



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Hitoff (pramipeksol)
we wskazaniu:**

u dorosłych 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”)

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-30/2015

Data ukończenia: 22 stycznia 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Adamed Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Adamed Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Adamed Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BDI	Skala depresji Becka (Beck Depression Inventory)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CGI	Skala oceniająca ogólne wrażenie poprawy stanu klinicznego pacjenta (Clinical Global Impression)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
COMT	Katecholo-O-metylotransferaza (Catechol-O-methyltransferase)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMG	Badanie elektromiograficzne
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (European Public Assessment Report)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FSQ	Kwestionariusz służący do oceny funkcji psychicznych, psychologicznych i socjalnych u pacjentów ambulatoryjnych (Functional Status Questionnaire)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GCA-E	Skala oceny skuteczności leczenia (Global Clinical Assessment of Efficacy)
GDS	Skala oceny nasilenia dyskinezy Goetzego (Goetz Dyskinesia Scale)
GRADE	Skala oceny siły dowodów naukowych (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
H&Y	skala Hoehn i Yahr'a

HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (Intention To Treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LOCF	Analiza wyników polegająca na ekstrapolacji ostatniej obserwacji (last observation carried forward)
LY	lata życia (life years)
MADRS	Skala oceny nasilenia depresji Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)
MAO-B	Monoaminooksydaza typu B (Monoamine oxidase B)
MCA	Skala służąca do oceny zaburzeń funkcji poznawczych (Montreal Cognitive Assessment)
MD	różnica średnich (mean difference)
MDS-ES	Movement Disorders Society – European Section
MESH	Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych (Medical Subject Headings)
MMSE	Narzędzie przesiewowe do oceny otępień (Mini Mental State Examination)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie (Number Needed to Harm)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie. (Number Needed to Treat)
NOS	Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale;
OR	iloraz szans (odds ratio)
OR Peto	Iloraz szans obliczany metodą Peto (Peto Odds Ratio)
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBL	pirybedyl
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PDS	Skala oceny dyskinezy w chorobie Parkinsona (Parkinson Dyskinesia Scale)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency

PICOS	Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie (Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PRX	pramipeksol
PSC	Parkinson Society Canada
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTChPiIZR	Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RNL	Ropinirol
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	Błąd standardowy (Standard Error)
SHAPS	Psychometryczna skala oceny przyjemności (Snaith–Hamilton pleasure scale)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPDRS	Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona (Unified Parkinson's Disease Rating Scales)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WHO	World Health Organization
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	Średnia ważona różnica (Weighted Mean Difference)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.1.1. Informacje podstawowe	14
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	14
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	15
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	48
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	49
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	53
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	53
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	53
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	56
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	59
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	59

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	59
4.3.	Komentarz Agencji	60
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	61
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	61
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	61
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	62
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	65
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.4.	Komentarz Agencji	71
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	75
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	76
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	76
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	77
12.	Kluczowe informacje i wnioski	79
13.	Źródła.....	82
14.	Załączniki.....	86

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.11.2015 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2857.2015.MR

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,088 mg, 30 szt., EAN 5909990804405
 - Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,18 mg, 30 szt., EAN 5909990804443
 - Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 30 szt., EAN 5909990804467
 - Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 100 szt., EAN 5909990804474
 - Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 100 szt., EAN 5909990804498
 - Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 30 szt., EAN 5909990804481

Wnioskowane wskazanie:

U dorosłych 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”)

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,088 mg, 30 szt., EAN 5909990804405
- Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,18 mg, 30 szt., EAN 5909990804443
- Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 30 szt., EAN 5909990804467
- Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 100 szt., EAN 5909990804474
- Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 100 szt., EAN 5909990804498
- Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 30 szt., EAN 5909990804481

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK x NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czostów k/W-wy, Polska

Wnioskodawca:

Adamed Sp. z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czostów k/W-wy, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.11.2015 r., znak PLR.4600.2857.2015.MR (data wpływu do AOTMiT 18.11.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Hitoff (Pramipexolum), tabl., 0,088 mg, 30 szt., EAN 5909990804405,
- Hitoff (Pramipexolum), tabl., 0,18 mg, 30 szt., EAN 5909990804443,
- Hitoff (Pramipexolum), tabl., 0,35 mg, 30 szt., EAN 5909990804467,
- Hitoff (Pramipexolum), tabl., 0,35 mg, 100 szt., EAN 5909990804474,
- Hitoff (Pramipexolum), tabl., 0,7 mg, 100 szt., EAN 5909990804498,
- Hitoff (Pramipexolum), tabl., 0,7 mg, 30 szt., EAN 5909990804481

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.12.2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-30/TG/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.01.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2857(4).2015.MR z dnia 12.01.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] 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, Kraków, wrzesień 2015.
- [REDAKTOWANE] 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 kliniczna - przegląd systematyczny badań. Kraków, wrzesień 2015.
- [REDAKTOWANE] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hitoff® (pramipeksol) 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”). Analiza ekonomiczna. Kraków, październik 2015.
- [REDAKTOWANE] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu produktu Hitoff® (pramipeksol) 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”). Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków, październik 2015.

oraz analizy i dokumenty przekazane w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych:

- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Hitoff zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2857(3).2015.MR

- [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”). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań. Kraków, wrzesień 2015.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności oraz działania podjęte przez Agencję zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wykaz niezgodności po uzupełnieniach wymagań minimalnych.

Uwaga	Wyjaśnienie wnioskodawcy	Działania podjęte przez Agencję
Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). We wskazaniu refundacyjnym opisanym we wniosku uwzględniono pacjentów dorosłych, natomiast w analizie klinicznej w opisie populacji uwzględniono wszystkich pacjentów chorych na chorobę Parkinsona niezależnie od wieku (s. 21 analizy klinicznej wnioskodawcy).	„W analizie klinicznej, na stronie 21. (rozdz. 2.4.) przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy (na podstawie schematu PICOS) w zakresie populacji (P) pacjentów definiowanej jako: „chorzy z idiopatyczną chorobą Parkinsona, u których zastosowano pramipeksol 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”)”. Powyższe zdanie uzupełnione zostało określeniem „dorośli chorzy...”. Pomimo braku określenia „pacjentów dorosłych” w ww. fragmencie w pierwotnej wersji analizy, w toku wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych do analizy włączono tylko badania przeprowadzone wśród pacjentów dorosłych, co można zweryfikować analizując kryteria włączenia pacjentów do poszczególnych pierwotnych badań klinicznych (opisane w odpowiednich tabelach w rozdziale 15.4.)”	Wyjaśnienie zaakceptowane. Brak uwag
Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie klinicznej jako interwencję ocenianą wskazano stosowanie produktu leczniczego Hitoff (pramipeksol, tabletki), nie odniesiono się zatem do stosowania pramipeksolu w monoterapii i w leczeniu skojarzonym z lewodopą.	„Interwencją ocenianą w analizie jest produkt leczniczy Hitoff zawierający pramipeksol, a w analizie klinicznej odniesiono się do stosowania ww. pramipeksolu w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą, co zawarto w samym tytule niniejszej analizy. Ocenę efektów klinicznych pramipeksolu (produkt leczniczy Hitoff) stosowanego w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą, opisano w odpowiednich rozdziałach analizy, uwzględniając zarówno porównanie z ropinirolem, jak i pirybedylem. W rozdziale 2.4. (strona 22.), a także w innych fragmentach rozdziału 2. uzupełniono, że interwencję wnioskowaną (I) jest stosowanie produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol, tabletki) w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą.”	Wyjaśnienie zaakceptowane. Brak uwag
Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Analiza strategii wyszukiwania wnioskodawcy wskazuje na błąd systematyczny. W bazie Embase zastosowano filtr, który uniemożliwił wyszukanie badań o niższej wiarygodności, które zostały wymienione w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Zastosowanie strategii zgodnej z PICO wnioskodawcy pozwoliło na odnalezienie badań spełniających kryteria wyszukiwania, które nie zostały włączone do analizy	W bazie Embase zastosowano standardowo filtry: Controlled Clinical Trial oraz Randomized Controlled Trial (jako jedne z dostępnych, poza: Cochrane Review, Systematic Review oraz Meta-analysis). Jak zaznaczono w rozdz. 2.4. (str. 23.) – w pierwszej kolejności wyszukano badania o najwyższym stopniu wiarygodności umożliwiające bezpośrednie (a następnie pośrednie) porównanie pramipeksolu z wybranymi komparatorami, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności. Przytoczona referencja: <i>Gambarin M, Antonini A, Moretto G, i wsp. Pisa syndrome without neuroleptic exposure in a patient with Parkinson's disease: case report. Mov Disord. 2006 Feb;21(2):270-3.</i> jest identyfikowalna w bazie Pubmed i nie została uwzględniona w analizie klinicznej ze względu na wykazany brak związku pomiędzy syndromem PS – występującym najczęściej w wyniku stosowania leków antypsychotycznych, a stosowaniem pramipeksolu i lewodopy u pacjentki z chorobą Parkinsona. Referencji: <i>Renoux C, Dell'Aniello S, Brophy JM, Suissa S. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Jan;21(1):34-41.</i> nie zidentyfikowano (jakkolwiek dostępna jest przez bazę Pubmed), niemniej dane z zakresu podwyższonego ryzyka wystąpienia niewydolności serca w czasie stosowania pramipeksolu opisano w analizie klinicznej w oparciu o raport agencji	Wyjaśnienie niezaakceptowane. Opis w rozdziale 4.1.2.

