Hitoff® (pramipeksol, tabletki) stosowany w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „*on-off*")

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

[redacted]

Kraków, wrzesień 2015

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO 4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU 6
STRESZCZENIE 7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) 10
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM 11
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA 11
2.2. SKALA OCENY OBJAWÓW IDIOPATYCZNEJ CHOROBY PARKINSONA 13
2.3. ROKOWANIE W IDIOPATYCZNEJ CHOROBIE PARKINSONA 15
2.4. EPIDEMIOLOGIA 15
2.5. CEL I SPOSOBY LECZENIA IDIOPATYCZNEJ CHOROBY PARKINSONA 16
2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*) 18
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA 22
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU 22
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU) 22
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) 25
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU IDIOPATYCZNEJ CHOROBY PARKINSONA 26
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH 26
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH 27
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE 31
7.1. WNIOSKOWANY SPOSÓB FINANSOWANIA OCENIANEJ TECHNOLOGII 31
7.2. KALKULACJA CEN I WYSOKOŚCI LIMITU FINANSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO HITOFF® 32
7.3. SPOSÓB FINANSOWANIA I KOSZT STOSOWANIA OPCJONALNYCH TECHNOLOGII LEKOWYCH 35
7.4. RYNEK SPRZEDAŻY TECHNOLOGII OPCJONALNYCH 36
8. BIBLIOGRAFIA 37
9. SPIS TABEL 40

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AAN	ang. *American Academy of Neurology*; amerykańska academia neurologii
ADL	ang. *Activities of Daily Living*; Skala czynności codziennych Katza
AHRQ	ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*; Agencja do spraw Badań Jakości Opieki Zdrowotnej
AHS	ang. *Alberta Health Services*; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. *All Wales Medicines Strategy Group*; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMT	ang. *Catechol-O-methyltransferase*; Katecholo-O-metylotransferaza
DBS	ang. *deep brain stimulation*; Stymulacja struktur głębokich mózgu
EBM	ang. *evidence based medicine*; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EFNS	ang. *European Federation of Neurological Societies*; Europejskiej Federacji TowarzystwNeurologicznych
HAS	fr. *Haute Autorité de Santé*; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. *Health Technology Assessment*; Ocena Technologii Medycznych
H&Y	skala Hoehn i Yahra
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
IQWIG	niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
KCE	ang. *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre*; Belgijskie Centrum Wiedzy ds. Opieki Zdrowotnej
MAO-B	ang. *Monoamine oxidase B*; Monoaminooksydaza typu B
MDS-ES	ang. *The International Parkinson and Movement Disorder Society's European Section*; Międzynarodowe Towarzystwo Parkinsona i Chorób Ruchu – sekcja europejska
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence*; Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	ang. *National Health and Medical Research Council*; Narodowej Rady Zdrowia i Badań Medycznych
NIHR	ang. *National Institute for Health and Research*; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
PA	ang. *Parkinson Alliance;* Sojusz Osób z Chorobą Parkinsona
PAN	ang. *Parkinson's Action Network*; Sieć do spraw Walki z Chorobą Parkinsona
PBAC	ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; *Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych*

Hitoff® (pramipeksol, tabletki) stosowany w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-*off*").

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
PD	ang. *Parkinson's disease*; Choroba Parkinsona
PDF	ang. Parkinson's Disease Foundation; Fundacja Osób z Chorobą Parkinsona
PDQ 39	ang. *Parkinson's Disease Questionnaire 39*; Standaryzowany międzynarodowy kwestionariusz choroby Parkinsona
PET	ang. *positron emission tomography*; Pozytronowa tomografia emisyjna
PICO	ang. *population, intervention, comparison, outcome*; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PSC	ang. *Parkinson Society Canada*; Kanadyjskie stowarzyszenie osób cierpiących na chorobę Parkinsona
SBU	ang. *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SEDLS	ang. *Schwab and England Activities of Daily Living Scale*; Skala Oceny Aktywności Życia Codziennego Według Schwaba i Englanda
SIGN	ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Formułowania Wytycznych
SMC	ang. *Scottish Medicines Consortium*; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
SPECT	ang. *single-photon emission computer tomography*; Emisyjna tomografia pojedynczego fotonu
STN DBS	ang. *subthalamic nucleus deep brain stimulation*; Obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
UKPDSBB	ang. *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*; Bank Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona
UPDRS	ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scales*; Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona
WHO	ang. *World Health Organization*; Światowa Organizacja Zdrowia
WLR	Wykaz leków refundowanych

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do pramipeksolu (produkt leczniczy Hitoff®, tabletki) stosowanego w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „*on-off*") [6].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol, tabletki) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome;* populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona, u których zastosowano pramipeksol (produkt leczniczy Hitoff®, tabletki) w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off") [6].

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie pramipeksolu (produkt leczniczy Hitoff®, tabletki),

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które stanowią: ropinirol i pirybedyl.

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (zmiana wyniku w skali UPDRS (Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona, ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scales*), wynik w skali Hoeh i Yahr (w stanie „*on*" i w stanie „*off*"), wynik w skali Schwab i England (w stanie „*on*" i w stanie „*off*"), częstość występowania przełączenia na stan „*on*", czas trwania stanów „*on*", częstość występowania opóźnienia przełączenia na stan „*on*", czas trwania opóźnienia przełączenia na stan „*on*", częstość występowania stanów „*off*", czas trwania stanów „*off*", zmiana czasu trwania stanów „*off*", nasilenie stanów „*off*", zmiana częstości występowania stanów „*off*", częstość występowania dyskinez, czas trwania dyskinez, nasilenie dyskinez, jakość odpowiedzi na leczenie, sprawność ruchowa oceniana przez chorego jako czas do odpowiedzi na leczenie, dawka lewodopy, redukcja dawki lewodopy, nasilenie upośledzenia funkcji poznawczych) oraz profilu bezpieczeństwa (poszczególne działania niepożądane – ogółem, ciężkie, poważne; działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, utrata z badań z powodu braku skuteczności leczenia, zgon z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*; PD), zwana również drżączką porażną, jest przewlekłą, powoli postępującą chorobą układu nerwowego, należącą do chorób układu pozapiramidowego. U chorych dochodzi do zaniku komórek dopaminergicznych istoty czarnej, co z kolei prowadzi do niedoboru dopaminy w prążkowiu [7], [8]. W początkowym okresie choroby występują objawy ruchowe, natomiast w okresie późnym, wraz z rozszerzaniem się procesu neurodegeneracji na inne struktury mózgowia (poza układ nigrostriatalny), w tym na korę mózgową i układ autonomiczny, dochodzi dodatkowo do wystąpienia uciążliwych objawów pozaruchowych [9]. Cztery główne symptomy choroby Parkinsona należące do objawów ruchowych to: drżenie występujące w spoczynku, spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, zaburzenia stabilności postawy [7].

Najczęściej stosowane kryteria rozpoznania idiopatycznej choroby Parkinsona, opracowane przez Bank Mózgu

Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona (ang. *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*; UKPDSBB) przewidują proces diagnostyczny składający się z 3 etapów: 1 – ogólne rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego, 2 – wykluczenie stanów i objawów przemawiających przeciwko rozpoznaniu idiopatycznej choroby Parkinsona, 3 – wykazanie obecności objawów charakterystycznych dla choroby Parkinsona [7]. W ramach diagnozy możliwe jest uwidocznienie zmniejszonej zdolności gromadzenia dopaminy w mózgu dzięki wykonaniu badań obrazowych – pozytronowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography*; PET) i emisyjnej tomografii pojedynczego fotonu (ang. *single-photon emission computer tomography*; SPECT). Jednakże, ze względu na bardzo wysoki koszt, badania te są dostępne wyłącznie do celów naukowych [10]. Etiologia choroby Parkinsona nie została dotychczas poznana, przypuszcza się, że dużą rolę odgrywa współdziałanie czynników genetycznych i środowiskowych [7].

Leczenie przyczynowe nie jest znane, ale możliwe jest leczenie objawowe choroby Parkinsona. Do leków stosowanych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona należą; lewodopa, agoniści receptorów dopaminowych, inhibitory O-metylotransferazy katecholowej (ang. *Catechol-O-methyltransferase*; COMT), lei cholinolitycznych, inhibitory monoaminooksydazy typu B (ang. *Monoamine oxidase B*; MAO-B) oraz amantadyna [7]. W zaawansowanej chorobie Prakinsona stosuje się m.in.: leki o przedłużonym okresie działania, leki podawane w sposób ciągły za pomocą pomp, leczenie neurochirurgiczne – obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych (ang. *subthalamic nucleus deep brain stimulation*; STN DBS) [9].

W odniesieniu do sytuacji w Polsce, należy podkreślić, że w opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych, wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznego algorytmu postępowania z pacjentami z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona. Odnalezione wytyczne postępowania terapeutycznego zalecają między innymi: preparaty lewodopy, agonistów dopaminy, amantadynę, inhibitory COMT, inhibitory MAO-B, leki antycholinergiczne. W zaawansowanej chorobie zalecane jest: podawanie podskórnie apomorfiny (iniekcje lub wlewy), stymulacja struktur głębokich mózgu, dojelitowe podanie żelu zawierającego lewodopę z karbidopą [12], [13].

Produkt leczniczy Hitoff® (pramipeksol, tabletki) został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczpospolitej Polskiej dnia 4 sierpnia 2010 roku. Lek należy do grupy farmakoterapeutycznej: agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC. W kontrolowanych badaniach klinicznych, które objęły około 2 100 pacjentów w fazach I – IV Hoehna i Yahra oraz około 900 pacjentów zaawansowanych stadiach choroby, leczonych jednocześnie lewodopą i cierpiących na powikłania ruchowe wykazano, że preparat pramipeksol łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe idiopatycznej choroby Parkinsona [6].

