej chorobie Parkinsona pozwala przypuszczać, że wprowadzenie finansowania ROT ze środków publicznych nie wpłynie w istotny sposób na wzrost lub spadek wydatków w obszarach innych niż leki.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Wydatki na leki wyznaczono bazując na danych sprzedażowych. Większość rozważanych w analizie leków stosowana jest również (w relatywnie niewielkim zakresie) w innych schorzeniach (m. in. zespół niespokojnych nóg), w związku z czym koszty leczenia samej choroby Parkinsona zostały zawyżone w analizie o koszty leczenia innych schorzeń.
- Prognozowaną sprzedaż leków oszacowano w oparciu o historyczne polskie dane sprzedażowe z okresu od listopada 2005 do czerwca 2011, zakładając podobne zachowanie się rynku leków stosowanych w chorobie Parkinsona na przestrzeni kolejnych lat. Na rzeczywistość sprzedaż leków mogą mieć jednak wpływ czynniki, kształtujące rynek leków stosowanych w chorobie Parkinsona w sposób odmienny od historycznego, których nie sposób na chwilę obecną przewidzieć.

- Z uwagi na charakter analizy uwzględniono jedynie koszty leków stosowanych w chorobie Parkinsona. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że przedstawione wydatki nie mogą być traktowane jako wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów. Przeprowadzona analiza dotyczy jedynie oszacowania przewidywanej zmiany wydatków ponoszonych na preparaty bez uwzględniania pozostałych wydatków związanych z leczeniem.
- Przyjęto założenie, że preparaty refundowane obecnie będą nadal finansowane przez NFZ oraz, że ich ceny i zasady wyznaczania ich nie ulegną zmianie na przestrzeni kolejnych lat analizy. Zmiana cen i zasad wyznaczania cen detalicznych w przyszłości, związana z wprowadzeniem nowej ustawy, może mieć istotny wpływ na prognozowane wydatki płatnika i pacjentów.
- Trendy wzrostu dla części leków przyjęto zgodnie z metodą regresji liniowej, która z uwagi na swój charakter może prowadzić do przeszacowania zużycia jednostek DDD. Z drugiej strony jednak nie można kategorycznie stwierdzić, że metoda regresji logarytmicznej wskaże lepsze dopasowanie przyszłej sprzedaży. Dlatego też nie można jednoznacznie stwierdzić, czy zużycie jednostek DDD zostało przeszacowane czy niedoszacowane.
- W celu oszacowania zmiany udziałów rotygotyny w sprzedaży leków z nER DA po wprowadzeniu refundacji analizie poddano dane z wybranych państw europejskich. Sytuacja na rynku nER DA w analizowanych państwach różni się od sytuacji w Polsce tym, że oprócz ropinirolu dużą sprzedażą charakteryzuje się też nier refundowany w Polsce pramipeksol. Może to powodować, że potencjał wzrostu sprzedaży leku z grupy nER DA, który otrzymał refundację w Polsce, jest większy niż w analizowanych państwach.

Zaawansowana choroba Parkinsona

- W celu wyznaczenia wydatków dla scenariusza prognozowanego wykorzystano dane sprzedażowe z państw, w których ROT jest refundowana w szerszej populacji niż w Polsce. Może to powodować przeszacowanie rzeczywistego udziału tego leku w sprzedaży nER DA, który wykształci się po wprowadzeniu refundacji.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. 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?	TAK	Do tej pory lek nie jest w Polsce refundowany. Założenia dotyczące przyszłej sprzedaży rotygotyny oparte są na danych pochodzących z innych krajów europejskich, w których realia mogą odbiegać od tych w Polsce, ale z powodu braku lepszych danych ich przyjęcie można uznać za uzasadnione.
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	Ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej oraz drogę podania niewpływającą na generowanie dodatkowych kosztów w stosunku do komparatorów, uwzględniono jedynie koszty leków. Założenie takie wydaje się być słuszne.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	n. d.	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Dokładny opis ograniczeń analizy wg analityków AOTM znajduje się poniżej, w punkcie 1.4.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	

Uwagi analityków AOTM:

- [REDAKTED]

- założenia dotyczące przyszłych zmian rynku leków stosowanych w chorobie Parkinsona oparto na danych pochodzących z innych krajów, których realia mogą odbiegać od polskich (inne realia ekonomiczne, inne systemy refundacyjne, dodatkowo w żadnym kraju wskazaniem refundacyjnym nie jest wskazanie omawiane – zaawansowana choroba Parkinsona),

- wartość DDD użyta w analizie odbiega od wartości stosowanej w badaniach klinicznych (analitycy AOTM przeprowadzili własne obliczenia z wykorzystaniem arkusza kalkulacyjnego dostarczonego przez wnioskodawcę uwzględniające rzeczywiste dawkowanie rotygotyny i ropinirolu),

Poza tym, analiza wydaje się być przeprowadzona poprawnie, a pozostałe założenia przyjęte w obliczeniach wydają się być wiarygodne.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet**5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy**

Populację docelową stanowią pacjenci stosujący preparaty lewodopy, u których wystąpiły fluktuacje ruchowe lub dyskinezy. Tabela poniżej zawiera szacowania populacji docelowej.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek*	[REDAKTED]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku **	[REDAKTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana***	[REDAKTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. aktualny)	[REDAKTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. prognozowany)****	[REDAKTED]

* - obliczone na podstawie danych epidemiologicznych, wykorzystano współczynnik chorobowości na chorobę Parkinsona średni dla populacji powyżej 50 r. ż. (dla 2012 roku).

** - obliczone na podstawie danych sprzedażowych preparatów lewodopy, oraz 40% współczynnika występowania wśród pacjentów stosujących lewodopę fluktuacji ruchowych lub dyskinez.