Uwaga	Wyjaśnienie wnioskodawcy	Działania podjęte przez Agencję
wnioskodawcy.	<p><i>Food and Drug Administration</i> z 2012 roku (http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm319779.htm) (ref. [58], rozdz. 8.1.), który opracowano na podstawie badania kohortowego przeprowadzonego na podstawie danych z rejestru UK General Practice Research Database i opisanego w referencji Renoux i wsp., 2012.</p> <p>Powyższe badanie Renoux i wsp., 2012 uwzględniono jako włączoną do rozdziału 8. (Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa pramipeksolu) i w rozdz. 8.1. streszczono jego wyniki [68]. Dodatkowo, jako badanie typu <i>case-control</i> zostało ono ocenione w odpowiedniej subskali NOS w rozdz. 15.10. Badanie to zostało również uwzględnione w tabeli z oceną GRADE (rozdz. 15.13.).</p> <p>Referencja: <i>Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. JAMA Intern Med. 2014 Dec;174(12):1930-3.</i></p> <p>nie została zidentyfikowana, co stanowi niedopatrzenie ze strony autorów analizy klinicznej, niemniej w analizie klinicznej opisano wcześniej (rozdz. 8.2.) przypadki zaburzeń kontroli impulsów wynikające z terapii pramipeksolem; opis zostanie dodany do uzupełnionej wersji Analizy klinicznej.</p> <p>Powyższe badanie Moore i wsp., 2014 zostało uwzględnione jako włączone do rozdziału 8. (Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa pramipeksolu), a w rozdz. 8.2. streszczono jego założenia, metody i wyniki [69]. Badanie to zostało również uwzględnione w tabeli z oceną GRADE (rozdz. 15.13.).</p>	
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia). Stwierdzono brak charakterystyk kilku badań, m.in. Kunig 1999 (Clin. Neuropharmacol. 1999 Sep-Oct; 22(5): 301-5, referencja [46]). Wiąże się to z niespełnieniem wymogów określonych w §4. ust. 3 pkt 5 lit. a-h Rozporządzenia.	<p>Charakterystyka badań w postaci tabelarycznej znajduje się w rozdz. 14.5. analizie klinicznej i obejmuje opisy: typu badania (metodologii), populacji, schematu leczenia, długości trwania okresu leczenia i obserwacji, odsetka pacjentów utraconych z badania, ocenianych punktów końcowych i szczegółowych kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania, w odniesieniu do badań randomizowanych i badań nierandomizowanych z grupą kontrolną włączonych do analizy klinicznej tj. badań, których wyniki (w ramach porównania bezpośredniego, jak i pośredniego) stanowią podstawę wnioskowania o efektywności pramipeksolu względem wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu.</p> <p>W związku z powyższym badania określone w bibliografii jako: <i>o niższej wiarygodności/ inne badania kliniczne (RCT, non-RCT) niekwalifikujące się do włączenia do właściwej części analizy klinicznej</i>, nie zostały wyszczególnione w zestawieniu tabelarycznym w rozdz. 14.5. Jednak opis tych badań, w tym: pogrupowanie według rodzaju badania, opis metodologii, ocenianej populacji i interwencji ww. badań (w tym badania Kunig 1999) znajduje się w rozdziale 15.7, w tabelach numer 107 oraz numer 108. Z kolei, szczegółowe opisy charakterystyki populacji znajdują się w tabelach numer 84-98 w rozdz. 15.4., w tym np. charakterystyka populacji włączonej do badania Kunig [referencja 46] - tabela numer 94. (strona 201).</p>	Wyjaśnienie zaakceptowane. Brak uwag.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W analizie klinicznej wnioskodawcy m.in. nie odnaleziono wyników podanych w publikacji Hubble 1995.	<p>„W poprzedniej wersji analizy klinicznej (wrzesień 2015), zestawienie wyników uzyskanych w badaniach typu <i>head-to-head</i>, jak i wyniki uzyskane w wyniku porównania pośredniego nie przedstawiono w sposób tabelaryczny, a jedynie w sposób opisowy w rozdziale 12. Niemniej, w obecnej wersji AK (styczeń 2016) wersję opisową Podsumowania wyników w rozdziale 12. uzupełniono odpowiednimi tabelami zawierającymi dane dla najważniejszych analizowanych punktów końcowych.</p> <p>Wyniki pierwotnych badań [2]-[32] wykorzystanych do porównania pośredniego przedstawione są w zakresie niezbędnym do wykonania porównania pośredniego – w tabelach znajdujących się w odpowiednich rozdziałach analizy klinicznej.</p> <p>Wyniki badania Hubble i wsp., 1995 [2] nie zostały ostatnie wykorzystane do porównania pośredniego z powodów wyszczególnionych na początku rozdz. 5.4., podobnie jak innych badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego, ale z których dane nie mogły być wykorzystane:</p> <p>(„Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 9 tygodni w badaniu [2], 10 tygodni w badaniu [3] (pramipeksol 0,3-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 12 tygodni w badaniu [24] (ropinirol 1,0-10,0 mg/dobę vs placebo).</p> <p>Brak możliwości wykonania porównania pośredniego ze względu na brak wspólnych punktów końcowych oraz sposób przedstawienia wyników liczbowych w zakresie zmian nasilenia objawów ocenianych w skali UPDRS w poszczególnych badaniach klinicznych ([2] – bezwzględne wartości zmian w subskali UPDRS II oraz subskali UPDRS III, [3] – bezwzględna wartość różnicy zmian (95% CI) w całkowitej skali UPDRS (<i>Total</i>), [24] – procentowe wartości zmian w subskali UPDRS III przedstawione graficznie).”</p>	Wyjaśnienie zaakceptowane. Brak uwag.
Nie przedstawiono kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CER dla wnioskowanej interwencji	<p>„Wnioskodawca ubiega się o refundację produktu leczniczego Hitoff® dostępnych w 7 prezentacjach różniących się zarówno mocą jednostki (0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg lub 0,7 mg pramipeksolu) jak i liczbą jednostek w opakowaniu (30 lub 100).</p> <p>Wysokie prawdopodobieństwo jest zdarzenie, że prezentacje o niskiej zawartości</p>	Wyjaśnienie zaakceptowane. Szczegóły w rozdziale 5.3.

Uwaga	Wyjaśnienie wnioskodawcy	Działania podjęte przez Agencję
<p>nie jest wyższy od CER dla komparatora (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia), mimo zachodzenia okoliczności przedstawionych w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej. Wnioskodawca oparł modelowanie o średnią ważoną udziałami w refundacji cenę leku Hitoff, wprowadzając dodatkowo niepewność dotyczącą tych udziałów. Kalkulacja na podstawie średniej ceny nie spełnia kryterium przedstawionego w § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia, jak również w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków. Ceny oszacowane przez wnioskodawcę nie zapewniają, że koszt stosowania wnioskowanego nie jest wyższy niż koszt komparatora.</p>	<p>substancji czynnej i niskiej liczbie jednostek w opakowaniu wykorzystywane będą wyłącznie lub przede wszystkim na etapie miareczkowania dawki. Etap ten stanowi tylko niski ułamek całego okresu stosowania analizowanego leku we wnioskowanym wskazaniu (kilka tygodni vs. kilkuletnia terapia).</p> <p>Z tego powodu wykorzystano średni ważony kształtem rynku koszt 1 mg pramipeksolu w obliczeniach. Identyczne podejście zastosowano w odniesieniu do komparatorów, wykorzystując dane dotyczące kształtu rynku cechujące się wyższą wiarygodnością niż dane dla pramipeksolu.</p> <p>Mając na uwadze w/w aspekty, autorzy analiz oraz wnioskodawca podtrzymują swoje stanowisko, iż wprowadzenie dodatkowego parametru niepewnego określającego oczekiwany kształt rynku sprzedaży refundowanych preparatów pramipeksolu przewyższa ograniczenia analizy przeprowadzanej przy uwzględnieniu wyłącznie jednej z grona proponowanych prezentacji analizowanej technologii ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> odrębną metodę estymacji kosztu wnioskowanej technologii niż komparatorów; wysokie niepewne założenie, że jedna prezentacja produktu Hitoff® jest stosowana przez cały okres terapii u danego pacjenta (zarówno na etapie miareczkowania jak i w leczeniu podtrzymującym). <p>Dodatkowy wariant analizy ekonomicznej przeprowadzanej dla każdej prezentacji produktu Hitoff® z osobną stanowi niewątpliwie uzupełnienie wyników analizy ekonomicznej przedłożonej Agencji. Poniżej przedstawiono wyniki wszystkich wymaganych przez Agencję oszacowań.</p> <p>Uwzględniono założenia analizy podstawowej i model przedłożony Agencji. Przy ocenie poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii nie modyfikowano istotnie modelu.</p> <p>Mając na uwadze możliwość kalkulacji progowej ceny zbytu netto z perspektywy NFZ również przy założeniu wpisania wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej z komparatorem (w sytuacji kiedy cena progowa będzie niższa niż cena wyliczona z limitu), dokonano również zmiany w module obliczeniowym analizy ekonomicznej dla wariantu uwzględniającego poszczególne prezentacje wnioskowanej technologii – w zakresie komórek E279:F285 arkusza „Obliczenia AE” dokonano następujących zmian:</p> <ul style="list-style-type: none"> Formuła komórki E279 zmodyfikowano do postaci: $=JEZELI(E268="nie";G257;(Listy!\$N7*(1+E\$251)/70%-Listy!\$J7)/1,08/1,05)$ Formułę w/w komórki „przeciągnięto” do końca zakresu (na komórki z zakresu E280:E285) Formuła komórki F279 zmodyfikowano do postaci: $=JEZELI(F268="nie";G257;(Listy!\$N7*(1+F\$251)/70%-Listy!\$J7)/1,08/1,05)$ Formułę w/w komórki „przeciągnięto” do końca zakresu (na komórki z zakresu F280:F285) <p>W pierwotnej wersji modelu zmiany prezentacji można było dokonać poprzez zmianę wartości w komórkach G78:H84 arkusza „Ustawienia”, wprowadzając 1 dla ocenianej w danym momencie prezentacji i 0 dla pozostałych. Niemniej załączony do niniejszego pisma model ekonomiczny rozbudowano o możliwość uwzględnienia poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii w obliczeniach. Umożliwiono uwzględnienie tylko jednej prezentacji wnioskowanej technologii zarówno w analizie ekonomicznej (podstawowej prezentowanej w arkuszu „Wyniki AE” i wrażliwości), jak i w analizie wpływu na budżet (podstawowej prezentowanej w arkuszu „Wyniki BIA” i wrażliwości).</p> <p>Wyniki wariantów uzupełniających analizę ekonomiczną zostały przedstawione w tabelach poniżej.</p> <p>Uwzględniono cały rynek komparatorów, oceniając koszt ropinirolu na podstawie średniego ważonego kosztu tej substancji czynnej.”</p>	
<p>Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). W przedłożonych analizach nie podano danych osobowych ankietowanych ekspertów.</p>	<p>„Ileokroć w tekście analiz pojawiało się odniesienie do wyników badania kwestionariuszowego, referencji [56] analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet czy eksperta klinicznego odwoływano się do informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego szczegółowo opisanego w raporcie z analizy ekonomicznej – rozdział 12.1.</p> <p>Dane osobowe zawarto w tabeli 23. raportu z analizy ekonomicznej (strona 75.; rozdział 12.1.)”</p>	<p>Wyjaśnienie zaakceptowane. Brak uwag</p>
<p>Ponadto, w odniesieniu do wszystkich przedłożonych analiz, wskazane byłoby</p>	<p>„Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną; jako interwencje alternatywne do porównania z produktem leczniczym</p>	<p>Wyjaśnienie zaakceptowane. Brak uwag.</p>

Uwaga	Wyjaśnienie wnioskodawcy	Działania podjęte przez Agencję
<p>porównanie wnioskowanej interwencji z najtańszym komparatorem stosowanym we wnioskowanym wskazaniu.</p>	<p>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: analogiczny zakres wskazań, w 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. Zasadność wyboru powyższych komparatorów potwierdzają zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej jak również informacje od eksperta klinicznego współpracującego przy realizacji zlecenia (por. informacje poniżej).</p> <p>Wynika z tego że pramipeksol powinien być stosowany w grupie pacjentów o określonej charakterystyce, którzy dobrze odpowiadają na leki działające w tym samym mechanizmie (pobudzenia receptorów D2) co wnioskowana interwencja.</p> <p>W HTA dołączonego do Wniosku uwzględniono opcjonalne technologie refundowane możliwe do stosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji i powszechnie wykorzystywane w analizowanym wskazaniu w Polsce – stosowanie refundowanych preparatów agonistów receptorów dopaminowych (pirybedylu i ropinirolu).</p> <p>Wybór opcjonalnej technologii uzasadniono przede wszystkim:</p> <ul style="list-style-type: none"> zakresem wykorzystania w/w preparatów we wnioskowanym wskazaniu (na podstawie wyników badania kwestionariuszowego ustalono, że w/w preparaty stosowane są wśród 83% pacjentów z analizowanej populacji; u pozostałych trudno jednoznacznie wskazać odpowiedni schemat terapeutyczny, gdyż jest on bardzo zróżnicowany i często nie uwzględnia dodatkowej opcji terapeutycznej – braku zmiany schematu po wystąpieniu analizowanego stanu lub tylko opiera się na zmianie dawkowania leków przyjmowanych przed wystąpieniem stanu klinicznego wskazanego we Wniosku); opinią eksperta klinicznego świadczącego, że uwzględnione komparatory będą praktycznie jedynymi przejmowanymi przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji – zgodnie z opinią eksperta u pacjentów niestosujących obecnie agonistów receptorów dopaminowych mogą być stosowane "Rotygotyna, Amantadyna, Selegilina, Klozapina, Inhibitory COMT" (pytanie 2. kwestionariusza), przy czym większość z w/w substancji jest również stosowana w przypadku leczenia agonistami receptorów dopaminowych. Ekspert również wskazuje, że dodatkowe przejścia przez wnioskowaną technologię w/w schematów praktycznie nie wystąpią - ekspert wskazuje 1% przejścia i precyzuje: „Dotyczy Rotygotyny. Myślę, że w przypadku pozostałych - praktycznie nie, ponieważ większość klinicystów, którzy albo nie widzą wskazania do DA [agonistów receptorów dopaminowych - przy.au.] albo obserwowali np. zaburzenia tolerancji czy brak efektu DA nie sięgnie po kolejny lek z tej grupy” (pytanie 5.); Rotygotyna nie jest refundowana w Polsce; zakresem wskazań objętych refundacją; rekomendacjami klinicznymi w zakresie stosowania leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji (jako komparatory uwzględniono substancje z tej samej grupy terapeutycznej) <p>Analizując informacje przedstawione w arkuszu „Źródła danych” modelu ekonomicznej należy uznać, że najtańszym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest stosowanie preparatu ropinirolu o nazwie Ceurolex SR (tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg, EAN 5909991049294) – najtańszego preparatu ropinirolu, cechującego się niższym kosztem jednostkowym (DDD) od jednego refundowanego preparatu pirybedylu (Pronoran).</p> <p>Dołączony do niniejszego pisma model został rozbudowany o możliwość uwzględnienia najtańszej opcji terapeutycznej wśród preparatów ropinirolu.</p> <p>Jako uzupełnienie analizy wrażliwości przedłożonej Agencji, poniżej przedstawiono wyniki porównania wnioskowanej technologii (wszystkie prezentacje produktu Hitoff® łącznie oraz każda z prezentacji z osobna).”</p>	