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona zalecają stosowanie w pierwszej linii leczenia takich leków jak: lewodopa, agoniści dopaminy, inhibitory MAO-B, inhibitory COMT, amantadyna oraz leki cholinergiczne [12], [13], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43],[44], [45], [46].

Do chwili obecnej (wrzesień 2015 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych pramipeksolu** (produkt leczniczy Hitoff®, tabletki) stosowanego w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą [3].

Pramipeksol jest rekomendowany przez następujące światowe agencje oceny technologii medycznych: australijskie PBAC [14], [75], [79], francuskie HAS [17], szkockie SMC [19] oraz walijskie AWMSG [20] (wrzesień 2015 rok). Z kolei agencje: kanadyjskie CADTH [15], brytyjskie NICE [16], niemieckie IQWIG [18] oraz szwedzkie SBU [21], irlandzkie NCPE [82], belgijskie KCE [83] oraz holenderskie ZonMw [84] nie oceniały do tej pory (wrzesień 2015 rok) zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Hitoff® stosowanego w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

[redacted]

Hitoff® (pramipeksol, tabletki) stosowany w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-*off*").

[redacted]

[redacted]

W chwili obecnej (wrzesień 2015 roku) substancje czynne wybrane do grona komparatorów dla ocenianej interwencji współfinansowane są ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych, w grupie limitowej [4] 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych.

Najwyższy udział w rynku sprzedaży uwzględnionych substancji ma ropinirol (około 92%) i jest to również nieznacznie tańsza z perspektywy płatnika publicznego substancja spośród uwzględnionych (2,7123 PLN/1 DDD). Z perspektywy pacjenta tańszą substancją jest pirybedyl (1,1640 PLN/1 DDD).

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome;* populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do pramipeksolu (produkt leczniczy Hitoff®, tabletki) stosowanego w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „*on-off*").

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol, tabletki) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Hitoff®, pramipeksol, tabletki) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA (ang. *Health Technology Assessment*), dotyczących pramipeksolu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol, tabletki) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (pramipeksol, produkt leczniczy Hitoff®, tabletki) stanowią pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona, u których pramipeksol będzie stosowany w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „*on-off*") [6].

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Choroba Parkinsona (ChP) (ang. *Parkinson's disease*; PD), zwana również drżączką poraźną, to przewlekła, powoli postępująca choroba zwyrodnieniowa układu nerwowego, spowodowana stopniowym zanikiem komórek nerwowych w niektórych regionach mózgu. Należy ona do chorób układu pozapiramidowego. Bezpośrednią przyczyną wystąpienia typowych dla choroby Parkinsona objawów jest niedobór dopaminy w mózgu – jest to neuroprzekaźnik z grupy katecholamin - substancja służąca komunikacji (przekazywaniu sygnałów) komórkom nerwowym w różnych regionach mózgu, produkowana przez komórki nerwowe w bardzo małym regionie zwanym substancją czarną. Objawy choroby Parkinsona ujawniają się dopiero, gdy zniszczonych jest około 60–80% komórek substancji czarnej [8].

Przyczyna zwyrodnienia prowadzącego do choroby Parkinsona nie jest jednoznacznie ustalona [7]. Przypuszcza się, że w powstawaniu choroby uczestniczą różne czynniki środowiskowe i genetyczne, np.: neurotoksyczne substancje zawarte w środowisku (takie jak pestycydy), niektóre związki chemiczne wytwarzane w organizmie człowieka, a także predyspozycje indywidualne – np. mniejsze możliwości obrony organizmu przed substancjami szkodliwymi. Poza tym zakłada się również genetyczne podłoże choroby, na co wskazują badania epidemiologiczne bliźniąt oraz rodzin, w których na chorobę Parkinsona cierpiało kilka osób. Część badań dowodzi jednak, że częstotliwość zapadania na chorobę Parkinsona u krewnych chorych jest tylko nieznacznie większa niż w populacji ogólnej [8], [10]. Szacuje się, że u 4% chorych chorobę Parkinsona można powiązać z mutacjami pojedynczego genu (postacie jednogenowe dziedziczone w sposób autosomalny dominujący lub recesywny). Ryzyko zachorowania prawdopodobnie zwiększa mutacja genów takich jak: HTRA2, LRRK2, NR4A2, NDUFV2, ADH3, FGF20, MCIR, GBA, MAPT, LINGO1 [7].

W początkowym stadium choroby Parkinsona występują objawy ruchowe, natomiast w okresie późnym dochodzi dodatkowo do wystąpienia uciążliwych objawów pozaruchowych, co jest skutkiem

rozszerzania się procesu neurodegeneracji na inne struktury mózgowia (poza układ nigrostriatalny), w tym na korę mózgową i układ autonomiczny [9]. Do głównych objawów podmiotowych i przedmiotowych zalicza się: upośledzenie pierwotnych automatyzmów ruchomych (hipokinezja, akineza, brak współruchów, pro- i retropulsja – tendencja do upadania do przodu lub do tyłu), wzmożone napięcie mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia psychiczne (depresja, otępienie) oraz inne objawy somatyczne (niewyraźna mowa, zaburzenia połykania, węchu, ból kończyn) [7].

Obecnie można wyróżnić trzy postacie choroby Parkinsona [7]:

- postać akinetyczno-hipertoniczna,
- postać drżenna,
- postać mieszana.

Chorobę Parkinsona można sklasyfikować ze względu na fazę zaawansowania [8]:

1. Faza przedkliniczna, podczas której dochodzi do zmniejszenia liczby neuronów istoty czarnej i obniżenia poziomu dopaminy w prążkowiu - może ona trwać około 3–7 lat.
2. Faza kliniczna, dla której charakterystyczny jest spadek poziomu dopaminy do 20–30% wartości wyjściowej oraz pojawienie się objawów parkinsonowskich:
   a. postać wczesna (niepowikłana) fazy klinicznej, kiedy efekt leczenia jest dobry, zwykle trwa ona kilka lat (tzw. „miesiąc miodowy"),
   b. postać późna (zaawansowana faza choroby) – kiedy działanie leków słabnie i pojawiają się objawy niepożądane związane z długoletnim stosowaniem lewodopy, takie jak fluktuacje ruchowe i dyskinezy.

Leczenie w zaawansowanej fazie choroby jest skomplikowane, a jakość życia pacjentów pogarsza się [8]; w tym okresie występują różne powikłania ruchowe, takie jak nagłe pogorszenia niezwiązane z zastosowanym lekiem – tak zwany zespół przełączenia „*on-off*" [9]. Z czasem u chorych często rozwijają się objawy oporne na leczenie lewodopą [5].

Rozpoznanie choroby Parkinsona odbywa się na podstawie objawów i przebiegu choroby przez lekarza. Do tej pory nie opracowano żadnych testów diagnostycznych, które potwierdzałyby lub wykluczały obecność choroby Parkinsona [23]. Wyjątkowo, w szczególnie trudnych i wątpliwych przypadkach, do diagnozy można wykorzystać dodatkowe metody obrazujące metabolizm dopaminy w jądrach podstawy np. emisyjną tomografię pojedynczego fotonu (ang. *single photon emission computed tomography*; SPECT) lub pozytronową tomografię emisyjną (ang. *positron emission tomography*; PET). Nie są to jednak badania stosowane powszechnie ze względu na ich wysokie koszty [8], [10].

Obecnie jako podstawowe kryteria rozpoznania idiopatycznej choroby Parkinsona stosuje się kryteria opracowane przez Bank Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona (ang. *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*; UKPDSBB) przewidują proces diagnostyczny składający się z 3 etapów: 1 – ogólne rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego, 2 – wykluczenie stanów i objawów przemawiających przeciwko rozpoznaniu idiopatycznej choroby Parkinsona, 3 – wykazanie obecności objawów charakterystycznych dla choroby Parkinsona. Należy jednak podkreślić fakt, że na podstawie objawów klinicznych można jedynie lub prawdopodobnie rozpoznać chorobę Parkinsona. Do pewnego rozpoznania choroby wymagane jest wykazanie charakterystycznych zmian histopatologicznych w pobranych wycinkach mózgu [7].

Do czynników ryzyka wystąpienia choroby Parkinsona zalicza się: wcześniejsze występowanie w rodzinie przypadków osób z chorobą Parkinsona lub drżeniem samoistnym, zaparcia, urazy głowy, zaburzenia nastroju, ekspozycja na pestycydy, życie na terenach wiejskich, stosowanie beta-blokerów. Nie wykazano związku pomiędzy wystąpieniem choroby Parkinsona a spożywaniem herbaty, stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej, statyn, paracetamolu czy aspiryny. Nie wykazano również, aby czynnikami ryzyka mogły być: choroba nowotworowa, wrzody żołądka czy cukrzyca [77].

2.2. SKALA OCENY OBJAWÓW IDIOPATYCZNEJ CHOROBY PARKINSONA

Aby ocenić stopień nasilenia objawów u osób z chorobą Parkinsona, stosuje się najczęściej Ujednoliconą Skalę Oceny Choroby Parkinsona (ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale;* UPDRS) oraz skalę *Hoehn* i *Yahra* (H&Y).

Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona stanowi międzynarodowy „złoty standard" wśród innych klinicznych skal oceny tego schorzenia. W przypadku pacjentów, którzy byli poddani wcześniej leczeniu, składa się z czterech części. Pierwsza dotyczy stanu umysłowego pacjenta (zakres punktacji: 0–16), druga część służy do oceny aktywności codziennej (zakres punktacji: 0–52), trzecia część stanowi obiektywną ocenę motoryczną (zakres punktacji: 0–96), a czwarta część ma na celu ocenę stopnia komplikacji po leczeniu (zakres punktacji: 0–23). Ocena poszczególnych punktów skali jest pięciostopniowa, przy czym 0 oznacza stan prawidłowy, a 4 najbardziej zaawansowane zmiany [24].

W przypadku pacjentów nie poddanych jeszcze leczeniu, skala składa się z 44 sekcji podzielonych na trzy części – brak części dotyczącej stopnia komplikacji po leczeniu. Stan umysłowy pacjenta oceniany jest w czterech sekcjach, aktywność codzienna w trzynastu sekcjach, ocena motoryczna składa się

z dwudziestu siedmiu sekcji. Ocena każdej sekcji jest pięciostopniowa (0–4), 0 punktów charakteryzuje osobę całkowicie zdrową, natomiast 176 punktów oznacza całkowite inwalidztwo [23].

Skala *Hoehn* i *Yahra* (H&Y) jest to skala zaproponowana przez amerykańskich neurologów MM. Hoehn i MD. Yahr, służąca jedynie do wstępnej oceny stopnia zaawansowania choroby Parkinsona. Skala ta ocenia rozległość objawów oraz zaburzenia postawy i chodu. Pacjenci są kwalifikowani do jednego z pięciu stadiów choroby na podstawie dwóch głównych kryteriów: jedno- lub dwustronne objawy oraz obecność oraz stopień nasilenia zaburzeń postawy i chodu [8], [23]:

- 1 stopień: łagodny, objawy parkinsonowskie jednostronne,
- 2 stopień: objawy dotyczą obu stron ciała (zwykle z przewagą jednej z nich), brak zaburzeń równowagi,
- 3 stopień: występują zaburzenia równowagi, choroba łagodna do średnio zaawansowanej,
- 4 stopień: ciężka niepełnosprawność, chory może jednak poruszać się i utrzymywać postawę stojącą bez pomocy innych osób,
- 5 stopień: wymagana jest pomoc innych osób w życiu codziennym pacjenta, chory wymaga wózka inwalidzkiego lub jest całkowicie unieruchomiony w łóżku.

W praktyce klinicznej często podaje się również stopnie pośrednie np. 1,5 czy 2,5 [25].

Skala Oceny Aktywności Życia Codziennego Według Schwaba i Englanda (ang. *Schwab and England Activities of Daily Living Scale*; SEDLS) jest to skala liczbowa oceniająca zdolność pacjenta do samodzielnego wykonywania codziennych czynności życiowych oraz oceniająca szybkość ich wykonywania: 100% - pacjent w pełni samodzielny; 0% - pacjent niesamodzielny, w pełni uzależniony od otoczenia [24].

Standaryzowany międzynarodowy kwestionariusz PDQ 39 (ang. *Parkinson's Disease Questionnaire 39*; PDQ 39) składający się z 39 pytań to narzędzie do oceny stanu zdrowia i jakości życia osób z chorobą Parkinsona. Kwestionariusz składa się z ośmiu kategorii: mobilność, czynności dnia codziennego, samopoczucie emocjonalne, konfrontacja z otoczeniem, wsparcie społeczne, zaburzenia funkcji poznawczych, komunikacja, dyskomfort ciała. Każda kategoria składa się z określonej liczby pytań, a odpowiedzi na pytania są punktowane pięciostopniowo (0–4; 0 – nigdy, 4 – zawsze) [27].

Skala czynności codziennych Katza (ang. *Activities of Daily Living*; ADL) – skala liczbowa oceniająca wpływ choroby Parkinsona na sprawność ruchową podczas wykonywania czynności dnia codziennego. Skala składa się z sześciu pytań dotyczących zdolności pacjenta do kąpania się, ubierania, korzystania z toalety, wstawania z łóżka, przemieszczania się, samodzielnego jedzenia oraz kontrolowania

czynności fizjologicznych. Za każde z pytań może zostać przyznany 1 punkt. Wynik osoby sprawnej: 5–6 punktów; wynik poniżej 2 punktów oznacza znaczną niepełnosprawność [26].

2.3. ROKOWANIE W IDIOPATYCZNEJ CHOROBIE PARKINSONA

U pacjentów z chorobą Parkinsona poddanych leczeniu okres sprawności może być wydłużony o 7–10 lat w porównaniu do osób, u których nie zastosowano żadnej terapii. U 80–90% nieleczonych po 15 latach od rozwinięcia choroby zazwyczaj dochodzi do znacznej niepełnosprawności lub zgonu [7], [8].

Przyczyną zgonów u osób z chorobą Parkinsona nie jest samo schorzenie, a powikłania, które mu towarzyszą, takie jak zapalenia płuc, zakażenia układu moczowego, ogólna zwiększona podatność na zakażenia. Zgony mogą też następować wskutek urazów doznanych podczas upadków chorych [7].

Czynniki, które negatywnie wpływają na rokowanie osób z chorobą Parkinsona, to: zła odpowiedź na leczenie lewodopą, zaawansowany wiek pacjenta w chwili zdiagnozowania choroby, choroby współistniejące oraz spowolnienie ruchowe i sztywność mięśni będące pierwszymi objawami choroby [7].

2.4. EPIDEMIOLOGIA

2.4.1. EPIDEMIOLOGIA CHOROBY PARKINSONA W POLSCE

Chorobę Parkinsona zalicza się do jednej z najczęściej występujących chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego. Pierwsze objawy pojawiają się najczęściej pomiędzy 50. a 60. rokiem życia [10]. Jeżeli objawy choroby są obserwowane przed 40. rokiem życia, mamy do czynienia z parkinsonizmem o wczesnym początku (*young-onset*), natomiast gdy choroba pojawia się u młodzieży, wówczas mówimy o parkisonizmie młodzieńczym [28]. Po 70. roku życia odsetek chorych w populacji wzrasta dziesięciokrotnie [7], [29]. Z powodu wydłużania długości życia przewiduje się, że liczba chorych będzie wzrastała.

Obecnie brak jest badań epidemiologicznych, które oszacowywałyby w sposób dokładny i wiarygodny śmiertelność z powodu choroby Parkinsona. Sytuacja ta spowodowana jest faktem, że chorzy umierają w większości przypadków z powodu powikłań towarzyszących chorobie, a w aktach zgonu rzadko wymienia się choroby przewlekłe, na które cierpiała dana osoba [30]. Przypuszcza się, że w Polsce na chorobę Parkinsona cierpi około 80 000 osób, nie przeprowadzono jednak dokładnych analiz epidemiologicznych [10]. Szacuje się, że roczna liczba nowych zachorowań wynosi 20 przypadków na

100 tysięcy osób. Wśród chorych stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 3:2 [7], [22].

2.4.2. EPIDEMIOLOGIA CHOROBY PARKINSONA NA ŚWIECIE

Na chorobę Parkinsona choruje, w zależności od źródła około 100–180 na 100 tys. osób w populacji światowej [7], [16]. Należy zaznaczyć, że roczna zapadalność waha się między 5 a 24 przypadki na 100 tys. [7]. Choruje na nią około 2% populacji osób w wieku powyżej 65 lat [34]. Zakłada się, że w latach 2010–2030 liczba chorych w wieku 65 lat lub powyżej wzrośnie o 77% [33].

Szacunkowa liczba osób z chorobą Parkinsona na świecie wynosi 6,3 miliona. W Europie chorych jest około 1,2 miliona, przy czym w Niemczech choruje 260 tysięcy osób, we Włoszech - 200 tysięcy, w Hiszpanii - 150 tysięcy, w Wielkiej Brytanii - 120 tysięcy (6–11 na 6 000 osób [16]), a we Francji liczba chorych wynosi 117 tysięcy [31]. W Stanach Zjednoczonych co roku chorobę Parkinsona diagnozuje się u około 60 tysięcy osób, a całkowita szacowana liczba chorych wynosi około 1 milion [32].

Choroba Parkinsona występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet. Według badań epidemiologicznych przyczyniają się do tego różnice w ekspozycji na endo- i egzogenny estrogen [78]. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, że estrogen ma działanie neuroprotekcyjne, zapobiega wywoływanemu przez neurotoksyny zanikaniu neuronów dopaminergicznych [76].

2.5. CEL I SPOSOBY LECZENIA IDIOPATYCZNEJ CHOROBY PARKINSONA

Postępowanie terapeutyczne w chorobie Parkinsona jest złożone z powodu braku znanej przyczyny choroby. W tym przypadku najważniejsza jest leczenie objawowe mające na celu zmniejszenie nasilenia objawów choroby, ograniczenie niekorzystnego działania stosowanej farmakoterapii oraz jak najdłuższe utrzymanie chorego w stanie funkcjonalnej niezależności [7]. Bardzo ważną funkcję w życiu chorych na idiopatyczną chorobę Parkinsona odgrywa także rehabilitacja, dieta i odpowiedni tryb życia [8]. Leczenie objawowe obejmuje zarówno leczenie farmakologiczne, niefarmakologiczne oraz operacyjne [7].