*** - wartość obliczono na podstawie danych sprzedażowych, przy założeniu 100% *compliance*.

**** - liczba pacjentolat wyznaczona na podstawie danych sprzedażowych, przy założeniu stosowania 1 DDD dobowo (sumaryczna liczba pacjentolat przekracza liczbę pacjentów z chorobą Parkinsona wynikającą z danych sprzedażowych ze względu na stosowanie terapii łączonych).

Scenariusz aktualny przedstawia sytuację braku refundacji preparatu Neupro, w scenariuszu prognozowanym przyjęto pozytywną decyzję o refundacji rotygotyny.

W poniższym wariantcie analizy – najbardziej prawdopodobnym – założono [REDAKTED]

Zaawansowana choroba Parkinsona

Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)				

Łączne wydatki na wszystkie leki na chorobę Parkinsona z **perspektywy NFZ w scenariuszu aktualnym w wariacie najbardziej prawdopodobnym** oszacowano na poziomie [REDACTED]

Wydatki z **perspektywy pacjenta** kształtują się następująco: wszystkie leki na chorobę Parkinsona [REDACTED]

Wydatki z **perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent)** wyniosą dla wszystkich leków na chorobę Parkinsona [REDACTED]

Poniższe tabele przedstawiają wyniki uzyskane w **scenariuszu prognozowanym w wariacie najbardziej prawdopodobnym**.

Tabela 43. Zużycie leków w scenariuszu prognozowanym w wariacie najbardziej prawdopodobnym – pacjentolata.

Rok	2012	2013	2014	2015

Zużycie leków z grupy nER DA w **scenariuszu prognozowanym w wariacie najbardziej prawdopodobnym** wyniesie od [REDACTED]



Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz prognozowany w wariancie najbardziej prawdopodobnym

Kategoria kosztów	2012	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)				
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Perspektywa pacjenta				
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)				
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Łączne wydatki na wszystkie leki na chorobę Parkinsona z perspektywy NFZ w scenariuszu prognozowanym w wariancie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na poziomie [REDAKTED]

Zaawansowana choroba Parkinsona

Wydanki z **perspektywy pacjenta** kształtują się następująco: wszystkie leki na chorobę Parkinsona –

Wydanki z **perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent)** wyniosą dla wszystkich leków na chorobę Parkinsona

Koszty inkrementalne wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy podstawowej wpływu na budżet przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne – wariant najbardziej prawdopodobny

Kategoria kosztów	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)			
Perspektywa pacjenta			
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)			

Zaawansowana choroba Parkinsona

Otrzymane w wyniku analizy **wydatki inkrementalne** związane z objęciem refundacją rotygotyny odnoszą się jedynie do [REDACTED]. Wynika to z założeń przyjętych przez twórców analizy (patrz „Kluczowe założenia”).

Z perspektywy NFZ łącznie wydatki inkrementalne oszacowano na [REDACTED]

Z perspektywy pacjenta łącznie wydatki inkrementalne oszacowano na [REDACTED]

Z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) łącznie wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie [REDACTED].

Przedstawione powyżej wyniki odnoszą się do scenariusza najbardziej prawdopodobnego w przypadku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją Neupro.

Analiza wrażliwości

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla każdego parametru rozważono dwa warianty: minimalny i maksymalny. W poniższej tabeli przedstawiono założenia oraz charakterystykę poszczególnych wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości, wyniki zestawiono natomiast w tabelach 47 - 49.

Tabela 46. Charakterystyka wariantów analizy wrażliwości

Parametr	Wariant analizy wrażliwości	Opis wariantu analizy wrażliwości
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

Zaawansowana choroba Parkinsona

Parametr	Wariant analizy wrażliwości	Opis wariantu analizy wrażliwości
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Parametr	Wariant	2013	2014	2015
[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]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, zaprezentowane jako **koszty inkrementalne**, z perspektywy **płatnika publicznego (NFZ)** oszacowano dla poszczególnych wariantów:

[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]

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy pacjenta

Parametr	Wariant	2013	2014	2015
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zaawansowana choroba Parkinsona

Parametr	Wariant	2013	2014	2015
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, zaprezentowane jako **koszty inkrementalne**, z **perspektywy pacjenta** oszacowano dla poszczególnych wariantów:

[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]

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent)

Parametr	Wariant	2013	2014	2015
[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]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, zaprezentowane jako **koszty inkrementalne**, z **perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent)** oszacowano dla poszczególnych wariantów:

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------

Zaawansowana choroba Parkinsona

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Analiza dodatkowa

W ramach analizy dodatkowej rozważono wariant, w którym populację docelową zawężono do populacji pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona i **dysfagią**. W scenariuszu tym przyjęto założenie, że rozpowszechnienie rotygotyny na rynku leków nER DA w scenariuszu prognozowanym wyniesie kolejno [REDACTED] w 2013, 2014 i 2015 roku (co odpowiada udziałom w rynku leków nER DA w krajach, gdzie refundacja rotygotyny ograniczona jest do pacjentów z dysfagią).