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,088 mg, 30 szt., EAN 5909990804405 Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,18 mg, 30 szt., EAN 5909990804443 Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 30 szt., EAN 5909990804467 Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 100 szt., EAN 5909990804474 Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 100 szt., EAN 5909990804498 Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 30 szt., EAN 5909990804481
Kod ATC	N04BC05 - Leki dopaminergiczne, agonisty dopaminy: pramipeksol
Substancja czynna	pramipeksol
Wnioskowane wskazanie	U dorosłych 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”)
Dawkowanie	Dawkę dobową podaje się w trzech równo podzielonych dawkach. <u>Leczenie początkowe:</u> Dawki powinny być stopniowo zwiększane co 5 - 7 dni, od dawki początkowej 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę. Dawkowanie należy zwiększać do osiągnięcia największej skuteczności leczenia pacjentom, u których nie przewiduje się wystąpienia objawów niepożądanych przekraczających próg tolerancji. Szczegółowy schemat zwiększania dawkowania preparatu pramipeksol zamieszczono w tabeli ChPL Hitoff. Jeśli konieczne jest dalsze zwiększenie dawki dobowej, dawka powinna być zwiększana o 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę. Należy jednak zaznaczyć, że ryzyko wystąpienia senności zwiększa się po dawkach większych niż 1,5mg/dobę. <u>Leczenie podtrzymujące:</u> Dawka indywidualna pramipeksolu powinna mieścić się w przedziale od 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) do maksymalnie 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę. Podczas zwiększania dawki, w głównych badaniach, skuteczność była obserwowana począwszy od dawki dobowej 1,1mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane z uwzględnieniem odpowiedzi klinicznej i występowania działań niepożądanych. W badaniach klinicznych około 5 % pacjentów otrzymywało produkt w dawkach mniejszych niż 1,1 mg zasady (1,5 mg soli). W zaawansowanej chorobie Parkinsona, pramipeksol w dawki większe niż 1,1 mg zasady (1,5 mg soli) na dobę mogą być odpowiednie dla pacjentów, u których zamierza się zmniejszyć dawki lewodopy. Zaleca się, aby dawka lewodopy była zmniejszana w czasie zwiększania dawki oraz leczenia podtrzymującego preparatem pramipeksol, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pramipeksol jest agonistą dopaminy, wiążącym się wysoce selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D2, spośród których ma największe powinowactwo do receptorów D3 wykazując pełną istotną aktywność. Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w ciele prądkowanym. Badania na zwierzętach wykazały, że pramipeksol hamuje syntezę, uwalnianie i przemianę dopaminy.

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również 2 inne prezentacje: Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,18 mg, 100 szt., EAN 5909990804450 oraz Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,088 mg, 100 szt., EAN 5909990804436.

Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> [dostęp: 08.01.2016 r.]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	04.08.2010 r, URPL
Zarejestrowane wskazania do stosowania	u dorosłych 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”)
Status leku sierocego	brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Hitoff

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Hitoff nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,088 mg, 30 szt., EAN 5909990804405 – ██████████ Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,18 mg, 30 szt., EAN 5909990804443 – ██████████ Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 30 szt., EAN 5909990804467 – ██████████ Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 100 szt., EAN 5909990804474 – ██████████ Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 100 szt., EAN 5909990804498 – ██████████ Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 30 szt., EAN 5909990804481 – ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca - 170.0 „Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	u dorosłych 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”)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie: *u dorosłych 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”)* jest wskazaniem on-label. Treść wskazania zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

W przypadku kategorii refundacyjnej wnioskodawca wnioskuje o nadanie kategorii dostępności refundacyjnej: Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń (wskazanie wnioskowane pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym).

Wnioskodawca poprawnie uzasadnił włączenie leku do istniejącej grupy limitowej: 170.0 „Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych”.

Stosowanie leku Hitoff spełnia wymagania odnoszące się do odpłatności 30% zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 4 ustawy o refundacji.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Choroba Parkinsona (ChP) należy do pierwotnych schorzeń zwyrodnieniowych układu pozapiramidowego, zajmuje układ nigrostriatalny i przebiega z objawami zespołu hipertoniczno-hipokinetycznego, na który składają się: sztywność mięśni, spowolnienie ruchowe oraz drżenie spoczynkowe.

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)

Wczesny okres choroby

Na początku choroby dominują objawy ruchowe charakterystyczne dla zespołów parkinsonowskich: drżenie spoczynkowe, sztywność, bradykinezja, problemy z zachowaniem równowagi. Symptomy te łatwo wówczas poddają się leczeniu farmakologicznemu. Do objawów od początku słabo poddających się takiej terapii należą dyzartria i zaburzenia równowagi.

Późny okres choroby

W zaawansowanym okresie ChP pogarsza się odpowiedź na leczenie dopaminergiczne i pojawiają się inne zaburzenia, ograniczające jakość życia chorego, które można podzielić na: "dopaminergiczne", zmniejszające się w efekcie optymalizacji leczenia lewodopą i/lub agonistami receptorów dopaminowych, i "niedopaminergiczne", nieustępujące pod wpływem modyfikacji tych leków.

Zaburzenia „dopaminergiczne”

W późnym okresie choroby, w wyniku długotrwałego stosowania lewodopy uznawanej za złoty standard w leczeniu ChP, występują dodatkowo fluktuacje ruchowe i dyskinezy. Fluktuacje i dyskinezy pojawiają się u ponad 50% chorych z ChP w ciągu pierwszych 3 lat leczenia.

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*),
- 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*).

Źródło: AOTM-OT-4350-38/2014

Epidemiologia

Parkinsonizm należy do jednej z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego. Według aktualnych danych w Polsce na chorobę Parkinsona cierpi około 80 tysięcy osób. Rocznie rozpoznaje się to schorzenie u około 1% osób powyżej 60 roku życia.

Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia parkinsonizmu jest wiek. Choroba ta rzadko występuje poniżej 50 roku życia, a wraz z wiekiem częstość jej występowania stopniowo wzrasta. W grupie wiekowej 50-54 lat współczynnik zapadalności wynosi 20/100 000, a w grupie wiekowej 60-64 już 30/100 000. Powyżej 65 roku życia następuje gwałtowny wzrost zapadalności i wśród osób w wieku 70-74 lat wynosi 80/100 000. Chociaż płeć nie ma zasadniczego znaczenia, to obserwuje się, iż w grupach wiekowych powyżej 70 roku życia częściej chorują mężczyźni – współczynnik wśród mężczyzn wynosi 100/100 000, a wśród kobiet 70/100 000.

Źródło: AOTM-OT-4350-38/2014

Rokowanie

Choroba ma charakter postępujący - narastają zaburzenia ruchowe, trudności w poruszaniu się, upadki. W zaawansowanym stadium choroba powoduje ciężką niesprawność, prowadzącą do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób.

U 80-90% nieleczonych chorych po 15 latach dochodzi do znacznej niepełnosprawności lub śmierci. Leczenie wydłuża okres sprawności o 7-10 lat. Czynniki pogarszającymi rokowanie (szybsze nasilanie się zaburzeń ruchowych i krótsze przeżycie) u chorego ze świeżo rozpoznaną ChP są: starszy wiek w chwili ujawnienia się choroby, współistniejące choroby, sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe będące pierwszymi objawami i gorsza odpowiedź na lewodopę.

Źródło: AOTM-OT-4350-38/2014

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Informacje dotyczące populacji wnioskowanej przedstawione przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Wskazanie	[REDACTED]		Prof. dr hab. med. Jarosław Sławek Konsultant wojewódzki w dz. neurologii (woj. pomorskie)	
	Liczba osób w Polsce z danym wskazaniem (chorobowość)	Liczba nowych przypadków w Polsce z danym wskazaniem w ciągu roku (zapadalność)	Liczba osób w Polsce z danym wskazaniem (chorobowość)	Liczba nowych przypadków w Polsce z danym wskazaniem w ciągu roku (zapadalność)
Idiopatyczna ch. Parkinsona - w monoterapii (bez lewodopy)	Ok. 10 000	Ok. 1000	Brak polskich danych epidemiologicznych, ekstrapolując dane zagraniczne - europejskie: około 60-80 tys, ale w monoterapii najwyżej 5% z tej grupy	Zapadalność około 8000 /rok , monoterapia agonistą- najwyżej u 30%, raczej u chorych młodszych
Idiopatyczna ch. Parkinsona - 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”)	Ok. 70 000	Ok. 1000	Okolo 30-40% chorych (z całej populacji chorych na ch. Parkinsona)	W okresie wczesnym również może taka kombinacja zachodzić, pewnie u 25% z grupy 8 000 nowych chorych co roku
Przybliżona łączna liczba osób w Polsce, które mogą stosować produkt Hitoff	5 tys. osób		-	-
Komentarz eksperta	Epidemiologia choroby Parkinsona wg danych z piśmiennictwa dotyka średnio ok. 0,3 proc. osób w populacji ogólnej krajów uprzemysłowionych, jednak w starszych grupach wiekowych odsetek ten jest znacznie wyższy. W Polsce brak danych epidemiologicznych, możemy opierać się tylko na badaniu PolSenior, w którym przeprowadzono wieloaspektową ocenę codziennego funkcjonowania Polaków w różnych okresach starości, objawy tej choroby stwierdzono u 0,56 proc. badanych osób między 55 a 59 rokiem życia, a już u 2,6 proc. pacjentów w grupie po 65 roku życia.		-	-