U większości chorych stosuje się leczenie farmakologiczne, które może mieć charakter neuroprotekcyjny lub objawowy. Leczenie neuroprotekcyjne jest ukierunkowane na spowalnianie postępu choroby, natomiast leczenie objawowe ma na celu zmniejszenie nasilenia objawów schorzenia. U chorych, u których podawane leki wywołują poważne objawy uboczne, leczeniem z wyboru pozostają zabiegi z zakresu neurochirurgii czynnościowej polegające na stymulacji struktur głębokich mózgu (ang. *deep brain stimulation*; DBS) [8].

Do najczęściej stosowanych w leczeniu objawowym choroby Parkinsona środków farmakologicznych należą przedstawiciele pięciu grup leków różniących się między sobą mechanizmem działania. Są to: leki zwiększające wytwarzanie dopaminy (lewodopa [z inhibitorem dekarboksylazy dopaminy: lewodopa + karbidopa lub lewodopa + benserazyd]), leki zwiększające jej uwalnianie (amantadyna), leki hamujące metabolizm dopaminy czyli inhibitory monoaminooksydazy (selegilina, rasagilina) oraz inhibitory metylotransferazy katecholowej (entakapon), leki pobudzające receptory dopaminergiczne – agoniści receptorów dopaminergicznych (pergolid, bromokryptyna, pirybedyl, pramipeksol, ropinirol, rotygotyna, apomorfina) oraz leki cholinolityczne (biperyden, pridinol) [35].

Farmakoterapia lewodopą jest stosunkowo łatwa do zastosowania we wczesnym stadium choroby, ale z czasem powoduje wiele komplikacji, co jest związane z jej zmienną farmakokinetyką, zanikaniem neuronów dopaminergicznych oraz zmianami w reaktywności neuronów. Jednym ze skutków tej terapii jest wystąpienie zjawiska „*wearing off*" (wyczerpywanie dawki), które polega na gwałtownym pogorszeniu stanu pacjenta pod koniec odstępu czasowego pomiędzy kolejnymi dawkami leku. Zastosowane w tej sytuacji zwiększenie dawki leku oraz częstości jego podawania skutkuje z kolei wystąpieniem dyskinez (nadmiernych, nieprawidłowych ruchów mimowolnych). Wraz z rozwojem choroby u pacjentów pojawiają się także zjawiska „*on/off phenomenon*", czyli silne fluktuacje pomiędzy stanami wyłączania (kiedy lek nie działa), a stanami włączania (działanie leku), którym towarzyszą dyskinezy [35].

Agoniści dopaminy to leki pobudzające receptory dopaminergiczne. Większość leków z tej grupy wykazuje dłuższe działanie niż lewodopa, są więc przydatne w zwalczaniu fluktuacji ruchowych zależnych od dawki. Co więcej, agoniści receptorów dopaminowych mogą prawdopodobnie mieć działanie neuroprotekcyjne [35].

Warto zaznaczyć, że w terapii choroby Parkinsona bardzo istotny jest dobór leków z określonej grupy terapeutycznej, ponieważ w zależności od mechanizmów działania, leki wykazują różną skuteczność oraz różne działania niepożądane u pacjentów. Ważne jest indywidualne podejście do chorego i wzięcie pod uwagę jego predyspozycji, stopnia zaawansowania choroby, stylu życia.

W zaawansowanej chorobie Parkinsona stosuje się głównie leki o przedłużonym okresie działania (nowe postacie agonistów receptorów dopaminowych: ropinirol, pramipeksol, rotygotyna), leki podawane we wlewach podskórnych (apomorfina) oraz dojelitowych (lewodopa/karbidopa), a także leki podawane w sposób ciągły za pomocą pomp [9].

2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w idiopatycznej chorobie Parkinsona.

Hitoff® (pramipeksol, tabletki) stosowany w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „*on-off*").

Tabela 1. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia choroby Parkinsona (wrzesień 2015 rok).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[12], [13]	Polska	Opinia ankietowanych przez AOTM ekspertów klinicznych	2012	**Dostępne wytyczne dotyczące leczenia choroby Parkinsona rekomendują:** preparaty lewodopy, **agonistów dopaminy**, amantadynę, inhibitory COMT*, inhibitory MAO-B**, leki antycholinergiczne. W przypadku zaawansowanej choroby Parkinsona rekomendowane jest: podskórne podawanie apomorfiny (iniekcje lub wlewy), stymulacja struktur głębokich mózgu, dojelitowy żel zawierający lewodopę/karbidopę (Duodopa) podawany bezpośrednio do dwunastnicy za pomocą sondy żołądkowej lub gastroskopii.
[36]		Stanowisko Parlamentarnego Zespołu do spraw Chorób Rzadkich	2014	Zespół rekomenduje wdrożenie programów lekowych dla dwóch terapii infuzyjnych: Duodopa oraz apomorfina podawana podskórnie, dla wyselekcjonowanych grup pacjentów.
[37]		Rekomendacja Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych	2014	Wytyczne rekomendują zastosowanie w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona: głębokiej stymulacji mózgu, podskórnych wlewów apomorfiny, dojelitowych wlewów lewodopy z karbidopą.
[38]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	2006	**U chorych z wczesną postacią choroby Parkinsona rekomendowane są:** lewodopa (w jak najniższych dawkach, aby ograniczyć rozwój komplikacji ruchowych), **agoniści receptorów dopaminowych (preferowani nieergolinowi agoniści receptorów dopaminowych)**, inhibitory MAO-B, amantadyna (nie jest jednak zalecana jako lek pierwszego wyboru), leki antycholinergiczne (zalecane u młodych osób, u których występują silne drgawki; nie zalecane jako terapia pierwszego wyboru). **U pacjentów z późną postacią choroby Parkinsona zalecane są**: lewodopa o zmodyfikowanym uwalnianiu (stosowana w celu redukcji komplikacji ruchowych; nie powinna być lekiem pierwszego wyboru), **agoniści receptorów dopaminowych (stosowani w celu redukcji fluktuacji ruchowych**; preferowani nieergolinowi agoniści dopaminy), inhibitory MAO-B oraz inhibitory COMT (mogą być rozważane w celu redukcji fluktuacji ruchowych). U pacjentów leczonych entakaponem rekomenduje się kombinacje 3 leków: lewodopy, karbidopy oraz entakaponu; tolkapon powinien być stosowany tylko w przypadkach, kiedy leczenie entakaponem nie przyniosło efektów lub zostało wstrzymane ze względu na działania niepożądane. Wytyczne rekomendują zastosowanie amantadyny w celu redukcji dyskinez oraz apomorfiny w celu redukcji czasu trwania okresów „*off*" i redukcji dyskinez u pacjentów z zaawansowanymi fluktuacjami ruchowymi.
[39]	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2010	**W terapii wczesnej postaci choroby Parkinsona rekomendowane są:** lewodopa (jak najmniejsze dawki), lewodopa w połączeniu z inhibitorem dekarboksylazy dopaminy, np. karbidopą lub benserazydem, **agoniści dopaminy (zalecani nieergolinowi agoniści dopaminy:** apomorfina, **pramipeksol,** ropinirol, rotygotyna), inhibitory MAO-B, leki antycholinergiczne (nie zalecane jako terapia pierwszego wyboru oraz u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. U pacjentów z zaburzeniami ruchowymi, dyskinezami i fluktuacjami ruchowymi, rekomendowane są: kombinacja terapii doustnej/transdermalnej, bardziej inwazyjne terapie (infuzja apomorfiny lub

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				lewodopy dodwunastniczo); neurochirurgia - najczęściej głęboka stymulacja mózgu.
[40]	**Kanada**	**Parkinson Society Canada (PSC)**	**2012**	**Na wczesnym etapie choroby rekomendowane są:** inhibitory MAO-B (rasagilina, selegilina), lewodopa, **agoniści dopaminy** (**pramipeksol,** ropinirol), amantadyna oraz leki cholinergiczne. **U pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona zaleca się**: zmianę dawek lub częstotliwości podawania lewodopy, **połączenie terapii lewodopą** z leczeniem inhibitorami MAO-B lub COMT, a także **z agonistami dopaminy** (w Kanadzie użycie apomorfiny jest dozwolone tylko w wyjątkowych sytuacjach, natomiast preparaty agonistów dopaminy w postaci plastrów transdermalnych – np. rotygotyny – są niedostępne), zastosowanie lewodopy o zmodyfikowanym uwalnianiu. Amantadyna jest rekomendowana w celu redukcji dyskinez.
[43]	**Stany Zjednoczone**	**American Academy of Neurology (AAN)**	**2006**	W celu redukcji stanów „*off*" w chorobie Parkinsona rekomedowane są: entakapon, rasagilina; dodatkowo **w celu redukcji stanów „*off*" rozważone powinny być:** pergolid, **pramipeksol**, ropinirol, tolkapon, apomorfina i selegilina. Można także rozważać zastosowanie apomorfiny, selegiliny oraz kabergoliny. Amantadyna może być zastosowana w terapii w celu redukcji dyskinez.
[44]	**Stany Zjednoczone**	**Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)**	**2010**	**Agencja rekomenduje zastosowanie:** połączenia lewodopa/karbidopa, **agonistów dopaminy** (bromokryptyna, **pramipeksol**, ropinirol), inhibitorów COMT (tolkapon), leków antycholinergicznych, amantadyny, inhibitorów MAO-B, niektórych antydepresantów, leków przeciwpsychotycznych. Rekomendowane jest także połączenie kilku terapii np.: karbidopa/lewodopa/entakapon.
[46]	**Australia**	**National Health and Medical Research Council (NHMRC)**	**2011**	Wytyczne jako rekomendowaną terapię wymieniają lewodopę. Wytyczne zwracają uwagę na fakt, że czasami konieczne jest wstrzymanie typowej terapii lub zastosowanie dodatkowo atypowych leków przeciwpsychotycznych, aby zmniejszyć neuropsychiatryczne działania niepożądane u chorych.
[45]	**Międzynarodowe**	**World Health Organization (WHO)**	**2006**	**Wytyczne rekomendują stosowanie:** lewodopy, **agonistów dopaminy,** inhibitorów DDCI, inhibitorów COMT, inhibitorów MAO-B, a także leków antycholinergicznych i amantadyny.
[41], [42]	**Europejskie**	**European Federation of Neurological Societies (EFNS) and The International Parkinson and Movement Disorder Society's European Section (MDS-ES)**	**2011**	**We wczesnej postaci choroby Parkinsona rekomendowane są:** inhibitory MAO-B (szczególnie rasagilina), amantadyna lub leki antycholinergiczne, lewodopa, **agoniści dopaminy (w przypadku wczesnej choroby Parkinsona pramipeksol,** pirybedyl i ropinirol **są efektywne jako monoterapia**). Wytyczne zwracają uwagę na fakt, że **pramipeksol** i ropinirol **wykazują mniejsze ryzyko wywoływania zaburzeń ruchowych niż ma to miejsce w przypadku lewodopy; rozpoczęcie leczenia agonistami dopaminy jest rekomendowane u osób młodszych.** **W leczeniu fluktuacji ruchowych u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona zalecane jest:** dostosowanie dawek lewodopy, zastosowanie lewodopy o kontrolowanym uwalnianiu, **włączenie do leczenia** inhibitorów COMT, inhibitorów MAO-B, **agonistów dopaminy,** amantadyny lub leków cholinergicznych, zastosowanie metody DBS-STN, podskórne podawanie apomorfiny, zmiana drogi podawania lewodopy (np. dojelitowy żel lewodopa/karbidopa). **W leczeniu dyskinez u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona rekomendowane jest:** zredukowanie dawek lewodopy, wycofanie z leczenia lub redukcja dawek