Zakładając, że pacjent przyjmuje 1-2 DDD na dobę, prognozowana sprzedaż rotygotyny odpowiada terapii stosowanej u [REDACTED]

Tabela 50. Wyniki dodatkowej (uwzględniającej pacjentów z dysfagią) analizy wpływu na budżet: scenariusz aktualny

Kategoria kosztów	2012	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)				
[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]
Perspektywa pacjenta				
[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]
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)				

Zaawansowana choroba Parkinsona

[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]

Łączne wydatki na wszystkie leki na chorobę Parkinsona z perspektywy NFZ w scenariuszu aktualnym, wariantie dla pacjentów z dysfagią oszacowano na poziomie [REDACTED]

Wydatki z perspektywy pacjenta kształtują się następująco: wszystkie leki na chorobę Parkinsona – [REDACTED]

Wydatki z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) wyniosą dla wszystkich leków na chorobę Parkinsona [REDACTED]

Tabela 51. Wyniki dodatkowej (uwzględniającej pacjentów z dysfagią) analizy wpływu na budżet: scenariusz prognozowany

Kategoria kosztów	2012	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)				
[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]
Perspektywa pacjenta				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zaawansowana choroba Parkinsona

██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)				
██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████

Łączne wydatki na wszystkie leki na chorobę Parkinsona z **perspektywy NFZ w scenariuszu prognozowanym, wariacie dla pacjentów z dysfagią** oszacowano na ██████████

Wydatki z **perspektywy pacjenta** kształtują się następująco: wszystkie leki na chorobę Parkinsona – ██████████

Wydatki z **perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent)** wyniosą dla wszystkich leków na chorobę Parkinsona ██████████

Koszty inkrementalne w scenariuszu prognozowanym, **wariacie dla pacjentów z dysfagią**, analizy wpływu na budżet przedstawia tabela poniżej.

Tabela 52. Wyniki dodatkowej (uwzględniającej pacjentów z dysfagią) analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)			
██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████

Zaawansowana choroba Parkinsona

[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]
Perspektywa pacjenta			
[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]
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)			
[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]

Zaawansowana choroba Parkinsona

Otrzymane w wyniku analizy dodatkowej – dla pacjentów z dysfagią – wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją rotygotyny odnoszą się jedynie [REDACTED]. Wynika to z założeń przyjętych przez twórców analizy (patrz „Kluczowe założenia”).

Z perspektywy NFZ łącznie wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie [REDACTED]

Z perspektywy pacjenta łącznie wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie [REDACTED]

Z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) łącznie wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie [REDACTED]

Przedstawione powyżej wyniki odnoszą się do scenariusza dla pacjentów z dysfagią w przypadku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją Neupro.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wykorzystując dostarczony przez wnioskodawcę arkusz kalkulacyjny analitycy AOTM przeprowadzili wielokierunkową analizę wrażliwości. Wartości poszczególnych zmiennych przedstawiają się następująco:

- wariant minimalny:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- wariant maksymalny:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Poniższe tabele przedstawiają wyniki dla wariantu minimalnego, przy założeniach opisanych powyżej.

Tabela 53. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – scenariusz aktualny, wariant minimalny

Kategoria kosztów	2012	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)				
[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]

Zaawansowana choroba Parkinsona

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa pacjenta				
[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]
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)				
[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]

Łączne wydatki na wszystkie leki na chorobę Parkinsona z perspektywy NFZ w scenariuszu aktualnym, wariantcie minimalnym oszacowano na poziomie [redacted]

Wydatki z perspektywy pacjenta kształtują się następująco: wszystkie leki na chorobę Parkinsona – [redacted]

Wydatki z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) wyniosą dla wszystkich leków na chorobę Parkinsona [redacted]

Tabela 54. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – scenariusz prognozowany, wariant minimalny

Kategoria kosztów	2012	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)				
[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]
Perspektywa pacjenta				
[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]
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)				
[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]

Zaawansowana choroba Parkinsona

Łączne wydatki na wszystkie leki na chorobę Parkinsona z perspektywy NFZ w scenariuszu prognozowanym, wariantie minimalnym oszacowano na poziomie [redacted]

Wydatki z perspektywy pacjenta kształtują się następująco: wszystkie leki na chorobę Parkinsona [redacted]

Wydatki z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) wyniosą dla wszystkich leków na chorobę Parkinsona [redacted]

Koszty inkrementalne wielokierunkowej analizy wrażliwości w wariantie minimalnym analizy wpływu na budżet przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, wariant minimalny – koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)			
[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]
Perspektywa pacjenta			
[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]
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)			

Zaawansowana choroba Parkinsona

[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]

Otrzymane w wyniku wielokierunkowej analizy wrażliwości, dla wariantu minimalnego, wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją rotygotyny odnoszą się jedynie [REDACTED]. Wynika to z założeń przyjętych przez twórców analizy (patrz „Kluczowe założenia”).

Z perspektywy NFZ łącznie wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie [REDACTED]

Z perspektywy pacjenta łącznie oszczędności inkrementalne oszacowano na poziomie [REDACTED]

Z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) łącznie wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie [REDACTED]

Przedstawione powyżej wyniki odnoszą się do wariantu minimalnego w przypadku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją Neupro.

Poniższe tabele przedstawiają wyniki dla wariantu maksymalnego, przy założeniach opisanych powyżej.

Tabela 56. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – scenariusz aktualny, wariant maksymalny

Kategoria kosztów	2012	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)				
[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]

Zaawansowana choroba Parkinsona

Perspektywa pacjenta				
[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]
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)				
[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]

Łączne wydatki na wszystkie leki na chorobę Parkinsona z **perspektywy NFZ w scenariuszu aktualnym, wariacie maksymalnym** oszacowano na poziomie [REDACTED]

Wydatki z **perspektywy pacjenta** kształtują się następująco: wszystkie leki na chorobę Parkinsona – [REDACTED]

Wydatki z **perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent)** wyniosą dla wszystkich leków na chorobę Parkinsona [REDACTED]

Tabela 57. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – scenariusz prognozowany, wariant maksymalny

Kategoria kosztów	2012	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zaawansowana choroba Parkinsona

[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]
Perspektywa pacjenta				
[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]
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)				
[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]

Łączne wydatki na wszystkie leki na chorobę Parkinsona z **perspektywy NFZ w scenariuszu prognozowanym, wariacie maksymalnym** oszacowano na [REDACTED]

Wydatki z **perspektywy pacjenta** kształtują się następująco: wszystkie leki na chorobę Parkinsona [REDACTED]

Zaawansowana choroba Parkinsona

Wydatki z **perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent)** wyniosą dla wszystkich leków na chorobę Parkinsona

Koszty inkrementalne wielokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie maksymalnym analizy wpływu na budżet przedstawia tabela poniżej.