Z uwagi na termin i obszerność przekazanej przez NFZ bazy danych, ekstrakcja niezbędnych danych nie była możliwa.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- www.guidelines.gov
- www.nice.org.uk
- www.neuroedu.pl
- www.mp.pl
- www.sign.ac.uk
- www.aan.com
- www.parkinson.ca
- www.eaneurology.org
- <http://www.movementdisorders.org/MDS-ES>
- <http://towarzystwo.chorobaparkinsona.org.pl/>
- <https://ptneuro.pl>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 11-13.01.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTChPiIZR 2014 (Polska)	Wytyczne rekomendują zastosowanie w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona: głębokiej stymulacji mózgu, podskórnych wlewnów apomorfiny, dojelitowych wlewnów lewodopy z karbidopą.
PSC 2012 (Kanada)	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.
EFNS i MDS-ES 2013 (Europa)	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 wywołania 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 inhibitorów MAO-B oraz COMT, włączenie do terapii amantadyny lub atypowych leków przeciwpsychotycznych, metoda DBS-STN, zastosowanie ciągłych wlewnów 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).
NHMRC 2011 (Australia)	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.
AHRQ 2010 (USA)	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.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
SIGN 2010 (Szkocja)	<p>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 (zaleceni nieergolinowi agoniści dopaminy: apomorfina, pramipeksol, ropinirol, rotygotyna), inhibitory MAO-B, leki antycholinergiczne (nie zalecane jako terapia pierwszego wyboru oraz u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi).</p> <p>U pacjentów z zaburzeniami ruchowymi, dyskinezami i fluktuacjami ruchowymi, rekomendowane są: kombinacja terapii doustnej/transdermalnej, bardziej inwazyjne terapie (infuzja apomorfiny lub lewodopy dodwunastniczo); neurochirurgia - najczęściej głęboka stymulacja mózgu.</p>
NICE 2006 (Wielka Brytania)	<p>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).</p> <p>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.</p>
AAN 2006 (USA)	<p>W celu redukcji stanów „off” w chorobie Parkinsona rekomendowane są: entakapon, rasagilina; dodatkowo w celu redukcji stanów „off” rozważone powinny być: pergolid, pramipeksol, ropinirol, to kapon, apomorfina i selegilina. Można także rozważyć zastosowanie apomorfiny, selegiliny oraz kabergoliny. Amantadyna może być zastosowana w terapii w celu redukcji dyskinez.</p>
WHO 2006 (Świat)	<p>Wytyczne rekomendują stosowanie: lewodopy, agonistów dopaminy, inhibitorów DDCl, inhibitorów COMT, inhibitorów MAO-B, a także leków antycholinergicznych i amantadyny.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. med. Jarosław Sławek Konsultant wojewódzki w dz. neurologii (woj. pomorskie)	
Interwencje stosowane obecnie	„Leczenie wczesnej choroby Parkinsona – alternatywne terapie (szczególnie po 70 rż) – monoterapia lewodopą (Nakom, Madopar, Sinemet) od początku choroby – około 60%-70% chorych, niekiedy u młodszych chorych dodatkowo amantadyna i selegilina jako leki początkowo stosowane, ale ich skuteczność w monoterapii wyczerpuje się po około 1 roku. W zaawansowanej ch. Parkinsona: - lewodopa (ale sama często wywołuje fluktuacje i dyskinezy, co wymaga dołączenia innego leku np. agonisty i zmniejszenia dawek lewodopy u około 30-40%. Można dołączyć inhibitor COMT jak entakapon, ale lek jest drogi, nier refundowany i w praktyce rzadko używany, tolkapon podobnie plus jeszcze restrykcyjny protokół monitorowania), na dyskinezy rekomenduje się amantadynę, ale jak lek dodany do lewodopy - skrajnie zaawansowana ch. Parkinsona – operacje DBS (Deep Brain Stimulation), apomorfina i duodopa – nier refundowane (niestety!!!) w Polsce”	„Ropinirol (40%): Monoterapia, terapia dodana, prewencja dyskinez i leczenie fluktuacji Pirybedyl (5%): Monoterapia, terapia dodana, Rotygotyna (0,1%): Monoterapia, terapia dodana, leczenie fluktuacji”
Interwencje, które mogą zostać zastąpione	„Nic nie zostanie zastąpione poza innym lekiem z tej grupy (tzn. innym agonistą)”	„Część pacjentów leczonych dotychczas ropinirolem lub pirybedylem ze względu na niedostateczną tolerancję dotychczas stosowanych leków może zamieć swoje leczenie na preparat Hitoff.”
Interwencje najtańsze	„Lewodopą”	„Jedynie refundowane w Polsce preparaty agonistów dopaminergicznych to preparaty ropinirolu i pirybedylu.”
Interwencje najskuteczniejsze	„Lewodopa oraz agoniści dopaminy, w tym właśnie pramipeksol”	„Ropinirol jest uznawany za najlepszego agonistę, który jest stosowany obecnie w Polsce i uzyskał refundację z środków publicznych. Należy podkreślić, że stosowane pramipeksolu jest technologią równorzędną”
Interwencje zalecane przez wytyczne	„Lewodopa oraz agoniści dopaminy, w tym właśnie pramipeksol”	„Pramipeksol (postać standardowa), Ropinirol (postać standardowa), Rotygotyna, Pirybedyl”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 2015.86), obecnie we wskazaniu „Choroba i zespół Parkinsona”, finansowane ze środków publicznych w Polsce są leki zawierające substancje czynne amantadynum, biperidenu, levodopum + benserazidum, levodopum + benserazidum, piribedilum, ropinirolum. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu „Choroba i zespół Parkinsona”, wydawane w aptece na receptę

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	LF	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDP
Amantadynum	Viregyt-K, kaps., 100 mg	50 szt.	5909990320912	169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - amantadyna	14,9	15,65	20,28	20,28			6,08
Biperidenu m	Akineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	5902023772306	167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - biperiden	12,1	12,71	16,7	16,44		30%	5,19
	Akineton, tabl., 2 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990193219		11,88	12,47	16,46	16,44			4,95
	Akineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	5909990500604		12,1	12,71	16,7	16,44			5,19
	Akineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	5909990503834		11,86	12,45	16,44	16,44			4,93
	Akineton, tabl., 2 mg	50 szt.	5909991199913		12,37	12,99	16,98	16,44			5,47
	Akineton, tabl., 2 mg	50 szt.	5909991216405		12,1	12,71	16,7	16,44			5,19
	Akineton, tabl., 2 mg	50 szt.	5909997076140		12,2	12,81	16,8	16,44			5,29
Levodopum + Benserazidum	Madopar, kaps., 200+50 mg	100 szt.	5909990095216	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające levodopę z inhibitorem dekarboksylazy	85	89,25	102,21	102,21	dystonia wrażliwa na levodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona; niedobór hydroksylazy tyrozyny	ryczałt	3,56
	Madopar 125 mg, kaps., 100+25 mg	100 szt.	5909990095018		42,5	44,63	53,59	53,59			3,2
	Madopar 125 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg	100 szt.	5909990748723		42,5	44,63	53,59	53,59			3,2
	Madopar 250 mg, tabl., 200+50 mg	100 szt.	5909990095117		85	89,25	102,21	102,21			3,56
	Madopar 62,5 mg, kaps., 50+12,5 mg	100 szt.	5909990094912		21,25	22,31	28,16	26,79			4,57
	Madopar 62,5 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50+12,5 mg	100 szt.	5909990748624		21,25	22,31	28,16	26,79			4,57
Levodopum +	Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	100 szt.	5909990377510		42,5	44,63	53,59	53,59			3,2

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	LF	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDP
Benserazidum	Nakom, tabl., 250+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990175215		51,62	54,2	68,29	68,29			4,44
	Nakom Mite, tabl., 100+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990175314		39,96	41,96	50,92	50,92			3,2
	Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	100 szt.	5909990020416		78,24	82,15	95,1	95,1			3,56
Pir bedilum	Pronoran, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990846320	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	20,52	21,55	27,91	27,91		30%	8,37
Ropinirolum	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990877683		32,39	34,01	41,32	37,66			14,96
	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	5909990878000		64,8	68,04	78,95	75,32			26,23
	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	5909990878086		129,6	136,08	150,99	150,63			45,55
	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990992607		32,4	34,02	41,33	37,66			14,97
	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	5909990992683		64,8	68,04	78,95	75,32			26,23
	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	5909990992775		129,6	136,08	150,99	150,63			45,55
	Aropilo, tabl. powł., 0,25 mg	210 szt.	5909990731954		31,16	32,72	39,73	35,31			15,01
	Aropilo, tabl. powł., 0,5 mg	21 szt.	5909990731985		6,23	6,54	8,84	7,06			3,9
	Aropilo, tabl. powł., 1 mg	21 szt.	5909990732074		12,31	12,93	16,83	14,12			6,95
	Aropilo, tabl. powł., 2 mg	21 szt.	5909990732227		23,76	24,95	31,06	28,24			11,29
	Aropilo, tabl. powł., 5 mg	21 szt.	5909990732333		57,24	60,1	70,61	70,61			21,18
	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990998586		30,24	31,75	39,06	37,66			12,7

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	LF	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDP
	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909990998982		60,48	63,5	74,41	74,41			22,32
	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990999156		124,2	130,41	145,32	145,32			43,6
	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909991049294		23,76	24,95	32,26	32,26			9,68
	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909991049355		57,24	60,1	71,01	71,01			21,3
	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909991049393		114,48	120,2	135,11	135,11			40,53
	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990990085		32,4	34,02	41,33	37,66			14,97
	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909990990092		64,8	68,04	78,95	75,32			26,23
	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990990108		129,6	136,08	150,99	150,63			45,55
	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990988198		31,65	33,23	40,54	37,66			14,18
	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909990988204		63,3	66,47	77,38	75,32			24,66
	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990988242		126,61	132,94	147,85	147,85			44,36
	Raponer, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990984268		24,66	25,89	33,2	33,2			9,96
	Raponer, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909990984299		62,5	65,63	76,54	75,32			23,82
	Raponer, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990984398		124,98	131,23	146,14	146,14			43,84
	Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990983582		32,17	33,78	41,09	37,66			14,73
	Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909990983803		64,26	67,47	78,38	75,32			25,66

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	LF	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDP
	Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990983971		129,06	135,51	150,42	150,42			45,13
	Requip, tabl. powł., 2 mg	21 szt. (1 blist. po 21 szt.)	5909990013586		23,59	24,77	30,89	28,24			11,12
	Requip, tabl. powł., 0,5 mg	21 szt. (1 blist. po 21 szt.)	5909990013685		5,89	6,18	8,48	7,06			3,54
	Requip, tabl. powł., 1 mg	21 szt. (1 blist. po 21 szt.)	5909990013890		11,79	12,38	16,28	14,12			6,4
	Requip, tabl. powł., 5 mg	21 szt. (1 blist. po 21 szt.)	5909990013968		58,97	61,92	72,43	70,61			23
	Requip-Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	5909990644612		66,53	69,86	80,78	75,32			28,06
	Requip-Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	5909990644636		133,06	139,71	154,62	150,63			49,18
	Requip-Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	5909990644728		33,26	34,92	42,23	37,66			15,87
	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990855766		33,07	34,72	42,03	37,66			15,67
	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	5909990855773		66,18	69,49	80,4	75,32			27,68
	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	5909990855780		132,36	138,98	153,9	150,63			48,46
	Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	84 szt.	5909991033781		93,74	98,43	111,74	111,74			33,52
	Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	84 szt.	5909991033798		187,49	196,86	214,17	214,17			64,25
	Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	84 szt.	5909991033804		374,98	393,73	415,84	415,84			124,75

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	LF	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDP
	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990963874		31,32	32,89	40,2	37,66			13,84
	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	5909990964239		62,64	65,77	76,68	75,32			23,96
	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	5909990964321		125,28	131,54	146,45	146,45			43,94
Selegilinum	Segan, tabl., 5 mg	60 szt.	5909990746026	171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - selegilina	15,98	16,78	21,64	21,64		ryczałt	6,4
	Selgres, tabl. powł., 5 mg	50 szt.	5909990404315		13,5	14,18	18,48	18,03			5,78

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, LF – limit finansowania, PO – poziom odpłatności, WDP - wysokość dopłaty pacjenta