Hitoff® (pramipeksol, tabletki) stosowany w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „*on-off*").

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				inhibitorów MAO-B oraz COMT, włączenie do terapii amantadyny lub atypowych leków przeciwpsychotycznych, metoda DBS-STN, zastosowanie ciągłych wlewów podskórnych apomorfiny, dojelitowe podawanie lewodopy, zastosowanie toksyny botulinowej (okresy „*off*" oraz poranne dystonie), zastosowanie dodatkowych dawek lewodopy lub **leczenie agonistami dopaminy w nocy** (okresy „*off*" oraz poranne dystonie).

*COMT – (ang. *Catechol-O-methyltransferase)* Katecholo-O-metylotransferaza; **MAO-B – (ang. *Monoamine oxidase B*) Monoaminooksydaza typu B.

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona zalecają stosowanie w pierwszej linii leczenia takich leków jak: lewodopa [38], [39], [40], [41], [42], [44], [45], [46], agoniści dopaminy [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], inhibitory MAO-B [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], inhibitory COMT [38], [40], [41], [42], [43], [44], [45], amantadyna [38], [40], [41], [42], [43], [44], [45] oraz leki cholinergiczne [38], [39], [40], [41], [42], [44], [45]. W wyniku przeszukania wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano również polskie zalecenia w analizowanym wskazaniu opracowane przez ekspertów klinicznych AOTM, Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Parlamentarny Zespół do spraw Chorób Rzadkich, które zalecają stosowanie w leczeniu choroby Parkinsona: lewodopy [12], [13], agonistów dopaminy [12], [13], inhibitorów MAO-B [12], [13], inhibitorów COMT [12], [13], amantadyny [12], [13] oraz leków cholinergicznych [12], [13], a w przypadku choroby zaawansowanej jako wskazaną terapię wymieniają: stymulację struktur głębokich mózgu [12], [13], [37], podskórne podawanie apomorfiny (iniekcje lub wlewy) [12], [13], [36], [37], dodwunastnicze podanie żelu zawierającego lewodopę i karbidopę [12], [13], [36], [37].

W celu odnalezienia dodatkowych wytycznych postępowania terapeutycznego w przypadku idiopatycznej choroby Parkinsona, przeszukano również strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw i organizacji, takich jak: Mazowieckie Stowarzyszenie Osób z Chorobą Parkinsona [47], Koalicja Parkinson Polska [48], Sojusz Osób z Chorobą Parkinsona (ang. *Parkinson Alliance*; *PA*) [49], Sieć ds. Walki z Chorobą Parkinsona (ang. *Parkinson's Action Network*; PAN) [50], Fundacja Osób z Chorobą Parkinsona (ang. *Parkinson's Disease Foundation*; PDF) [51], Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego (ang. *National Institute for Health and Research*; NIHR) [52], Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej (ang. *Alberta Health Services*; AHS) [53], Belgijskie Centrum Wiedzy do spraw Opieki Zdrowotnej (ang. *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre*; KCE) [53], niemniej nie zidentyfikowano odpowiednich wytycznych/rekomendacji dotyczących leczenia analizowanego wskazania.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie pramipeksolu (produkt leczniczy Hitoff®, tabletki) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania – zjawisko „on-off") [6].

Wnioskowane dawki pramipeksolu (produkt leczniczy Hitoff®, tabletki) wynoszą: 0,088 mg (30 tabletek); 0,18 mg (30 i 100 tabletek); 0,35 mg (30 tabletek) oraz 0,7 mg (30 i 100 tabletek) [6].

Informacje dotyczące: formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania leku oraz działań niepożądanych znajdują się w Charakterystyce produktu Leczniczego Hitoff® (pramipeksol, tabletki) [6].

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – pramipeksol, (produkt leczniczy Hitoff®, tabletki) stosowanej u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona, w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTM [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych

w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana *vs* refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1]. Obecnie (wrzesień 2015 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 roku [4] znajdują się następujące produkty lecznicze zawierające:

- amantadyna (produkt leczniczy Viregyt-K® [55]),
- pirybedyl – agonista receptorów dopaminowych (produkt leczniczy Pronoran® [56]),
- ropinirol – agonista receptorów dopaminowych (produkt leczniczy Aparxon PR® [57], ApoRopin®, Aropilo®, Aropilo SR®, Ceurolex SR®, Nironovo SR®, Polpix SR®, Raponer®, Repirol SR®, Requip®, Requip Modutab®, Rolpryna SR®, Ropodrin®),
- selegilinę – inhibitor MAO-B (produkt leczniczy Segan® [58], Selgres®),
- biperyden – lek cholinolityczny (produkt leczniczy Akineton® [59]),
- lewodopę/benserazyd (produkt leczniczy Madopar® [60], Madopar HBS®),
- lewodopę/karbidopę (produkt leczniczy Nakom® [61], Nakom Mite®, Sinemet CR 200/50®).

W pierwszej kolejności, z powyższej grupy leków wyeliminowano te substancje czynne, które posiadają inne wskazanie rejestracyjne niż analizowana technologia wnioskowana:

- biperyden – stosowany w leczeniu sztywności mięśniowej, drżenia i spowolnienia ruchowego w przebiegu choroby Parkinsona oraz w leczeniu zaburzeń motorycznych w zespołach pozapiramidowych i w leczeniu innych pozapiramidowych zaburzeń ruchowych [59].

Następnie wyeliminowano substancje czynne, których mechanizm działania różni się od mechanizmu działania technologii wnioskowanej:

- pramipeksol należy do grupy farmakoterapeutycznej: agoniści dopaminy (kod ATC: N04BC). Pramipeksol jest substancją czynną wiążącą się selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D2. Poprzez pobudzenie receptorów dopaminy w ciele prążkowanym pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych w chorobie Parkinsona. W badaniach na zwierzętach wykazano hamujący efekt pramipeksolu na syntezę, uwalnianie i przemianę dopaminy [6].

Do substancji czynnych o odmiennym od pramipeksolu mechanizmie działania, zaliczono:

- amantadynę (kod ATC: N04BB01) – jest to substancja czynna aktywująca i zwiększająca ośrodkowe i obwodowe uwalnianie dopaminy oraz hamująca jej wychwyt zwrotny, co wykazano w badaniach na zwierzętach [55],
- selegilinę (grupy farmakoterapeutyczna: inhibitory MAO-B, kod ATC: N04BD01) – substancja ta jest nieodwracalnym i selektywnym inhibitorem enzymu MAO-B (monoaminooksydazy typu B) metabolizującego dopaminę w ośrodkowym układzie nerwowym, hamuje także wychwyt zwrotny dopaminy w zakończeniach nerwowych. Selegilina zwiększa ilość i wydłuża działanie dopaminy endo- i egzogennej w mózgu [58], [67],
- lewodopę/benserazyd (kod ATC: N04BA02) – lewodopa jest prekursorem dopaminy, podawana jako prolek zwiększa stężenie tego neuroprzekaźnika, co następuje wskutek procesu dekarboksylacji lewodopy do dopaminy. Proces dekarboksylacji zachodzi zarówno w mózgu jak i w tkankach pozamózgowych, co jest efektem niekorzystnym, ze względu na działania niepożądane wywoływane przez dopaminę utworzoną obwodowo. Dlatego lewodopę łączy się z benserazydem, który jest inhibitorem dekarboksylazy o działaniu obwodowym. Taka terapia umożliwia zwiększenie stężenia dopaminy w mózgu z jednoczesnym ograniczeniem działań niepożądanych związanych z zastosowaniem samej lewodopy [60],
- lewodopę/karbidopę (kod ATC: N04BA02) – lewodopa to prekursor dopaminy, jej podawanie zwiększa stężenie dopaminy poprzez proces dekarboksylacji. Proces ten zachodzi zarówno w mózgu jak i tkankach pozamózgowych. Karbidopa to inhibitor dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych w krążeniu obwodowym. Jego zastosowanie umożliwia hamowanie powstawania dopaminy w krążeniu obwodowym oraz jednoczesne zwiększanie stężenia dopaminy w mózgu. Dzięki temu można ograniczać działania niepożądane zachodzące w organizmie wskutek stosowania lewodopy [61].