Tabela 58. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, wariant maksymalny – koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)			
[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]
Perspektywa pacjenta			
[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]
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zaawansowana choroba Parkinsona

Otrzymane w wyniku **wielokierunkowej analizy wrażliwości, dla wariantu maksymalnego wydatki inkrementalne** związane z objęciem refundacją rotygotyny odnoszą się jedynie Wynika to z założeń przyjętych przez twórców analizy (patrz „Kluczowe założenia”).

Z perspektywy NFZ łącznie wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie

Z perspektywy pacjenta łącznie wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie

Z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) łącznie wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie

Przedstawione powyżej wyniki odnoszą się do wariantu maksymalnego w przypadku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją Neupro.

Obliczenia uwzględniające rzeczywiste dawki rotygotyny oraz ropinirolu.

W analizie dostarczonej przez wnioskodawcę uwzględniono dawki leków na poziomie 1 DDD (DDD dla ropinirolu wynosi 6 mg, dla rotygotyny również 6 mg), jednak z wyników badań klinicznych wynika, że pacjenci stosują wyższe dawki leków, na poziomie 2-3 DDD (11). Wyniki przedstawione poniżej uwzględniają wartości DDD przyjmowane przez pacjentów zgodnie z danymi pochodzącymi z badań klinicznych. Wartość dla ropinirolu obliczono na podstawie średniej ważonej z danych sprzedażowych ropinirolu z okresu 01.2011 do 02.2012 – . Pozostałe parametry analizy są takie same jak w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym –

Tabela 59. Wyniki analizy uwzględniającej rzeczywiste dawki rotygotyny i ropinirolu – scenariusz aktualny

Kategoria kosztów	2012	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)				

Zaawansowana choroba Parkinsona

Perspektywa pacjenta				
[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]
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)				
[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]

Łączne wydatki na wszystkie leki na chorobę Parkinsona z **perspektywy NFZ w scenariuszu aktualnym, wariantie uwzględniającym rzeczywiste dawki ropinirolu i rotygotyny** oszacowano na poziomie [REDACTED]

Wydatki z **perspektywy pacjenta** kształtują się następująco: wszystkie leki na chorobę Parkinsona – [REDACTED]

Wydatki z **perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent)** wyniosą dla wszystkich leków na chorobę Parkinsona [REDACTED]

Tabela 60. Wyniki analizy uwzględniającej rzeczywiste dawki rotygotyny i ropinirolu – scenariusz prognozowany

Kategoria kosztów	2012	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)				
[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]
Perspektywa pacjenta				
[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]
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)				
[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]

Zaawansowana choroba Parkinsona

Łączne wydatki na wszystkie leki na chorobę Parkinsona z perspektywy NFZ w scenariuszu prognozowanym, wariacie uwzględniającym rzeczywiste dawki ropinirolu i rotygotyny oszacowano na poziomie [REDACTED]

Wydatki z perspektywy pacjenta kształtują się następująco: wszystkie leki na chorobę Parkinsona – [REDACTED]

Wydatki z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) wyniosą dla wszystkich leków na chorobę Parkinsona [REDACTED]

Koszty inkrementalne analizy wpływu na budżet uwzględniającej rzeczywiste dawki rotygotyny i ropinirolu przedstawia tabela poniżej.

Tabela 61. Wyniki analizy uwzględniającej rzeczywiste dawki rotygotyny i ropinirolu – koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)			
[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]
Perspektywa pacjenta			
[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]

Zaawansowana choroba Parkinsona

Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)			

Otrzymane w wyniku **analizy uwzględniającej rzeczywiste dawkowanie ropinirolu i rotygotyny wydatki inkrementalne** związane z objęciem refundacją rotygotyny odnoszą się jedynie [REDACTED]. Wynika to z założeń przyjętych przez twórców analizy (patrz „Kluczowe założenia”).

Z **perspektywy NFZ** łącznie wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie [REDACTED]

Z **perspektywy pacjenta** łącznie oszczędności inkrementalne oszacowano na poziomie [REDACTED]

Z **perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent)** łącznie wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie [REDACTED]

Przedstawione powyżej wyniki odnoszą się do wariantu uwzględniającego rzeczywiste dawki ropinirolu i rotygotyny w przypadku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją Neupro.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

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 Neupro [REDACTED]

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 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 [REDACTED]

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

Wyniki analizy podstawowej, wariant najbardziej prawdopodobny – koszty inkrementalne:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Wariant minimalny:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wariant maksymalny:

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązania, które miałyby pozwolić zrównoważyć koszty refundacji leków Neupro dla płatnika publicznego poprzez uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów refundacji wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Tabela 62. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

ŁĄCZNIE	

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

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:

■ [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted] podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Neupro. Trudno jednak rozstrzygnąć o racjonalności i realności proponowanych rozwiązań.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Rekomendacje kliniczne przedstawione zostały w Tab. 6 powyżej.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 63. Rekomendacje refundacyjne