Z uwagi na termin i obszerność przekazanej przez NFZ bazy danych, ekstrakcja niezbędnych danych nie była możliwa.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Pirebydyl • Ropinirol 	<ul style="list-style-type: none"> • substancje czynne należące do tej samej grupy farmakoterapeutycznej co technologia wnioskowana (agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC), • brak istotnych różnic w zarejestrowanych wskazaniach, drodze podawania i postaci farmaceutycznej, • sposób finansowania ze środków publicznych, • taki sam mechanizm działania 	<p>Wybór poprawny, substancje należące do wspólnej grupy agonistów dopaminy. Ponadto docelowo mają się znaleźć w tej samej grupie limitowej.</p> <p>Wybór spójny dla wszystkich analiz wnioskodawcy.</p> <p>Komparatory refundowane.</p> <p>W opinii ankietowanych ekspertów klinicznych, technologią która może zostać zastąpiona może być inny lek z grupy agonistów dopaminy.</p> <p>Interwencje zalecane przez wytyczne (patrz rozdział 3.4.1)</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Hitoff (pramipeksol, tabletki) w porównaniu do ropinirolu i pirybedylu w leczeniu objawów u dorosłych 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 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z idiopatyczną chorobą Parkinsona, u których zastosowano pramipeksol 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”) wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi	dorośli pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona	-
Interwencja	stosowanie produktu leczniczego Hitoff (pramipeksol, tabletki) w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą	Nie określono	-
Komparatory	stosowanie ropinirolu lub pirybedylu (w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą)	Nie określono	-
Punkty końcowe	skuteczność kliniczna (mierzona: stopniem nasilenia choroby ocenianym w skali UPDRS, stopniem nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianym w subskali UPDRS II, stopniem nasilenia objawów motorycznych ocenianym w subskali UPDRS III, stopniem zaawansowania choroby ocenianym za pomocą skali Hoeh i Yahr (w fazie „on” i fazie „off”), zdolnością pacjenta do samodzielnego wykonywania różnych, codziennych czynności życiowych ocenianą w skali Schwab i England (w fazie „on” i fazie „off”), występowaniem zjawiska „wearing off”, częstością występowania przełączenia na stan „on”, czasem trwania fazy „on”, częstością występowania opóźnienia przełączenia na stan „on”, czasem trwania opóźnienia przełączenia na stan „on”, częstością występowania stanów „off”, czasem trwania stanów „off”, zmianą czasu trwania stanów „off”, nasileniem stanów „off”, zmianą częstości występowania stanów „off”, częstością występowania dyskinez, czasem trwania dyskinez, nasileniem dyskinez, redukcją dawki lewodopy, nasileniem upośledzenia funkcji poznawczych, częstością wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako poprawa stanu klinicznego oceniana w skali CGI; częstością wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako redukcja nasilenia objawów ocenianych w subskalach UPDRS II+III o co najmniej 20% względem wartości początkowych, rezygnacją z leczenia/ udziału w badaniu, rezygnacją z leczenia z powodu braku skuteczności) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: określonych działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, utraty z badania z powodu braku skuteczności leczenia)	Nie określono	Wnioskodawca nie włączył punktów końcowych dotyczących jakości życia.
Typ badań	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.	Nie określono	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania	<ul style="list-style-type: none"> • badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim • badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu (w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą) względem wybranych komparatorów – ropinirolu oraz pirybedylu, • w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa pramipeksolu względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) w analizowanym wskazaniu, do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych z wykorzystaniem wspólnego komparatora, • w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) pramipeksolu z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie pramipeksolu oraz wybranych komparatorów z naturalnym przebiegiem choroby, • randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności, • ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali Jadad. 		

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline – dostęp przez Pubmed, Embase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 10.02.-03.09.2015 roku (jako datę ostatniego wyszukiwania: 03.09.2015).

Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę nie była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę zastosowane filtry. W kryteriach włączenia wnioskodawca wymienił randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności. Tymczasem w bazie Embase zastosowano filtr: *Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase*. Oznacza to, że w bazie Embase nie było możliwe odnalezienie wszystkich badań o niższej wiarygodności. Wyszukiwanie własne, przeprowadzone przez Agencję potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy nie była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie, Agencja zidentyfikowała opisy przypadków bezzasadnie pominięte. Wątpliwości te przedstawiono w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych, w odpowiedzi wnioskodawca wskazał na użycie standardowych filtrów. Zdaniem Agencji zastosowanie takiej strategii jest błędem systematycznym. Nie stwierdzono innych błędów dotyczących zastosowanej strategii. Strategia wyszukiwania umożliwia zatem odnalezienie badań włączonych do głównej części analizy, jednak nie jest spójna z kryteriami włączenia.

Analizy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji, interwencji i rodzaju badań. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 26.11.2015 i 13.01.2016.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badania spełniające kryteria włączenia.

- **Weiner, W.J.**, Factor, S.A., Jankovic, J., Hauser, R.A., Tetrud, J.W., Waters, C.H., Shulman, L.M., Glassman, P.M., Beck, B., Paume, D., Doyle, C., 2001. The long-term safety and efficacy of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 7, 115–120.
- **Zhang, Z.**, Wang, J., Zhang, X., Chen, S., Wang, Z., Zhang, B., Liu, C., Qu, Q., Cheng, Y., Li, J., Cao, H., Cai, M., Zhu, R., 2013. The efficacy and safety of ropinirole prolonged release tablets as adjunctive therapy in Chinese subjects with advanced Parkinson's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 19, 1022–1026.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono w AKL wnioskodawcy:

- 34 randomizowane badania kliniczne (opisane w 35 referencjach), w tym: 1 badanie kliniczne bezpośrednio porównujące pramipeksol względem ropinirolu w monoterapii: *Thomas 2006*, 6 badań bezpośrednio porównujących pramipeksol względem placebo w monoterapii: *Hubble 1995, Parkinson Study Group 1997, Shannon 1997, Hauser 2010, Poewe 2011, Kieburtz 2011*, 14 badań bezpośrednio porównujących pramipeksol względem placebo w skojarzeniu z lewodopą: *Pogarell 2002, Wong 2003, Navan 2003, Barone 2010, Wermuth 1998, Guttman 1997, Mizuno 2003, Pinter 1999, Lieberman 1997, Möller 2005, Poewe 2007, Parkinson 2007, Schapira 2011, Molho 1995*, 5 badań bezpośrednio porównujących ropinirol względem placebo w monoterapii: *Adler 1997, Sethi 1998, Brooks 1998, Giladi 2007, Singer 2007*, 4 badania bezpośrednio porównujące ropinirol względem placebo w skojarzeniu z lewodopą: *Rascol 1996, Lieberman 1998, Mizuno 2007, Barone 2007*, 1 badanie bezpośrednio porównujące pirybedyl względem placebo w monoterapii: *Rascol 2006* oraz 1 badanie bezpośrednio porównujące pirybedyl względem placebo w skojarzeniu z lewodopą: *Ziegler 2003*,
- 1 badanie kliniczne bez randomizacji bezpośrednio porównujące efekty kliniczne pramipeksolu względem ropinirolu Pérez-Pérez 2015,
- 5 randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej pramipeksolu (które nie zostały włączone do zasadniczej części analizy ze względu na brak poszukiwanego komparatora): *Schapira 2013, Mizuno 2012, Schapira 2013, Utsumi 2013, Navan 2003*,
- 8 badań o niższej wiarygodności (opisanych w 9 referencjach): 2 retrospektywne badania kohortowe *Künig 1999, Arbouw 2008*, 5 badań prospektywnych bez grupy kontrolnej *Pinter 2000, Takahashi 2008, Reichmann 2003, Lemke 2005 i 2006, Fedorova 2007* oraz 1 badanie przekrojowe *Morita 2011*,
- 16 badań nieopublikowanych,
- 14 publikacji dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Dane dotyczące dostosowywania schematu leczenia, w tym dostosowywania dawki w badaniach przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozdział 15.4). Dodatkowo w AKL wnioskodawcy opisano również badania nieopublikowane (rozdział 15.6) oraz badań o niższej wiarygodności niewłączonych do głównej części analizy 15.7).

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Thomas 2006 Źródło finansowania: bd	RCT, wieloośrodkowe (2 ośrodki we Włoszech), typu superiority (względem PLC). Jadad: 3/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 24 m-ce.	Chorzy z idiopatyczną chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana I: PRX 2,1- 4,2 mg/d N=30. Badana II: ropinirol 15- 24 mg/d N=30.	Pierwszorzędowe: - wystąpienie zjawiska wearing- off oceniane przez samych pacjentów, a następnie w sposób zamaskowany potwierdzone przez badaczy w przypadku udokumentowania pogorszenia objawów motorycznych co najmniej 30% w subskali UPDRS III Drugorzędowe: - nasilenie objawów motorycznych oceniane za pomocą subskali UPDRS III w zależności od występowania lub nie - fluktuacji motorycznych, w tym zjawiska wearing- off, - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS na początku badania, w trakcie trwania badania i na końcu badania, - profil bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: - pacjenci z chorobą Parkinsona rozpoznaną rozpoznaną de novo (stadium 1- 2 wg H&Y) zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Brytyjski Bank Mózgu (ang. UK brain bank criteria) - pacjenci nie otrzymywali wcześniej żadnych leków przeciw-parkinsonowych.
Hubble 1995 Źródło finansowania: bd	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (4 ośrodki w USA), podtyp IIA, typu superiority (względem PLC). Jadad: 3/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 9 tyg.	Pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium. Liczebność grup: Badana: PRX 0,3- 4,5 mg/d N=28. Kontrolna: PLC N=27.	Pierwszorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II i UPDRS III na końcu badania względem wartości początkowych Drugorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II i UPDRS III po 3 tygodniach trwania badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 21 - idiopatyczna choroba Parkinsona we wczesnym stadium (stadium 1- 3 wg H&Y).

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Parkinson Study Group, 1997 Źródło finansowania: Pharmacia & Upjohn Inc.	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (20 ośrodków), podtyp IIA, typu superiority (względem PLC). Jadad: 5/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 11 tyg. (10 tyg. – faza właściwa badania + 1 tydzień – okres wycofywania leku).	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana I: PRX 1,5 mg/d N=54. Badana II: PRX 3,0 mg/d N=50. Badana III: PRX 4,5 mg/d N=54. Badana IV: PRX 6,0 mg/d N=55, Kontrolna: PLC N=51.	Pierwszorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS w 10 tyg. badania względem wartości początkowych Drugorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III w 10 oraz 8 tyg. badania względem wartości początkowych, - stadium zaawansowania choroby oceniane za pomocą skali Hoehn i Yahr w 10 tyg. badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: - dorośli pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona, - czas trwania choroby nie dłuższy niż 7 lat, - pacjenci z chorobą Parkinsona w stadium 1- 3 wg H&Y), - pacjenci, którzy przez okres 3 m-cy przed rekrutacją nie byli leczeni lewodopą oraz agonistami dopaminy.
Shannon 1997 Źródło finansowania: bd	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (18 ośrodków), podtyp IIA, Hipoteza: bd Jadad: 4/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 31 tyg. (7 tyg. leczenie właściwe, a następnie 6 m-cy leczenia podtrzymującego).	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana: PRX 0,375- 4,5 mg/d N=164. Kontrolna: PLC N=171.	Pierwszorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II i UPDRS III na końcu badania względem wartości początkowych Drugorzędowe: - stadium zaawansowania choroby oceniane za pomocą skali Hoehn i Yahr na końcu badania względem wartości początkowych, - nasilenie choroby oceniane za pomocą poszczególnych subskali skali UPDRS na końcu badania względem wartości początkowych	Kryteria włączenia: - wiek ≥25 - idiopatyczna choroba Parkinsona we wczesnym stadium (stadium 1- 3 wg H&Y), - czas trwania choroby nie dłuższy niż 5 lat, - pacjenci, którzy wykazują co najmniej 2 z 3 głównych objawów (spowolnienie ruchowe, sztywność oraz drżenie spoczynkowe), - pacjenci, którzy nie otrzymywali leczenia agonistami dopaminy w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz lewodopy w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania.