Podsumowując, jako interwencje alternatywne do porównania z produktem leczniczym Hitoff® (pramipeksol) stosowanym **w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „*on-off*"),** ze względu na: brak istotnych różnic w zarejestrowanych wskazaniach, drodze podawania i postaci farmaceutycznej, sposób finansowania ze środków publicznych oraz przede wszystkim – taki sam mechanizm działania, wybrano substancje czynne należące do tej samej grupy farmakoterapeutycznej co technologia wnioskowana (agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC): ropinirol i pirybedyl [56], [57].

Ponadto, zasadność wyboru powyższych komparatorów potwierdzają zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej: [12], [13], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45].

Reasumując, za najbardziej odpowiednie komparatory do porównania z pramipeksolem (produkt leczniczy Hitoff®) w analizowanym wskazaniu (leczenie idiopatycznej choroby Parkinsona) uznano: ropinirol oraz pirybedyl (stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą).

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia idiopatycznej choroby Parkinsona, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - zmiana wyniku w skali UPDRS,
  - wynik w skali Hoeh i Yahr (w stanie „*on*" i w stanie „*off*"),
  - wynik w skali Schwab i England (w stanie „*on*" i w stanie „*off*"),
  - częstość występowania przełączenia na stan „*on*",
  - czas trwania stanów „*on*",
  - częstość występowania opóźnienia przełączenia na stan „*on*",
  - czas trwania opóźnienia przełączenia na stan „*on*",
  - częstość występowania stanów „*off*",
  - czas trwania stanów „*off*",
  - zmiana czasu trwania stanów „*off*",
  - nasilenie stanów „*off*",
  - zmiana częstości występowania stanów „*off*",
  - częstość występowania dyskinez,
  - czas trwania dyskinez,
  - nasilenie dyskinez,
  - jakość odpowiedzi na leczenie,
  - sprawność ruchowa oceniana przez chorego jako czas do odpowiedzi na leczenie,
  - dawka lewodopy,
  - redukcja dawki lewodopy,
  - nasilenie upośledzenia funkcji poznawczych,
  - nasilenie halucynacji.
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
  - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- utraty z badań z powodu braku skuteczności,
- zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU IDIOPATYCZNEJ CHOROBY PARKINSONA

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona.

Tabela 2. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona (wrzesień 2015 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
Pramipeksol (produkt leczniczy Hitoff®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3].
Ropinirol [Komparator]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3].
Pirybedyl [Komparator]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3].

Hitoff® (pramipeksol, tabletki) stosowany w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „*on-off*").

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (pramipeksol, tabletki) oraz komparatorów (ropinirol i pirybedyl) stosowanych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona (wrzesień 2015 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (postać farmaceutyczna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana	Pramipeksol (tabletki)	**Negatywna rekomendacja [80].** *Komentarz:* Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sifrol ER® w analizowanym wskazaniu wyniki przedłożonej analizy wskazały, że Sifrol ER® wykazuje gorszy profil bezpieczeństwa niż placebo i porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa do lewodopy z benserazydem (zastosowanego komparatora).	2007
			Negatywna rekomendacja [81]. *Komentarz:* Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sifrol® w monoterapii choroby Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania, ze względu na brak wystarczających dowodów klinicznych świadczących, że preparat Sifrol® jest „nie-gorszy" od karbegoliny lub lewodopy/karbidopy w analizowanym wskazaniu.	2008
			Pozytywna rekomendacja [14]. *Komentarz*: Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Sifrol® w monoterapii choroby Parkinsona u pacjentów z objawami motorycznymi bez zaburzeń funkcji poznawczych. Decyzję oparto na wynikach analizy minimalizacji kosztów względem kabergoliny.	2009
			Pozytywna rekomendacja [75]. *Komentarz*: Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Sifrol ER® w analizowanym wskazaniu (w takiej samej cenie na mg substancji czynnej jak w produkcie o natychmiastowym	2010

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (postać farmaceutyczna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
			uwalnianiu).	
			Pozytywna rekomendacja [79]. *Komentarz*: Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Sifrol ER® w analizowanym wskazaniu.	2011
	Komparator	Ropinirol (tabletki)	Brak rekomendacji [68].	-
		Pirybedyl (tabletki)	Brak rekomendacji [68].	

6.2. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji światowych agencji oceny technologii medycznych.

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana	Pramipeksol (tabletki)	Brak rekomendacji [15].	-
	Komparator	Ropinirol (tabletki)		
		Pirybedyl (tabletki)		
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana	Pramipeksol (tabletki)	Brak rekomedacji [16].	-
	Komparator	Ropinirol (tabletki)		
		Pirybedyl (tabletki)		
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana	Pramipeksol (tabletki)	**Pozytywna rekomendacja [19].** *Komentarz*: Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych pramipeksolu (Mirapexin®) w ramach NHS Scotland w analizowanym wskazaniu, w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą.	2009
	Komparator	Ropinirol (tabletki)	**Pozytywna rekomendacja [71].** *Komentarz*: Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych ropinirolu (Requip XL®) w ramach NHS Scotland w analizowanym wskazaniu, w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą, u pacjentów stosujących dotychczas ropinirol o natychmiastowym uwalnianiu.	2008
		Pirybedyl (tabletki)	Brak rekomendacji [72].	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana	Pramipeksol (tabletki)	**Pozytywna rekomendacja [20].** *Komentarz*: Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych pramipeksolu o przedłużonym uwalnianiu (Mirapexin®) w ramach NHS Wales w analizowanym wskazaniu, w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą.	2010
	Komparator	Ropinirol (tabletki)	**Pozytywna rekomendacja [73].** *Komentarz*: Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu (Requip XL®) w ramach NHS Wales w analizowanym wskazaniu, w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą, u pacjentów stosujących dotychczas ropinirol o natychmiastowym uwalnianiu.	2009
		Pirybedyl (tabletki)	Brak rekomendacji [74].	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana	Pramipeksol (tabletki)	**Pozytywna rekomendacja [17].** *Komentarz*: Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Sifrol® w analizowanym wskazaniu. Poziom refundacji: 65%.	2012
	Komparator	Ropinirol (tabletki)	**Pozytywna rekomendacja [69].** *Komentarz*: Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Requip® w analizowanym wskazaniu. Poziom refundacji: 65%.	2010
		Pirybedyl (tabletki)	**Pozytywna rekomendacji [70].** *Komentarz*: Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych	2013

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
			produktu leczniczego Trivastal® w analizowanym wskazaniu. Poziom refundacji: 65%.	
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG)	Interwencja wnioskowana	Pramipeksol (tabletki)	Brak rekomendacji [18].	-
	Komparator	Ropinirol (tabletki)		
		Pirybedyl (tabletki)		
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Interwencja wnioskowana	Pramipeksol (tabletki)	Brak rekomendacji [21].	-
	Komparator	Ropinirol (tabletki)		
		Pirybedyl (tabletki)		
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland)	Interwencja wnioskowana	Pramipeksol (tabletki)	Brak rekomendacji [82]	-
	Komparator	Ropinirol (tabletki)		
		Pirybedyl (tabletki)		
Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)	Interwencja wnioskowana	Pramipeksol (tabletki)	Brak rekomendacji [83]	-
	Komparator	Ropinirol (tabletki)		
		Pirybedyl (tabletki)		
Netherland Organisation for Health Research and Development (ZonMw)	Interwencja wnioskowana	Pramipeksol (tabletki)	Brak rekomendacji [84]	-
	Komparator	Ropinirol (tabletki)		
		Pirybedyl (tabletki)		

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

7.1. WNIOSKOWANY SPOSÓB FINANSOWANIA OCENIANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami produkt leczniczy Hitoff® tabletki (pramipeksol) może być wykorzystywany w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off") [6].

Ponieważ produkt leczniczy Hitoff® zarejestrowany jest we wskazaniu, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku przyjęto, że lek będzie finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, o której mowa w art. 11 pkt. 1 ustawy o refundacji [62].

Na podstawie danych sprzedażowych IMS ustalono, że aktualnie (stan na lipiec 2015 r.) żaden preparat pramipeksolu nie jest stosowany w Polsce.

W opracowaniu rozważono współfinansowanie produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol) ze środków w publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym" w ramach:

- istniejącej grupy limitowej 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych,
- nowej grupy limitowej.

Zgodnie z art. 15, ust. 2 ustawy o refundacji [62], do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności.

Nie istnieją istotne różnice w zarejestrowanych wskazaniach, drodze podawania i postaci farmaceutycznej ocenianej technologii w odniesieniu do agonistów receptorów dopaminowych aktualnie refundowanych w ramach grupy limitowej 170.0 (pirybedyl, ropinirol) [6], [56], [57].

W związku z powyższym prawdopodobna jest kwalifikacja preparatu Hitoff® do istniejącej grupy limitowej, w której refundowane są inne preparaty agonistów receptorów dopaminowych.