Agencja	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC (Australia) 2008	Neupro w monoterapii lub w połączeniu z lewodopą w leczeniu idiopatycznej ChP od pierwszego do zaawansowanego stadium choroby	<p><u>Zalecenia:</u> Agencja odrzuca wniosek firmy zarówno w odniesieniu do leczenia wczesnego jak i późnego stadium choroby z zastosowaniem produktu leczniczego Neupro.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Odnośnie zaawansowanego stadium ChP - za zasadne uznane zostało wybranie przez wnioskodawcę kabergoliny (agonista receptora dopaminy), jako komparatora dla rotygotyny. Agencja stwierdziła, że pomimo braku istotnych różnic między rotygotyną a kabergoliną w porównaniach pośrednich, dawka kabergoliny stosowana w badaniach mogła być subterapeutyczna. Badania nad względną biorównoważnością rotygotyny wykazały różnice w zależności od miejsca aplikacji plastra (od <1% dla brzucha vs biodro do 41% dla ramienia vs talia), dlatego efektywna dawka rotygotyny może różnić się w zależności od dnia i miejsca aplikacji plastra.</p>

Zaawansowana choroba Parkinsona

		<p>W odniesieniu do bezpieczeństwa, twierdzenie wnioskodawcy o lepszym profilu bezpieczeństwa rotygotyny vs kabergolina w opinii PBAC nie znalazły całkowitego uzasadnienia w przedstawionej dokumentacji.</p> <p>Równoważne dzienne dawki obu leków w analizie minimalizacji kosztów zostały uznane za prawdopodobnie zaniżone na korzyść rotygotyny. Monitorowanie kosztów kabergoliny zostały również uznane za przeszacowane. Ponadto w opinii Agencji, analizy wnioskodawcy powinny wziąć również pod uwagę prawdopodobna liczbę pacjentów, którzy obecnie nie przyjmują agonistów dopaminy, a którzy mogą kwalifikować się do leczenia rotygotyną (PBAC 2008).</p>
HAS (Francja) 2008	<p>Neupro w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych w późnym okresie idiopatycznej choroby Parkinsona 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”).</p>	<p>Zalecenia: Komitet Transparencji rekomenduje włączenie leku do listy refundowanych produktów leczniczych oraz listy produktów zatwierdzonych do stosowania przez szpitale oraz ośrodki publiczne we wskazaniu i dawkowaniu określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Lek powinien być wydawany na receptę, w 65% poziomie refundacji.</p> <p>Uzasadnienie: w odniesieniu do dostępnych danych, nie oczekuje się, aby Neupro wywierało jakiegokolwiek dodatkowy efekt w porównaniu do innych agonistów dopaminy w redukcji chorobowości/śmiertelności związanych z ChP, poprawie jakości życia lub <i>compliance</i>, czego można byłoby się spodziewać w świetle innowacyjnej drogi podania leku. Dlatego nie jest prawdopodobne, aby Neupro zapewniło dodatkową odpowiedź w populacji chorych na ChP i nie oczekuje się, aby stosowanie Neupro miało wpływ na zdrowie publiczne w rozpatrywanym wskazaniu.</p> <p>Jakkolwiek, Neupro jest jedynym dostępnym agonistą dopaminy w postaci plastrów transdermalnych i dlatego dostarcza dodatkową metodę leczenia ChP w późnym okresie.</p> <p>Szacuje się, że docelowa populacja dla Neupro stosowanego w późnym okresie choroby Parkinsona wynosi między 59 000 a 80 000 pacjentów (HAS 2008).</p>
SMC (Szkocja) 2007	<p>Neupro w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych w zaawansowanej idiopatycznej chorobie Parkinsona 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”).</p>	<p>Zalecenie: SMC akceptuje stosowanie Neupro we wnioskowanym wskazaniu w ramach NHS Scotland. Roxygotyna zwiększa odsetek pacjentów osiągających ponad 30% redukcję w czasie tzw. <i>off</i> w porównaniu do placebo, ale wydaje się być mniej efektywna w porównaniu do innych nieergolinowych agonistów dopaminy. Plastry transdermalne roxygotyny oferują alternatywę w leczeniu nieergolinowymi agonistami dopaminy o mniejszym koszcie w postaci leku, który nie musi być przyjmowany doustnie. Stosowanie leku jest ograniczone do pacjentów, u których przekórna droga podania ułatwiłaby leczenie.</p> <p>Uzasadnienie: wnioskodawca dostarczył prosty model kosztów-użyteczności w horyzoncie jednorocznym dla porównania roxygotyny z pramipeksolem. Dodatkowo rozważano ropinirol oraz kabergolinę jako komparatory dla roxygotyny. Opinia eksperta wsparła założenie, że ropinirol wykazuje odsetek odpowiedzi w wartości pomiędzy pramipeksolem a roxygotyną, a kabergolina – równą roxygotynie.</p> <p>Założenia przyjęte w ocenie badań klinicznych nad roxygotyną w porównaniu do pramipeksolu mogą prowadzić do niedoszacowania względnej korzyści pramipeksolu względem roxygotyny.</p> <p>Dla porównania roxygotyny względem placebo ustalono zysk użyteczności na poziomie 0,1 dla pacjentów odpowiadających na leczenie.</p> <p>Wykazano, że pramipeksol był bardziej kosztowo-efektywny niż roxygotyna. Pośrednie porównania z kabergoliną sugerowały, że podczas gdy roxygotyna była droższa, mniejszy odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z roxygotyną sprawił, że roxygotyna była kosztowo-efektywna względem kabergoliny. Pośrednie porównania z ropinirolem sugerują, że podczas gdy roxygotyna jest droższa, jest kosztowo-efektywna. Ostatnie założenie może być wrażliwe na założenia dotyczące faz titracji i podtrzymania w badaniach klinicznych. Różnice w rocznych kosztach leczenia wynosiły od 400£ do 800£, a różnice w zysku QALY były małe.</p> <p>Wnioskodawca oszacował koszty leczenia w wysokości 1,4 mln£ do 1,5 mln£ w 5 roku w oparciu o obecne rozpowszechnienie choroby u 1400 pacjentów oraz roczną zapadalność na poziomie 250 osób, a także udział w rynku na poziomie 20%, co przekłada się na około 134 pacjentów otrzymujących roxygotynę w roku 1 i wzrost do 556 osób do roku 5 (SMC 2007).</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 64. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Neupro w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Kanada	CADTH, 2008	√			Rotygotyna transdermalna ma udowodnioną skuteczność w ograniczaniu objawów wczesnej choroby Parkinsona oraz w redukcji fazy <i>off</i> w zaawansowanej PD. Transdermalna forma leku ma potencjał by zapewnić lepszy <i>compliance</i> i jest atrakcyjna dla osób z dysfagią. Najczęstsze skutki uboczne stosowania leku to reakcje skórne, nudności, senność, zawroty i bóle głowy, wymioty oraz bezsenność.
	Szkocja	SIGN, 2010	√			Agoniści receptorów dopaminy, w tym rotygotyna, mogą być stosowani celem opanowania powikłań motorycznych w późnej chorobie Parkinsona. Pochodne nieergolinowe są preferowane względem ergolinowych.
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC, 2008			√	-
	Francja	HAS, 2008	√			W odniesieniu do dostępnych danych, nie oczekuje się, aby Neupro wywierało jakikolwiek dodatkowy efekt w porównaniu do innych agonistów dopaminy, czego można byłoby się spodziewać w świetle innowacyjnej drogi podania leku. Jakkolwiek, Neupro jest jedynym dostępnym agonistą dopaminy w postaci plastrów transdermalnych i dlatego dostarcza dodatkową metodę leczenia ChP w późnych okresie.
	Szkocja	SMC, 2007		√		Stosowanie leku jest ograniczone do pacjentów, u których przeskórna droga podania ułatwiłaby leczenie