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Hauser 2010 Źródło finansowania: bd	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, typ IIA, typu superiority (względem PLC). Jadad: 4/5. Grade: wysoka Okres leczenia i obserwacji: 18 tyg.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana I: PRX ER 0,375-4,5 mg/d N=106. Badana II: PRX IR 0,375-4,5 mg/d N=103. Kontrolna: PLC N=50.	Pierwszorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane jako suma punktów uzyskanych za pomocą subskal UPDRS II i III w 18. tyg. badania względem wartości początkowych Drugorzędowe: - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy PDQ- 39 i EQ-5D w 18. tyg. badania względem wartości początkowych, - poprawa ogólnego stanu chorego oceniana w skali ogólnego wrażenia klinicznego dotyczącej poprawy CGI- I w 18. tyg. badania względem wartości początkowych, - nasilenie objawów oceniane za pomocą poszczególnych subskal skali UPDRS (UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III) w 18 tyg. badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 30 - idiopatyczna choroba Parkinsona we wczesnym stadium (stadium 1- 3 wg H&Y), - pacjenci, u których zdiagnozowano chorobę Parkinsona w ciągu ostatnich 5 lat i u których występują przynajmniej 2 z 3 głównych symptomów choroby, - pacjenci, u których nie stosowano lewodopy 60 dni przed włączeniem do badania.

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Poewe 2011 Źródło finansowania: bd	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (94 ośrodki z Argentyny, Austrii, Czech, Finlandii, Niemiec, Węgier, Indii, Japonii, Malezji, Rosji, Słowacji, Tajwanu, Ukrainy i USA), podtyp IIA, typu superiority (względem PLC). Jadad: 4/5. Grade: wysoka Okres leczenia i obserwacji: 33 tyg.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana I: PRX ER 0,375-4,5 mg/d N=223. Badana II: PRX IR 0,125- 1,5 mg/d N=213. Kontrolna: PLC N=103.	Pierwszorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II i III w 33. tyg. badania względem wartości początkowych Drugorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali PGI- I oraz CGI- I, - odpowiedź na leczenie oceniana w skali UPDRS II+III, określona jako wzrost punktacji o co najmniej 20% w porównaniu do wartości wyjściowej, - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS I- III, - odsetek pacjentów, u których musiało zostać włączone wspomagające leczenie lewodopą, - choroby jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy PDQ- 39 oraz EQ- 5D, - profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 30 w momencie zdiagnozowania, - idiopatyczna choroba Parkinsona we wczesnym stadium (stadium 1- 3 wg H&Y), - czas trwania choroby nie dłuższy niż 5 lat, - pacjenci, u których stwierdzono główne objawy choroby: spowolnienie ruchowe i drżenie spoczynkowe lub sztywność, - pacjenci, którzy osiągnęli poziom niepełnosprawności klinicznej, który wymagał rozpoczęcia lub uzupełnienia terapii lekami dopaminergicznymi, - pacjenci, u których stosowanie lewodopy przerwano co najmniej 8 tyg. przed randomizacją, - pacjenci, u których stosowanie agonistów dopaminy przerwano co najmniej 4 tyg. przed randomizacją.

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Kiebutz 2011 Źródło finansowania: Boehringer Ingelheim.	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, typ IIA, Hipoteza: bd Jadad: 4/5. Grade: wysoka Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg., dodatkowo jedna wizyta monitorująca bezpieczeństwo tydzień po zakończeniu leczenia.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana I: PRX 1,5 mg/d w trzech dawkach N=80. Badana II: PRX 1,5 mg/d w dwóch dawkach N=73. Badana III: PRX 1,0 mg/d w dwóch dawkach N=81. Kontrolna: PLC N=77.	Pierwszorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS w 12. tyg. badania względem wartości początkowych Drugorzędowe: - stopień ciężkości choroby oceniany za pomocą skali H&Y w 12. tyg. badania względem wartości początkowych, - aktywność życia codziennego oceniana za pomocą skali Shwab-England w 12. tyg. badania względem wartości początkowych, - zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za pomocą skali MCA (ang. Montreal Cognitive Assessment), w 12. tyg. badania względem wartości początkowych, - nasilenie depresji oceniane za pomocą skali BDI (ang. Beck Depression Inventory) w 12 tyg. badania względem wartości początkowych, - jakość życia oceniane za pomocą kwestionariuszy PDQ- 39 w 12. tyg. badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: - wiek >30 - idiopatyczna choroba Parkinsona we wczesnym stadium (stadium <3 wg H&Y), która została zdiagnozowana co najwyżej 7 lat przed rozpoczęciem badania, - pacjenci, którzy wykazują co najmniej 2 z 3 głównych objawów (spowolnienie ruchowe, sztywność oraz drżenie spoczynkowe).
Pogarell 2002 Źródło finansowania: bd	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (4 ośrodki), podtyp IIA, Hipoteza: bd Jadad: 4/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg. (11 tyg. – faza właściwa badania + 1 tydzień – okres wycofywania leku).	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana I: PRX 0,375- 4,5 mg/d N=44. Kontrolna: PLC N=40.	Pierwszorzędowe: - nasilenie drżenia w trakcie trwania stanów „on” oceniane jako suma punktów uzyskanych w podpunktach 16, 20 i 21 skali UPDR w 12. tyg. badania względem wartości początkowych Drugorzędowe: - bezwzględna i względna (w procentach) zmiana nasilenia drżenia oraz wyniku w skali UPDRS, - zmiana drżenia wg. indywidualnej oceny pacjenta (na podstawie dzienniczka), - bezwzględna i względna zmiana w wystąpieniu drżenia, mierzona za pomocą długoterminowej rejestracji EMG, - całościowa ocena wpływu leczenia na drżenie oceniana za pomocą trzy punktowej skali, - profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: - pacjenci z chorobą Parkinsona (stadium 1- 4 wg H&Y), - pacjenci, u których występują drżenia lekooporne, bądź doświadczili poważnych działań niepożądanych podczas wcześniejszego leczenia, - pacjenci, którzy uzyskali wyn k równy przynajmniej 8 w sumę drżenia w skali UPDRS mieli przynajmniej 8 z 32 lub jeśli drżenie występowało tylko po jednej stronie, suma wynosiła przynajmniej 6 z 32 UPDRS.

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Wong 2003 Źródło finansowania: bd	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (5 ośrodków w Hongkongu i Tajwanie), podtyp IIA, Hipoteza: bd Jadad: 4/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 15 tyg.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana I: PRX 0,375- 4,5 mg/d N=73. Kontrolna: PLC N=77.	Pierwszorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II+III w 15. tyg. badania względem wartości początkowych Drugorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane w subskalach UPDRS II i UPDRS III w 15. tyg. badania względem wartości początkowych, - stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali H&Y w 15. tyg. badania względem wartości początkowych, - liczba godzin trwania stanów „off” w przypadku pacjentów leczonych równocześnie lewodopą, - całkowity wynik MMSE, - profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: - wiek \geq 30 - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 1- 4 wg H&Y), - pacjenci, którzy wykazywali przynajmniej 3 z 4 objawów choroby (sztywność, spowolnienie ruchowe, drżenie spoczynkowe oraz niestabilność postawy), - pacjenci przyjmujący lewodopę, mieli wykazywać dobrą odpowiedź na leczenie oraz stałą dawkę leku przez co najmniej jeden miesiąc poprzedzający badanie.
Navan 2003 Źródło finansowania: Boehringer Ingelheim.	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, Hipoteza: bd Jadad: 4/5. Grade: wysoka Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana I: PRX 0,125- 4,5 mg/d N=10. Badana II: pergolid 0,1- 4,5 mg/d N=10 Kontrolna: PLC N=10.	Pierwszorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III w 12 tyg. badania, - nasilenie drżenia oceniane za pomocą wskaźnika drżenia – TI (suma punktów uzyskanych podczas oceny za pomocą skali 10-punktowej: drżenia spoczynkowego, drżenia postawnego oraz drżenia kinetycznego) w 12 tyg. badania, Drugorzędowe: - profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona, - pacjenci, u których nasilenie drżenia oceniono na co najmniej 2/10 punktów w skali drżenia, - pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej leczenia agonistami dopaminy.

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Barone 2010 Źródło finansowania: Boehringer Ingelheim.	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (76 ośrodków w Europie i Południowej Afryce), podtyp IIA, Hipoteza: bd. Jadad: 4/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana I: PRX 0,375- 3,0 mg/d N=144. Kontrolna: PLC N=152.	Pierwszorzędowe: - nasilenie objawów depresji wywołanej chorobą Parkinsona ocenione za pomocą skali BDI w 12. tyg. badania względem wartości początkowych Drugorzędowe: - odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie punktacji uzyskanej w skali BDI o co najmniej 50% w 5. i 12. tyg. badania względem wartości początkowych, - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskal UPDRS II i UPDRS III w 5 i 12 tyg. względem wartości początkowych, - nasilenie depresji oceniane za pomocą skali GDS- 15 w 5 i 12 tyg. względem wartości początkowych, - poprawa stanu klinicznego pacjenta oceniana za pomocą skali CGI- I w 5 i 12 tyg. względem wartości początkowych, - nasilenie anhedoni oceniane za pomocą skali SHAPS w 5 i 12 tyg. względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: - wiek \geq 30 - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 1- 3 wg H&Y), - pacjenci, którzy nie wykazywali fluktuacji motorycznych charakterystyczne w chorobie Parkinsona objawy motoryczne były odpowiednio kontrolowane, - pacjenci, którzy nie stosowali leczenia agonistami dopaminy przynajmniej 30 dni przed rozpoczęciem badania, - pacjenci z potwierdzonymi kliniczne objawami depresji (uzyskanie co najmniej 5 punktów w geriatrycznej skali oceny depresji – GDS- 15 oraz przynajmniej 2 punktów w dotyczącym objawów depresji podpunkcie 3 subskali UPDRS I.
Wermuth 1999 Źródło finansowania: bd	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, podtyp IIA, Hipoteza: bd. Jadad: 4/5. Grade: wysoka. Czas leczenia i obserwacji: 11 tyg.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana I: PRX 0,2- 5,0 mg/d N=36. Kontrolna: PLC N=33.	Pierwszorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS w każdym tyg. badania, Drugorzędowe: - stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skal H&Y w każdym tyg. badania - aktywność życia codziennego oceniana za pomocą skali Shwab-England w każdym tyg. badania, - nasilenie objawów dyskinezy w czasie trwania stanów „on” oceniane za pomocą skali PDS, - profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: - wiek \geq 30 - pacjenci z chorobą Parkinsona (stadium 2- 4 wg H&Y).

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Guttman 1997 Źródło finansowania: bd	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (38 ośrodków w Japonii), podtyp IIA, typu superiority (względem PLC). Jadad: 3/5. Grade: wysoka. Czas trwania leczenia i obserwacji: 36 tyg.	Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana I: PRX 0,375- 4,5 mg/d N=79. Badana II: bromokryptyna 1,25- 30 mg/d N=84. Kontrolna: PLC N=83.	Pierwszorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II i III w 6 miesiącu badania względem wartości początkowych Drugorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skal UPDRS I, UPDRS IV, - stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali H&Y, - aktywność życia codziennego oceniana za pomocą skali Shwab-England - nasilenie objawów dyskinezy oceniane za pomocą skali PDS, - skuteczność leczenia oceniana za pomocą skali GCA-E (ang. Global Clinical Assessment of Efficacy) – częstość występowania stanów „on” i „off” oceniana poprzez indywidualne zapisy w dzienniku pacjenta, - jakość życia oceniane za pomocą kwestionariuszy FSQ oraz EQL, - profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 30 - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 2-4 wg H&Y), - pacjenci stosujący lewodopę,
Mizuno 2003 Źródło finansowania: bd	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (34 ośrodków w Europie i Kanadzie), podtyp IIA, typu superiority (względem PLC). Jadad: 3/5. Grade: wysoka. Czas leczenia i obserwacji: 12 tyg.	Pacjenci z chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana I: PRX 0,25- 4,5 mg/d N=102. Badana II: bromokryptyna 1,25- 22,5 mg/d N=105. Kontrolna: PLC N=108.	Pierwszorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II i III w 12. tyg. badania względem wartości początkowych Drugorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskal UPDRS I, UPDRS IV oraz UPDRS I+ II + III, - stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali H&Y, - skuteczność leczenia oceniana za pomocą skali CGI- E, - odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą zmiany wyniku uzyskanego w subskali UPDRS II, UPDRS III, UPDRS I +II + III + IV w 12. Tyg. badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 20 - pacjenci z chorobą Parkinsona, - pacjenci, którzy dobrze reagowali na leczenie lewodopą i ich stan był stabilny przynajmniej przez 28 dni przed rozpoczęciem badania.