Zgodnie z art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji [62] możliwe jest również stworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla pramipeksolu, o ile wyniki Analizy ekonomicznej (opartej na wynikach Analizy klinicznej) potwierdzą obecność dodatkowego efektu zdrowotnego i korzystnego stosunku kosztu do uzyskania tego efektu w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych.

Mając na uwadze możliwość realizacji obu wymienionych sposobów finansowania wnioskowanej technologii w ramach aspektów kosztowo-refundacyjnych, jak i w ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa możliwe sposoby finansowania. W ramach analizy podstawowej uwzględniono współfinansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej 170.0, natomiast współfinansowanie w ramach nowej, osobnej grupy limitowej uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

7.2. KALKULACJA CEN I WYSOKOŚCI LIMITU FINANSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO HITOFF®

Obecność refundowanych odpowiedników jest wyznacznikiem maksymalnej wysokości sugerowanej ceny zbytu leku. Art. 13 ust. 5 i 6 ustawy o refundacji [62] informują, że urzędowa cena leku, dla którego co najmniej jeden odpowiednik jest refundowany w danym wskazaniu, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż:

- 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,
- urzędowa cena zbytu odpowiednika wyznaczającego podstawę limitu albo najtańszego odpowiednika o ile podstawę limitu w danej grupie limitowej wyznacza lek z inną substancją czynną, w przypadku kolejnego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [62].

Oznaczałoby to, że w przypadku włączenia ocenianej technologii lekowej do istniejącej grupy limitowej (170.0) i obecności refundowanych odpowiedników, konieczne byłoby skalkulowanie sugerowanych cen zbytu netto produktu Hitoff® w oparciu o cenę zbytu i zawartość DDD w opakowaniu produktu Aropilo SR® (ropinirol; EAN 5909990999156), który aktualnie wyznacza limit w grupie 170.0 [4].
Zgodnie z art. 2 pkt. 13 lit. a ustawy o refundacji [62] odpowiednikiem leku jest „lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej". Brak w Wykazie [4] preparatów zawierających pramipeksol jest podstawowym argumentem podważającym zakwalifikowanie innych agonistów receptorów dopaminowych jako odpowiedników wnioskowanej technologii. Na tej podstawie należy uznać, że oceniana technologia lekowa nie posiada refundowanych odpowiedników. Oznacza to brak

konieczności zastosowania art. 13 ust. 6 ustawy o refundacji [62] przy kalkulacji proponowanych cen zbytu netto każdej prezentacji ocenianej technologii lekowej.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono kalkulacje cen, limitów, odpłatności pacjenta oraz kwot refundacji płatnika publicznego za preparat Hitoff® w przypadku współfinansowania w ramach istniejącej grupy limitowej 170.0.

[redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono kalkulacje cen, limitów, odpłatności pacjenta oraz kwot refundacji płatnika publicznego za preparat Hitoff® w przypadku współfinansowania w ramach nowej, osobnej grupy limitowej.

Tabela 6. Ceny i limity finansowania produktu leczniczego Hitoff® - współfinansowanie w ramach nowej, [redacted]

[redacted]

[redacted]

7.3. SPOSÓB FINANSOWANIA I KOSZT STOSOWANIA OPCJONALNYCH TECHNOLOGII LEKOWYCH

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 4. do grona opcjonalnych technologii lekowych zaliczono stosowanie ropinirolu oraz pirybedylu.

Stosowanie substancji stanowiących komparatory dla produktu leczniczego Hitoff® jest współfinansowane ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym", w ramach grupy limitowej 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych [4]. Wszystkie substancje zaliczone do grona komparatorów są wydawane pacjentowi za odpłatnością 30% do wysokości limitu finansowania.

Na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [4], komunikatu NFZ w zakresie oceny wykorzystania leków w okresie styczeń-maj 2015 r. [66] oraz informacji o liczbie DDD w opakowaniach poszczególnych produktów [64] oszacowano aktualny koszt stosowania opcjonalnych technologii refundowanych.

Tabela 7. Koszt DDD opcjonalnych technologii lekowych.

Substancja czynna	Koszt DDD z perspektywy płatnika publicznego*, **	Koszt DDD z perspektywy świadczeniobiorcy*, **
Ropinirol	2,7123 PLN	1,5674 PLN
Pirybedyl	2,7173 PLN	1,1640 PLN

* wartość średnia ważona udziałem w sprzedaży DDD danej substancji, w nawiasie podana wartość minimalna i maksymalna;
** wartość DDD ropinirolu oraz pirybedylu wynosi odpowiednio 6 mg oraz 200 mg [64].

Droższą substancją czynną spośród opcjonalnych technologii lekowych dla ocenianej interwencji z perspektyw płatnika publicznego jest pirybedyl, natomiast z perspektywy pacjenta - ropinirol.

7.4. RYNEK SPRZEDAŻY TECHNOLOGII OPCJONALNYCH

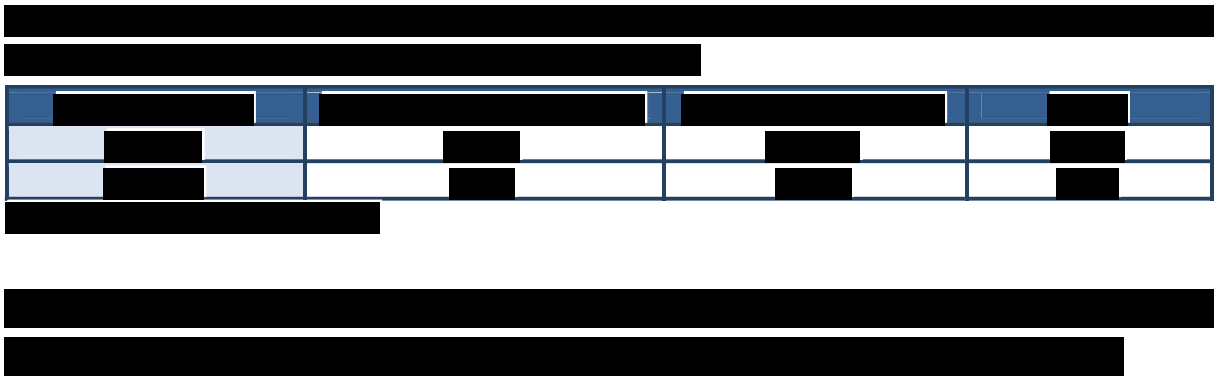
Na podstawie danych uzyskanych z Komunikatu NFZ [66] ustalono wykorzystanie produktów wybranych jako komparatory dla produktu leczniczego Hitoff® tj. ropinirolu oraz pirybedylu. Dodatkowo, analogicznych oszacowań dokonano na podstawie danych sprzedażowych IMS Health Polska za 12 miesięcy (okres: 08.2014-07.2015). Na podstawie danych IMS ustalono również, że żadne preparaty pramipeksolu nie są obecnie sprzedawane w Polsce.
Sprzedaż wyrażono liczbą sprzedanych DDD. Wartość DDD uwzględnionych substancji określono na podstawie [64] i wyniosła ona 6 mg dla ropinirolu, 200 mg dla pirybedylu.

Tabela 8. Rynek sprzedaży substancji zaliczonych do grona potencjalnych komparatorów w Polsce w okresie styczeń-maj 2015 r. [66].

Substancja czynna	Liczba sprzedanych opakowań	Liczba sprzedanych DDD	Udział*
Ropinirol	162 776	3 139 180	92,23%
Pirybedyl	35 282	264 615	7,77%

* na podstawie liczby sprzedanych DDD

Na podstawie danych refundacyjnych NFZ za okres styczeń-maj 2015 r. [66] określono, że największy udział w sprzedaży substancji zaliczonych do grona potencjalnych komparatorów ma ropinirol (92,23%).



Hitoff® (pramipeksol, tabletki) stosowany w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „*on-off*").

8. BIBLIOGRAFIA

[1] Rozporządzenie 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 leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

[2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (wrzesień 2015 rok).

[3] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), http://www.aotm.gov.pl/ (wrzesień 2015 rok).

[4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80.

[5] Volkmann J. The Therapeutic Place of Duodopa – Choosing the Right Therapy for Individual Patients. European Neurological Review. 2008, 3(2): supplement: III: 29-32.

[6] Charakterystyka produktu leczniczego Hitoff® 0,088 mg, 0,7 mg, 0,18 mg, 0,35 mg, 1,1 mg.

[7] Gajewski P. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2014.

[8] Rudzińska M, Gatkowska I, Mirek E. i wsp. Poradnik. Choroba Parkinsona Leczenie Farmakologiczne i Rehabilitacja. MSD 2007.

[9] Sławek J. Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona. Polski Przegląd Neurologiczny. 2008; 4(3): 119–24.

[10] Krygowska-Wajs A. Choroba Parkinsona – Informacje ogólne. Krakowskie Stowarzyszenie Osób Dotkniętych Chorobą Parkinsona. 2010.

[11] Blackmer J. Parkinson Disease. Medscape 2009.

[12] Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-4350-14/2012 z dnia 9 sierpnia 2012 r. dotycząca wniosku 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.

[13] Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-4351-5/2012 z dnia 30 sierpnia 2012 r. dotycząca wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) w ramach programu lekowego: Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona.

[14] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations. Pramipexole (Sifrol®). PBAC. July 2009. http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-07/a-positive-recommend (wrzesień 2015 rok).

[15] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health http://www.cadth.ca/en (wrzesień 2015 rok).

[16] NICE, National Institute for Health and Care Excellence http://www.nice.org.uk/ (wrzesień 2015 rok).

[17] HAS, French National Authority for Health. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. Pramipexole (Sifrol®). 2012.