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi przez wnioskodawcę we wnioskach refundacyjnych, Neupro refundowane jest w

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

11. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 65. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Neupro w zaawansowanej chorobie Parkinsona

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
E	Wg Evidence-Based Medicine Review Update (MDS-2011) (...) rotygotyna jest uznana jako „efficiacious” jako monoterapia, terapia dodana oraz leczenie powikłań ruchowych w chorobie Parkinsona.	-	Tak, w grupie chorych, którzy <u>nie mogą</u> przełykać leków z grupy <u>agonistów dopaminy doustne</u> .
E	Rotygotyna jest jedyną dostępną w Polsce postacią transdermalną leku przeciwparkinsonowskiego. Ominiecie przewodu pokarmowego w sposób istotny poprawia możliwość utrzymania stałej stymulacji układu dopaminergicznego. Ze względu na wysoki koszt leku konieczna jest natomiast odpowiednia kwalifikacja chorych do tego typu leczenia.	Lek powinien być finansowany ze środków publicznych.	Uważam, że lek powinien być finansowany.
E	Nie-ergotaminowi agoniści dopaminergiczni stanowią (obok lewodopy) podstawę monoterapii we wczesnym okresie i politerapii (w stadium zaawansowanym) choroby Parkinsona. Rotygotyna jest agonistą dopaminergicznym o dobrze udokumentowanej skuteczności: 1. <i>Wypowiedź eksperta dotyczy wczesnej choroby Parkinsona (przyp. aut)</i> 2. Stosowana jako lek dodany u pacjentów poddanych wcześniej monoterapii z zastosowaniem lewodopy pozwala na skuteczną kontrolę objawów ruchowych. 3. Dotychczasowe badania nie dostarczają wystarczających dowodów, że rotygotyna opóźnia wystąpienie komplikacji ruchowych (dyskinez i fluktuacji). Dołączony do lewodopy w zaawansowanej postaci choroby skutecznie redukuje nasilenie podstawowych objawów ruchowych choroby oraz fluktuacji ruchowych (brak wystarczających dowodów w odniesieniu do dyskinez).	-	<i>Wypowiedź eksperta dotyczy wczesnej choroby Parkinsona (przyp. aut).</i> U pacjentów leczonych wcześniej lewodopą, dołączenie rotygotyny również prowadzi do obniżenia wyników UPDRS III, ponadto wykazano poprawę motoryczną w godzinach wczesnorannych i poprawę parametrów snu (PDSS-2). <i>Wypowiedź eksperta dotyczy wczesnej choroby Parkinsona (przyp. aut).</i> Natomiast stosowana u pacjentów z komplikacjami ruchowymi skutecznie zmniejsza nasilenie fluktuacji ruchowych, nie wpływając w istotny sposób na dyskinezy. W tym przypadku efektywność rotygotyny jest podobna do doustnych agonistów nieergotaminowych. Jest więc uzasadnione ograniczenie finansowania ze środków publicznych terapii rotygotyną do grupy chorych z fluktuacjami ruchowymi. Dotyczy to grupy pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą Parkinsona, w starszym wieku, z częstszymi schorzeniami współistniejącymi i większą liczbą leków przyjmowanych z innego powodu niż choroba Parkinsona.

Podsumowując, eksperci są zgodni co do wskazywania, że Neupro powinno być finansowane ze środków publicznych, przy czym 2 z 3 podkreśla, że rotygotynę należy przeznaczyć dla osób, u których nie jest preferowana doustna droga podania leków.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Neupro (rotygotyna), plastry (system transdermalny) 4mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587636
- Neupro (rotygotyna), plastry (system transdermalny) 4mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587643
- Neupro (rotygotyna), plastry (system transdermalny) 6mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587667
- Neupro (rotygotyna), plastry (system transdermalny) 6mg/24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587674
- Neupro (rotygotyna), plastry (system transdermalny) 8mg/24 h, 7 plastrów, EAN: 5909990587711
- Neupro (rotygotyna), plastry (system transdermalny) 8mg.24 h, 28 plastrów, EAN: 5909990587728

we wskazaniu: lek stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy zostały przekazane do AOTM dnia 25.05.2012 r. w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jako uzasadnienie wniosku przekazano komplet analiz farmakoeconomicznych.