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Pinter 1999 Źródło finansowania: bd	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (9 ośrodków), podtyp IIA, typu superiority (względem PLC). Jadad: 3/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg. (11 tyg. – faza właściwa badania + 1 tydzień – okres wycofywania leku).	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana I: PRX 0,2- 5,0 mg/d N=34. Kontrolna: PLC N=44.	Pierwszorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS w 12 tyg. badania względem wartości początkowych Drugorzędowe: - nasilenie objawów chorobowych oceniane za pomocą subskali UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III, UPDRSIV w 12 tyg. względem wartości początkowych, - aktywność życia codziennego oceniana za pomocą skali Shwab-England w 12 tyg. względem wartości początkowych, - nasilenie objawów dyskinezy oceniane za pomocą skali PDS w 12 tyg. względem wartości początkowych, - nasilenie objawów choroby oceniane na podstawie prowadzonego przez pacjentów dzienniczka w 12 tyg. względem wartości początkowych, - ogólny stan kliniczny oceniany za pomocą skali CGI w 12 tyg. względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona w stadium zaawansowania II- IV wg H&Y, - pacjenci, u których podczas stosowania lewodopy wystąpiły fluktuacje motoryczne lub anormalne, mimowolne ruchy.

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Lieberman 1997 Źródło finansowania: bd	RCT, podwójnie zamaskowane, w grupach równoległych, wielośrodkowe (26 ośrodków w USA i Kanadzie) podtyp IIA, Hipoteza: bd Jadad: 4/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 32 tyg. (31 tyg. – faza właściwa badania + 1 tydzień – okres wycofywania leku).	Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Liczebność grup: Badana I: PRX 0,375- 4,5 mg/d N=181. Kontrolna: PLC N=179.	Pierwszorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II (średnia wartość dla stanów „on” i „off”) i subskali III w 32 tyg. badania względem wartości początkowych Drugorzędowe: - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II dla okresów „on” oraz dla okresów „off” w 32 tyg. względem wartości początkowych, - aktywność życia codziennego oceniana za pomocą skali Shwab-England w trakcie trwania stanów „on” w 32 tyg. względem wartości początkowych, - stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali H&Y dla okresów „on” i „off” w 32 tyg. względem wartości początkowych, - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali, UPDRS I i UPDRS IV w 32 tyg. względem wartości początkowych, - dyskineza oceniana za pomocą skali PDS dla okresów „on” w 32 tyg. względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 30 - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 2- 4 wg H&Y), - pacjenci, którzy przez 30 dni poprzedzających badanie, otrzymywali stałą dawkę karbidowa/lewodopa.

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Moller 2005 <u>Źródło</u> <u>finansowania: bd</u>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, brak założeń co do typu badania Hipoteza: bd Jadad: 3/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 31 tyg.	Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Badana I: PRX 0,375- 4,5 mg/d N=180. Kontrolna: PLC N=183.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II (dla okresów „on” i „off”) i III (w okresie „on”) w 31 tyg. badania względem wartości początkowych <u>Drugorzędowe:</u> - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II (dla okresów „on”), UPDRS I i IV oraz za pomocą całej skali UPDRS w 31 tyg. w porównaniu do wartości początkowych, - aktywność życia codziennego oceniana za pomocą skali Shwab-England w 31 tyg. w porównaniu do wartości początkowych, - stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali H&Y, w 31 tyg. w porównaniu do wartości początkowych, - dyskineza oceniana za pomocą skali PDS w 31 tyg. w porównaniu do wartości początkowych, - ogólny stan kliniczny oceniany za pomocą skali CGI w 31 tyg. w porównaniu do wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona,
Poewe 2007 <u>Źródło</u> <u>finansowania: bd</u>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (77 ośrodków w Europie, Południowej Afryce, Australii oraz Nowej Zelandii), podtyp IIA, Hipoteza: bd Jadad: 4/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 23 tyg. leczenia + 6 dni wycofania leku + 4 tyg. badania bezpieczeństwa (po wycofaniu leku).	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Badana I: PRX 0,375- 4,5 mg/d N=200. Badana II: rotygotyna 0,4- 16 mg/d N=201. Kontrolna: PLC N=100.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło co najmniej 30% zmniejszenie bezwzględnego czasu trwania stanów „off” w 23 tyg. badania względem wartości początkowych, - czas trwania stanów „off” oceniany przez pacjentów w prowadzonych dzienniczkach w 23 tyg. badania względem wartości początkowych [główne punkty końcowe], - czas, w którym nie występowały dyskinezy, - liczba występujących stanów „off” w 23 tyg. badania względem wartości początkowych, - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II i III w 23 tyg. badania względem wartości początkowych, - średnia zmiana dawki lewodopy, - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 30 (i nie starsi niż 80 lat wśród populacji pacjentów z Południowej Afryki), - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 2- 4 w skali H&Y), trwającą nie dłużej niż 3 lata oraz pacjenci będący w trakcie stabilnego leczenia (np. bez zmiany dawki leku przez ostatnie 4 tyg.) lewodopą (min. dawka 300 mg/d), - pacjenci, u których czas trwania stanów „off” wynosił przynajmniej 2,5 godziny dziennie.

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
PSG, 2007 <u>Źródło</u> finansowania: Pharmacia Corporation.	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (17 ośrodków w USA i Puerto Rico) podtyp IIA, Hipoteza: bd Jadad: 4/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 10 tyg.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Badana I: PRX 0,375- 4,5 mg/d N=109. Kontrolna: PLC N=35.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II + III w 10 tyg. badania względem wartości początkowych <u>Drugorzędowe:</u> - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskal UPDRS II i UPDRS III w 10 tyg. badania względem wartości początkowych, - stopień zaawansowania choroby oceniane za pomocą skali H&Y w 10 tyg. badania względem wartości początkowych, - jakość życia oceniana za pomocą skali PDQUALIC w 10 tyg. badania względem wartości początkowych, - aktywność życia codziennego oceniana za pomocą skali Shwab-England w 10 tyg. badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa i tolerancja	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 30 , - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 2- 4 H&Y), - pacjenci, którzy wykazywali przynajmniej 3 z 4 objawów choroby (sztywność, spowolnienie ruchowe, drżenie spoczynkowe oraz niestabilność postawy), - pacjenci, którzy w ciągu miesiąca przed randomizacją byli leczeni stałą dawką lewodopy.
Schapira 2011 Błąd! Nie można znaleźć źródła odwołania. <u>Źródło</u> finansowania: bd	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (76 ośrodków w Republice Czeskiej, Węgrzech, Indiach, Włoszech, Filipinach, Polsce, Rosji, Słowacji, Południowej Korei, Hiszpanii, Szwecji, Ukrainie oraz Wielkiej Brytanii), podtyp IIA Hipoteza: bd Jadad: 5/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 18 tyg.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Badana I: PRX ER 0,375- 4,5 mg/d N=165. Badana II: PRX IR 0,125- 1,5 mg/d N=175. Kontrolna: PLC N=178.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II („on” i „off”) + UPDRS III („on”) w 33 tyg. badania względem wartości początkowych <u>Drugorzędowe:</u> - czas trwania stanów „off” obliczana na podstawie dziennika pacjenta w 33 tyg. badania względem wartości początkowych, - odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą skali CGI- I oraz PGU- I, definiowana jako odsetek pacjentów, w których wystąpiła duża lub bardzo duża poprawa) w 33 tyg. badania względem wartości początkowych, - odpowiedź na leczenie, rozumiana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano przynajmniej 20% zwiększenie punktacji uzyskanej w skali UPDRS II i III w 33 tyg. względem wartości początkowych, - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III, UPDRS IV w 33 tyg. badania względem wartości początkowych, - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza PDQ- 39 w 33 tyg. względem wartości początkowych - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 30 , - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 2- 4 H&Y), - pacjenci, u których choroba została zdiagnozowana ≥ 2 lata przed rozpoczęciem badania, - pacjenci, którzy w ciągu 4 tyg. przed randomizacją byli leczeni stałą dawką lewodopy, - pacjenci, którzy w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania nie przyjmowali leczenia agonistami dopaminy.
Molho 2005	RCT, wieloośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem. Okres leczenia i obserwacji: 11 tyg.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.		

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Adler 1997 Sethi 1999 <u>Źródło finansowania: bd</u>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (25 ośrodków) podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem PLC). Jadad: 4/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 24 tyg. (Adler i wsp.) 48 tyg. (Sethi i wsp.)	Pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium. <u>Liczebność grup:</u> Badana I: ropinirol 0,75- 24,0 mg/d N=116. Kontrolna: PLC N=125.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - odpowiedź na leczenie definiowana jako liczba oraz odsetek pacjentów stosujących monoterapię ropinirolem, u których nie było konieczność wprowadzenia „ratunkowego” lewodopy w okresie obserwacji wynoszącym 48 tyg. - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II w 6 miesiącu badania względem wartości początkowych <u>Drugorzędowe:</u> - niewystarczająca odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których konieczne było wprowadzenie „ratunkowe” lewodopy lub wycofanie z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 48 tyg., - odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie o 30% punktacji uzyskanej w skali UPDRS II w 6 miesiącu badania względem wartości początkowych, - odpowiedź na leczenia definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik równy 1 lub 2 w - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium (stadium 1- 3 H&Y), - pacjenci, u których występują zaburzenia motoryczne, - pacjenci, u których w ciągu 6 m-cy przed rozpoczęciem badania nie stosowano leczenia agonistami dopaminy i lewodopą, - pacjenci, którzy przez 4 tyg. poprzedzające badanie nie stosowali żadnych leków przeciwko chorobie Parkinsona(z wyjątkiem selegiliny).
Brooks 1998 <u>Źródło finansowania: bd</u>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (9 ośrodków w Europie i Afryce Południowej) podtyp IIA, Hipoteza: bd Jadad: 4/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Badana I: ropinirol 1- 10 mg/d N=41. Kontrolna: PLC N=22.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS w 12. tyg. względem wartości początkowych, - ogólny stan kliniczny oceniany za pomocą skali CGI w 12. tyg. w porównaniu do wartości początkowych, - nasilenie objawów motorycznych oraz integralność układu nerwowo-mięśniowego oceniane za pomocą testu „dotknij palcem” (ang. <i>finger-tap test</i>) w 12. tyg. badania względem wartości początkowych <u>Drugorzędowe:</u> - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 1- 4 H&Y), - pacjenci w wieku 30- 80 lat, - pacjenci, u których występowały drżenie, sztywność mięśniowa, bradykineza.
Giladi 2007 <u>Źródło finansowania: bd</u>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, Hipoteza: bd Jadad: 5/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 37 tyg.	Pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium. <u>Liczebność grup:</u> Badana I: rotygotyna 2- 8 mg/d N=213. Badana II: ropinirol 0,75- 24 mg/d N=227. Kontrolna: PLC N=117.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie punktacji w skali UPDRS II + III o co najmniej 20% w 37 tyg. badania względem wartości początkowych <u>Drugorzędowe:</u> - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II+III w 37 tyg. badania względem wartości początkowych, - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskal UPDRS II i UPDRS III w 37 tyg. badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 30 , - pacjenci z chorobą Parkinsona (stadium 1- 3 H&Y), - pacjenci, którzy uzyskali wyn k w skali UPDRS III ≥ 10 .