[18] IQWIG, Institute for Quality and Efficiency in Health Care https://www.iqwig.de/en/home.2724.html (wrzesień 2015 rok).

[19] SMC, Scottish Medicines Consortium. SMC Advice pramipexole (Mirapexin®). 2009.

[20] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report Pramipexole prolonged release tablets (Mirapexin®). 2010.

[21] SBU, The Swedish Council on Health Technology Assessment http://www.sbu.se/en/Home/ (wrzesień 2015 rok)

[22] Sienkiewicz J. Poradnik dla osób z choroba Parkinsona. Warszawa. Stołeczne Stowarzyszenie Osób z Chorobą Parkinsona. 1999.

[23] Tsanas A, Little MA, McSharry PE. i wsp. Nonlinear speech analysis algorithms mapped to a standard metric achieve clinically useful quantification of average Parkinson's disease symptom severity, J R Soc Interface 2011; 8(59): 842–855.

[24] Ochudło S. Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe. Sławek J., Friedman A., Bogucki A. i in. (red.). Tom II, Via Medica. 2012.

[25] Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. i wsp. Neurologia w praktyce klinicznej. Czelej. 2006.

[26] Wiktor K, Drozdowska B, Czekajło A. i wsp. Wybrane metody oceny czynnościowej (funkcjonalnej) w praktyce lekarskiej. Annales Academiae Medicae Silesiensis. 2010.

[27] Lorencowicz R, Jasik J, Podkowiński A. i wsp. Wybrane uwarunkowania jakości życia w chorobie Parkinsona. Pielęgniarstwo Neurologiczne i Neurochirurgiczne. 2012; 1(2): 48–57.

[28] Ludwig E, Annecke R, Lobring E. i wsp. Choroba Parkinsona poradnik. Kraków. Espe. 2003.

[29] Pietras T. Otępienie wywołane odkładaniem się złogów alfa-synukleiny. Postępy Psychiatrii i Neurologii. 2002; II: 223–235.

[30] Petit H, Allain H, Vermersch P. i wsp. Choroba Parkinsona - klinika i leczenie. Wydawnictwo Medyczne Sanmedia. 2010.

[31] EPDA, European Parkinson's Disease Association. Life with Parkinson's. Prevalence of Parkinson's disease.

[32] Kelley GR, Swierzewski SJ. Incidence and Prevalence of Parkinson's. Healthcommunities. 2000.

[33] Dorsey ER. The coming crisis. Obtaining care for the growing burden of neurodegenerative conditions. Neurology. 2013; 80(21): 1989–1996.

[34] Lock EA, Zhang J, Checkoway H. Solvents and Parkinson disease: A systematic review of toxicological and epidemiological evidence. Toxicol Appl Pharmacol. 2013; 266(3): 345–355.

[35] Pytka K, Zygmunt M, Filipek B. Farmakoterapia choroby Parkinsona: postęp czy regres? Postepy Hig Med Dosw. 2013; 67: 700–708.

[36] Stanowisko Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich w sprawie leczenia zaawansowanej postaci choroby Parkinsona.

[37] Bogucki A, Sławek J, Boczarska-Jedynak M. i wsp. Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. Polski Przegląd Neurologiczny. 2014; (10)1: 1–14.

[38] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. Parkinson's disease, Diagnosis and management in primary and secondary care. NICE clinical guideline 35. 2006.

[39] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. 2010.

[40] PSC, Parkinson Society Canada. Canadian Neurological Sciences Federation. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. Canadian Journal of Neurological Sciences. 2012; (39)4: (Supplement 4): 10–15.

[41] Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR. i wsp. Late (complicated) Parkinson's disease. Report of a joint task force of the EFNS and the MDS-ES. European handbook of neurological management. Oxford (UK): Wiley-Blackwell. 2011; (1): 237–67.

[42] Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR. i wsp. Parkinson's disease: Joint EFNS/MDS-ES guidelines on early (uncomplicated) Parkinson's disease. European Handbook of Neurological Management. Blackwell Publishing Ltd. 2011; (1): 217–229.

[43] Pahwa R, Factor SA, Lyons KA. i wsp. Practice Parameter: Treatment of Parkinson Disease with Motor Fluctuations and Dyskinesia (An Evidence-Based Review). American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee. Neurology. 2006; 66: 983–995.

[44] AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality. American Medical Directors Association (AMDA). Guideline summary. Parkinson's disease in the long-term care setting. Columbia (MD), AMDA. 2010.

[45] WHO, World Health Organization. Parkinson's disease. Neurological disorders: public health challenges. WHO. 2006; 140–151.

[46] NHMRC, National Health and Medical Research Council. Guidelines for a Palliative Approach for Aged Care in the Community Setting Best practice guidelines for the Australian context. 2011.

[47] Mazowieckie Stowarzyszenie Osób z Chorobą Parkinsona. http://www.parkinson.waw.pl/index.php?pid=5 (wrzesień 2015 rok).

[48] Koalicja Parkinson Polska. http://www.koalicja-parkinson.pl/o_chorobie (wrzesień 2015 rok).

[49] Parkinson Alliance. http://www.parkinsonalliance.org (wrzesień 2015 rok).

[50] PAN, Parkinson's Action Network. http://www.parkinsonsaction.org (wrzesień 2015 rok).

[51] PDF, Parkinson's Disease Foundation. http://www.pdf.org (wrzesień 2015 rok).

[52] NIHR, National Institute for Health Research. http://www.nihr.ac.uk/ (wrzesień 2015 rok).

[53] AHS, Alberta Health Services. http://www.albertahealthservices.ca/ (wrzesień 2015 rok.)

[54] INAHTA, The International Network of Agencies for Health Technology Assessment. http://www.inahta.org/ (wrzesień 2015 rok).

[55] Charakterystyka produktu leczniczego Viregyt-K®.

[56] Charakterystyka produktu leczniczego Pronoran®.

[57] Charakterystyka produktu leczniczego Aparxon PR®.

[58] Charakterystyka produktu leczniczego Segan®.

[59] Charakterystyka produktu leczniczego Akineton®.

[60] Charakterystyka produktu leczniczego Madopar®.

[61] Charakterystyka produktu leczniczego Nakom®.

[62] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.

[63] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r., Dz.U. 2013 poz. 1074.

[64] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (wrzesień 2015).

[65] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna". www.mp.pl (wrzesień 2015).

[66] Komunikaty Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl (wrzesień 2015).

[67] Charakterystyka produktu leczniczego Selgres®.

[68] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. www.health.gov.au (wrzesień 2015 rok).

[69] HAS, French National Authority for Health. Commission de la transparence avis. 10 mars 2010. Ropinirole (Requip®). 2010.

[70] HAS, French National Authority for Health. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. Pirybedyl (Trivastal®). 2013.

[71] SMC, Scottish Medicines Consortium. SMC Advice ropinirole (Requip XL®). 2008.

[72] SMC, Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk (wrzesień 2015 rok).

[73] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report Ropinirole prolonged-release (Requip XL®T). 2009. (wrzesień 2015 rok).

[74] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group. http://www.awmsg.org/ (wrzesień 2015 rok).

[75] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations. Extended-release pramipexole (Sifrol ER®). March 2010.

[76] Smith KM, Dahodwala N. Sex differences in Parkinson's disease and other movement disorders. Exp Neurol. 2014; 259: 44–56. (abstract)

[77] Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L. Meta-Analysis of Early Nonmotor Features and Risk Factors for Parkinson Disease. Ann Neurol. 2012: 72(6): 893–901.

[78] Gatto NM, Deapen D, Stoyanoff S. i wsp. Lifetime exposure to estrogens and Parkinson's disease in California teachers. Parkinsonism Relat Disord. 2014; 20(11):1149-56. (abstract)

[79] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations. Extended-release pramipexole (Sifrol ER®). July 2011.

[80] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PBAC Meeting Outcomes – "Subsequent" Decisions not to Recommend. Extended-release pramipexole (Sifrol ER®). July 2007.

[81] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PBAC Meeting Outcomes – "1st time" Decisions not to Recommend. Pramipexole (Sifrol®). July 2008.

[82] National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland, www.ncpe.ie (wrzesień 2015).

[83] Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), http://kce.fgov.be (wrzesień 2015).

[84] Netherland Organisation for Health Research and Development (ZonMw), www.zonmw.nl/en (wrzesień 2015).

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia choroby Parkinsona (wrzesień 2015 rok). 19
Tabela 2. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona (wrzesień 2015 rok). 26
Tabela 3. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona (wrzesień 2015 rok). 27
Tabela 4. Ceny poszczególnych prezentacji ocenianego produktu - współfinansowanie w grupie limitowej 170.0 lub w ramach nowej, osobnej grupy limitowej. 33
Tabela 5. Ceny i limity finansowania produktu leczniczego Hitoff® - współfinansowanie w grupie limitowej 170.0. 34
Tabela 6. Ceny i limity finansowania produktu leczniczego Hitoff® - współfinansowanie w ramach nowej, osobnej grupy limitowej. 34
Tabela 7. Koszt DDD opcjonalnych technologii lekowych. 36
Tabela 8. Rynek sprzedaży substancji zaliczonych do grona potencjalnych komparatorów w Polsce w okresie styczeń-maj 2015 r. [66]. 36
Tabela 9. Rynek sprzedaży substancji zaliczonych do grona potencjalnych komparatorów w Polsce w okresie sierpień 2014 r. - lipiec 2015 r.; na podstawie IMS Health Polska. 36

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA).**

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM;** www.aotm.gov.pl**)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę problemu decyzyjnego,
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.