Wnioskowany produkt leczniczy jest po raz kolejny przedmiotem oceny AOTM. W marcu 2009 roku Rada Konsultacyjna rekomendowała **niefinansowanie** ze środków publicznych Neupro w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.

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, 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 choroby Parkinsona, występują dodatkowo fluktuacje ruchowe i dyskinezy.

Technologie alternatywne

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

Na komparatory dla rotygotyny wybrane zostały przez wnioskodawcę refundowane leki z grupy agonistów receptorów dopaminy oraz dodatkowo nier refundowany pramipeksol, ze względu na dostępność porównania bezpośredniego z rotygotyną.

Co do zasady przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie doboru komparatorów dla rotygotyny we wnioskowanym wskazaniu jest prawidłowe.

Skuteczność

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 [redacted],
- 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 rotygotyny 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 obowiązywało uczestników do przyjmowania określonej dawki leku, co nie zdarza się w praktyce klinicznej.

Przewagę nad placebo wykazały również ropinirol i pramipeksol (uzyskując wyniki numerycznie lepsze niż rotygotyna, 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) 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 w dawkach indywidualnie dostosowywanych były zgodne z wynikami łącznymi.

Bezpieczeństwo stosowania

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).

Analiza ekonomiczna

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 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 rotygotyna stworzy odrębną grupę limitową, a limit w grupie wyznaczać będzie opakowanie o najniższej cenie hurtowej za DDD. Ponadto, będzie zakwalifikowana do [REDACTED].

W opinii analityków AOTM, 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, co może być istotne dla starszego pacjenta przyjmującego zazwyczaj dużo leków równocześnie. Ponadto, wg analityków AOTM, nie było zasadne pomijanie przez wnioskodawcę seligiliny jako komparatora dla rotygotyny.

Wyniki porównania ROT vs ROP:

a) ROP ER:

[REDACTED]

[REDACTED]

b) ROP IR:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 Neupro [REDACTED]

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 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 [REDACTED]

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

Wyniki analizy podstawowej, wariant najbardziej prawdopodobny – koszty inkrementalne:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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

Wariant minimalny:

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Wariant maksymalny:

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne dla Neupro. W 2008 roku australijski PBAC wydał rekomendację negatywną zarówno w odniesieniu do leczenia wczesnego, jak i późnego stadium choroby z zastosowaniem tego produktu leczniczego. W 2008 roku 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 ChP w późnych okresie. Podobnie, w 2007 roku szkocki SMC wydał rekomendację pozytywną, przy czym zaznaczył, że stosowanie leku jest ograniczone do pacjentów, u których przezskórna droga podania ułatwiłaby leczenie.

13. Źródła

Piśmiennictwo:

ChPL Neupro http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000626/WC500026397.pdf

Problem zdrowotny

- Szczeklik 2010 Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. 2010.
- Szczeklik 2011 Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. 2011.
- Bogucki 2010 Bogucki A, Sławek J. Ciągła stymulacja dopaminergiczna – doświadczenia kliniczne. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(4):385–395.
- Sławek 2008 Sławek J. Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008; 4(3):119–124.
- LML 2006 de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*. 2006; 5(6):525–535.
- GUS 2004 Stan zdrowia ludności polski w 2004 r. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2006. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_stan_zdrowia_2004.pdf
- Migliore 2009 Migliore L, Coppedè F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutation Research*. 2009; 674(1-2):73–84
- Fargel 2007 Fargel M, Grobe B, Oesterle E, et al. Treatment of Parkinson's disease: a survey of patients and neurologists. *Clinical Drug Investigation*. 2007; 27(3):207–218
- Walker 2010a Walker RW, Dunn JR, Gray WK. Self-Reported Dysphagia and Its Correlates Within a Prevalent Population of People with Parkinson's Disease. *Dysphagia*. 2010;
- Miller 2008 Miller N, Allcock L, Hildreth AJ, et al. Swallowing problems in Parkinson disease: frequency and clinical correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008; 80(9):1047–1049.
- Sung 2010 Sung HY, Kim J-S, Lee K-S, et al. The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2010; 25(14):2361–2368.
- Lo 2009 Lo RY, Tanner CM, Albers KB, et al. Clinical features in early Parkinson disease and survival. *Archives of Neurology*. 2009; 66(11):1353–1358.
- Walker 2010b Walker RW, Hand A, Jones C, et al. The prevalence of Parkinson's disease in a rural area of North-East England. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2010; 16(9):572–575.
- Volonte 2002 Volonté MA, Porta M, Comi G. Clinical assessment of dysphagia in early phases of Parkinson's disease. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2002; 23 Suppl 2:S121–122.

Rekomendacje kliniczne

- CADTH,2004 http://www.cadth.ca/media/pdf/E0056_Rotigotine-Patch-Parkinsons-Disease_cetap_e.pdf
- EFNS i MDS-ES, 2010 Gilhus N, Barnes M, Brainin M. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. Late (complicated) Parkinson's disease. *European Handbook of Neurological Management*. Tom 1. 2010.
- NICE, 2006 <http://guidance.nice.org.uk/CG35/NICEGuidance/pdf/English>
- Prescrire, 2012 <http://www.prescrire.org/fr>
- SIGN, 2010 <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/113/index.html>

Rekomendacje finansowe

- PBAC 2008 [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/3720CC02425130E3CA25747300223900/\\$File/pbac-psd-rotigotine-mar08.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/3720CC02425130E3CA25747300223900/$File/pbac-psd-rotigotine-mar08.pdf)
- HAS 2008 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/neupro_ct_5382.pdf
- SMC 2007 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/rotigotine_24_hour_transdermal_patch_Neupro_FINAL_July_2007_Amended_230707_for_website.pdf

Analiza kliniczna**Opracowania wtórne**

- Stowe 2010 Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online). 2010; (7):CD007166
- Stowe 2011 Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2011
- Talati 2009 Talati R, Baker WL, Patel AA, et al. Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2009; 63(4):613–623
- EPAR http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000626/WC500026397.pdf

Rotygotyna vs placebo

- LeWitt 2007 LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology*. 2007; 68(16):1262–1267
- Poewe 2007 Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2007; 6(6):513–520
- Trenwalder 2011 Trenwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(1):90–99

Porównania pośrednie**Ropinirol vs placebo**

- Barone 2007 Barone P, Lamb J, Ellis A, et al. Sumanitrol versus placebo or ropinirole for the adjunctive treatment of patients with advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2007; 22(4):483–489
- Lieberman 1998 Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology*. 1998; 51(4):1057–1062
- Mizuno 2007 Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2007; 22(13):1860–1865
- Pahwa 2007 Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 68(14):1108–1115
- Rascol 1996 Rascol O, Lees AJ, Senard JM, et al. A placebo-controlled study of ropinirole, a new D2 agonist, in the treatment of motor fluctuations of L-DOPA-treated parkinsonian patients. *Advances in Neurology*. 1996; 69:531–534
- Rascol O, Lees AJ, Senard JM, et al. Ropinirole in the treatment of levodopa-induced motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*. 1996; 19(3):234–245

Pramipeksol vs placebo

- Guttman 1997 Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology*. 1997; 49(4):1060–1065.
- Lieberman 1997 Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology*. 1997; 49(1):162–168
- Möller 2005 Möller JC, Oertel WH, Köster J, et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2005; 20(5):602–610
- Pinter 1999 Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1999; 66(4):436–441

Zaawansowana choroba Parkinsona

Wong 2003 Wong KS, Lu C-S, Shan D-E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2003; 216(1):81–87

Dodatkowo

Mizuno 2011 Mizuno, Y.K. (2011): A randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and ropinirole-controlled trial of rotigotine in patients with advanced Parkinson's disease in Japan. *Movement Disorders*, Conference: May

Schapira 2011 Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, Salin L, Juhel N, Poewe W; Pramipexole ER Studies Group. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2011 Aug 23;77(8):767-74. Epub 2011 Aug 10.

Bezpieczeństwo rotygotyny

Borojerdi 2010 Borojerdi B, Wolff H-M, Braun M, et al. Rotigotine transdermal patch for the treatment of Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Drugs of Today* (Barcelona, Spain: 1998). 2010; 46(7):483–505

Hauser 2007 Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2007; 22(16):2409–2417

Hutton 2001 Hutton JT, Metman LV, Chase TN, et al. Transdermal dopaminergic D(2) receptor agonist therapy in Parkinson's disease with N-0923 TDS: a double-blind, placebo-controlled study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2001; 16(3):459–463

LeWitt 2010 LeWitt PA, Borojerdi B, Poewe W. Long-Term Treatment of Advanced Parkinson's Disease with Rotigotine. Long-Term Treatment of Advanced Parkinson's Disease with Rotigotine. The 62nd American Academy of Neurology annual meeting, Toronto, Canada; kwiecień 2010; Toronto, Canada

Metman 2001 Metman LV, Gillespie M, Farmer C, et al. Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*. 2001; 24(3):163–169.

Möller 2005 Möller JC, Oertel WH, Köster J, et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2005; 20(5):602–610

Pham 2008 Pham DQ, Nogid A. Rotigotine transdermal system for the treatment of Parkinson's disease. *Clinical Therapeutics*. 2008; 30(5):813–824

Trenkwalder 2012 Trenkwalder, C.K. (2012): Rotigotine transdermal system for the management of motor function and sleep disturbances in Parkinson's disease: Results from a 1-year, open-label extension of the RECOVER study. *Basal Ganglia*, 2:79-85

Analiza ekonomiczna

Watts 2010 Watts RL, Borojerdi B, Jankovic J. Open-label extension trial assessing the effects of long-term treatment with rotigotine in subjects with early-stage, idiopathic Parkinson's disease: Results from up to 7 years. 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders in Buenos Aires, Argentina, czerwiec 2010.

Poewe 2007 Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2007; 6(6):513–520.

Bunt 2002 Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*. 2002; 109(4):489–502.

Schrag 1998 Schrag AE, Brooks DJ, Brunt E, et al. The safety of ropinirole, a selective nonergoline dopamine agonist, in patients with Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*. 1998; 21(3):169–175.

Stocchi 2011 Stocchi F, Giorgi L, Hunter B, et al. PREPARED: Comparison of prolonged and immediate release ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(7):1259–1265.

Hersh 2010 Hersh BP, Earl NL, Hauser RA, et al. Early treatment benefits of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2010; 25(7):927–931

Zaawansowana choroba Parkinsona

Analiza wpływu na budżet

Schrag 2000 Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain: A Journal of Neurology*. 2000; 123 (Pt 11):2297–2305.

Tarrants 2010 Tarrants ML, Denarié MF, Castelli-Haley J, et al. Drug therapies for Parkinson's disease: A database analysis of patient compliance and persistence. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2010; 8(4):374–383.

14. Załączniki

Załącznik 1.

Załącznik 2.

Załącznik 3.

Załącznik 4.

Załącznik 5.

15. Aneks

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 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.

Wariant A

Kategoria	ROT	PPX	Różnica
Perspektywa NFZ + pacjent			
Koszt leku			
Koszt lewodopy			
Łączny koszt			

Wariant B

Kategoria	ROT	PPX	Różnica
Perspektywa NFZ + pacjent			
Koszt leku			
Koszt lewodopy			
Łączny koszt			