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Singer 2007 <u>Źródło</u> <u>finansowania: bd</u>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (101 ośrodków w USA, Meksyku i Argentynie), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem PLC). Czas badania brak danych. Jadad: 3/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 40 tyg. (39 tyg. faza właściwej + 1 tydzień odstawienia leku).	Pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium. <u>Liczebność grup:</u> Badana I: sumanirol 1 mg/dzień–16 mg/d N=203. Badana II: ropinirol 0,75 mg/d–24 mg/d N=202. Kontrolna: PLC N=203.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II+III w 40 tyg. badania względem wartości początkowych, <u>Drugorzędowe:</u> - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II w 40 tyg. badania względem wartości początkowych, - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III w 40 tyg. badania względem wartości początkowych, - odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie punktacji w skali UPDRS II+III o co najmniej 20% w 40 tyg. badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 30 , - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 1- 3 H&Y), - czas trwania choroby ≤ 7 lat, - pacjenci nie wymagający leczenia lewodopą.
Rascol 1996 <u>Źródło</u> <u>finansowania: bd</u>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (2 ośrodki w Londynie w Wielkiej Brytanii oraz Toulouse we Francji) podtyp IIA, Hipoteza: bd Czas badania brak danych. Jadad: 5/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.	Pacjenci z chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Badana I: ropinirol 1- 8 mg/d N=23. Kontrolna: PLC N=23.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - nasilenie choroby oceniane za pomocą dzienników pacjentów, w których każdy z nich co godzinę musiał określać czas „on” i „off”, w 12 tyg. badania względem wartości początkowych <u>Drugorzędowe:</u> - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali CGE w 12 tyg. badania w porównaniu do wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z chorobą Parkinsona, (stadium 2- 4 H&Y), - pacjenci w wieku 30- 80 lat, - pacjenci u których występowały fluktuacje motoryczne o umiarkowanym nasileniu podczas terapii lewodopą.
Lieberman 1998 <u>Źródło</u> <u>finansowania: bd</u>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem PLC). Czas badania brak danych. Jadad: 5/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 12 tyg.	Pacjenci z chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Badana I: ropinirol 0,75- 24 mg/d N=95. Kontrolna: PLC N=54.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie dawki lewodopy przynajmniej o co najmniej 20% w 6 miesiącu badania względem wartości początkowych, - odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcję o co najmniej 20% czasu trwania stanów „off” w 6 miesiącu badania względem wartości początkowych <u>Drugorzędowe:</u> - redukcja czasu trwania stanów „off” określana indywidualnie w dziennikach pacjentów w 6 miesiącu badania względem wartości początkowych, - odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik w skali CGI równy 1 lub 2 lub 3 w 6 miesiącu badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z chorobą Parkinsona, (stadium 2- 4 H&Y), - pacjenci z dobrą odpowiedzią na leczenie lewodopą, w których równocześnie wystąpiły fluktuacje motoryczne, - pacjenci, którzy przez minimum 4 tyg. przed rozpoczęciem badania byli leczeni stałą dawką lewodopy (produkt leczniczy Sinemet®).

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Mizuno 2007 <u>Źródło</u> <u>finansowania: bd</u>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, Hipoteza: bd Czas badania brak danych. Jadad: 3/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 16 tyg.	Pacjenci z chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Badana I: ropinirol 0,75- 15 mg/d N=121. Kontrolna: PLC N=122.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III (podczas trwania stanów „on”) w 16 tyg. badania względem wartości początkowych <u>Drugorzędowe:</u> - odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcja o co najmniej 20% czasu trwania stanów „off” w 16 tyg. badana względem wartości początkowych, - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II w 16 tyg. badania względem wartości początkowych, - stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali H&Y w 16 tyg. badania względem wartości początkowych, - choroby poprawa ogólnego stanu klinicznego oceniana za pomocą skali CGI w 16 tyg. badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 20 , - pacjenci z chorobą Parkinsona (stadium 2- 4 H&Y), - pacjenci, którzy wykazywali przynajmniej 2 z 4 objawów choroby Parkinsona, - pacjenci, u których nie wykonano tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego w celu wykazania przyczyn choroby Parkinsona, - pacjenci z dobrą odpowiedzią na leczenie lewodopą, - pacjenci, którzy przez minimum 4 tyg. przed rozpoczęciem badania byli leczeni stałą dawką lewodopy
Barone 2007 <u>Źródło</u> <u>finansowania: bd</u>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (106 ośrodków w 25 państwach), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem PLC). Jadad: 3/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 40 tyg. (39 tyg. faza właściwa + 1 tydzień odstawienia leku).	Pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium. <u>Liczebność grup:</u> Badana I: sumanirol 1- 48 mg/d N=315. Badana II: ropinirol 0,75- 24 mg/d N=310. Kontrolna: PLC N=314.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II+III w 40 tyg. badania względem wartości początkowych, <u>Drugorzędowe:</u> - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II w 40 tyg. badania względem wartości początkowych, - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III w 40 tyg. badania względem wartości początkowych, - redukcja czasu trwania stanów „on” i „off”, - czas trwania stanów „on” w trakcie których nie występowały dyskinezy, - redukcja stosowalnej dawki lewodopy w 40 tyg. badania względem wartości początkowych, - nasilenie dyskinezy oceniane za pomocą skali GDS (ang. <i>Goetz Dyskinesia Scale</i>), - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 30 , - pacjenci z zaawansowaną, idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 2- 4 H&Y), - pacjenci, którzy przez minimum 30 dni przed rozpoczęciem badania byli leczeni stałą dawką lewodopy i wykazywali w trakcie leczenia fluktuacje motoryczne.

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Rascol 2006 <u>Źródło</u> <u>finansowania: bd</u>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, Hipoteza: bd Jadad: 4/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 28 tyg.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Badana I: pirybedyl 50- 300 mg/d N=197. Kontrolna: PLC N=204.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III w 28. tyg. badania względem wartości początkowych <u>Drugorzędowe:</u> - odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie wyn ku uzyskanego w skali UPDRS III o 30% w 28. tyg. badania względem wartości początkowych, - nasilenie objawów choroby oceniana za pomocą subskali UPDRS II w 28. tyg. badania względem wartości początkowych, - czas do wystąpienia niepowodzenia terapii zdefiniowany jako liczba dni od początku badania do momentu konieczności wprowadzenia leczenia lewodopą, - dzienna dawka przyjmowanej lewodopy, - nasilenie depresji oceniane za pomocą skal MADRS i BDI i w 28. tyg. badania względem wartości początkowych, - jakość życia oceniania za pomocą skali PDQL w 28. tyg. badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 30- 77 lat, - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 1- 3 H&Y).
Ziegler 2003 <u>Źródło</u> <u>finansowania: bd</u>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, Hipoteza: bd Jadad: 3/5. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: 24 tyg.	Pacjenci z chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Badana I: pirybedyl w dawce 50–450 mg/d, N=61. Kontrolna: PLC, N=54	<u>Pierwszorzędowe:</u> - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III w 12. i 24. tyg. badania względem wartości początkowych <u>Drugorzędowe:</u> - odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie o 30% wyn ku uzyskanego w skali UPDRS III w 12. i 24. tyg. badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 35- 75 lat, - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 1- 3 H&Y) trwającą co najwyżej 10 lat, - pacjenci stosujący lewodopę w stałej dawce przez przynajmniej 6 m-cy przed rozpoczęciem badania, ale nie dłużej niż 8 lat.

Referencja	Metodyka	Populacja i interwencja	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Pérez- Pérez 2015 <u>Źródło finansowania:</u> CIBERNED (Fundacion CIEN, Instituto de Salud Carlos III).	Badanie prospektywne, kohortowe, bez randomizacji i zamaskowania, wieloośrodkowe (55 ośrodków w Hiszpanii), typ IIIA. Ocena w skali NOS: wysoka. Grade: wysoka. Okres leczenia i obserwacji: bd	Pacjenci z chorobą Parkinsona w różnym stadium zaawansowania, z dobrze kontrolowanymi objawami motorycznymi, bez demencji. <u>Liczebność grup:</u> Badana: PRX, N=250. Kontrolna: ropinirol, N=150.	- zmiany nasilenia objawów neuropsychiatrycznych, takich jak: deluzje, halucynacje, dysforia, apatia, niepokój, agitacja, euforia, utrata zahamowań, rozdrażnienie i dziwaczne zachowania motoryczne, oceniane za pomocą skali NCI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>).	<u>Kryteria włączenia:</u> - kliniczne rozpoznanie idiopatycznej choroby Parkinsona, - co najmniej jedna wizyta kontrolna w okresie obserwacji u neurologa specjalizującego się w zaburzeniach ruchu, - brak zaburzeń poznawczych, w tym objawów demencji związanej z chorobą Parkinsona, zgodnie z kryteriami DSM- IV oraz <i>Clinical Dementia Rating Scale</i> (CDR), - przyjmowanie stałych dawek leków w okresie 4 tyg. przed włączeniem do badania.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określano na podstawie skali Jadad (randomizowane badania kliniczne) oraz skali NOS (badania obserwacyjne). Ocena w skali Jadad rozkładała się następująco:

- 5/5 punktów: PSG 1997, Schapira 2011, Giladi 2007, Rascol 1996, Lieberman 1998;
- 4/5 punktów: Shannon 1997, Hauser 2010, Poewe 2011, Kieburtz 2011, Pogarell 2002, Wong 2003, Navan 2003, Barone 2010, Wermuth 1998, Lieberman 1997, Poewe 2007, PSG 2007, Adler 1997, Brooks 1998, Rascol 2006;
- 3/5 punktów: Thomas 2006, Hubble 1995, Guttman 1997, Mizuno 2003, Pinter 1999, Möller 2005, Sethi 1998, Singer 2007, Mizuno 2007, Barone 2007, Ziegler 2003.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Na podstawie AKL wnioskodawcy (s. 112-113)

Badania RCT:

- brak opisu metody randomizacji w badaniach: Hubble 1995, Shannon 1997, Wong 2003, Wermuth 1998, Guttman 1997, Mizuno 2003, Sethi 1998, Mizuno 2007, Rascol 2006, Ziegler 2003,
- brak opisu metody zamaskowania w badaniach: Thomas 2006, Guttman 1997, Mizuno 2003, Pinter 1999, Möller 2005, Sethi 1998, Brooks 1998, Singer 2007, Mizuno 2007, Barone 2007, Ziegler 2003,
- niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu) w badaniach: Thomas 2006, Hubble 1995, PSG 1997, Hauser 2010 (w grupie przyjmującej placebo), Kieburtz 2011, Pogarell 2002, Wong 2003, Navan 2003, Wermuth 1998, Guttman 1997, Pinter 1999, PSG 2007 (w grupie przyjmującej placebo), Adler 1997, Sethi 1998, Brooks 1998, Rascol 1996, Lieberman 1998, Ziegler 2003,
- utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników (>20%): Thomas 2006, Guttman 1997, Lieberman 1997 (w grupie przyjmującej placebo), Poewe 2007 (w grupie przyjmującej placebo), Adler 1997, Sethi 1998, Giladi 2007, Singer 2007, Rascol 1996 (w grupie przyjmującej placebo), Lieberman 1998, Mizuno 2007 (w grupie przyjmującej placebo), Barone 2007, Rascol 2006, (w grupie przyjmującej pirybedyl), Ziegler 2003 (w grupie przyjmującej pirybedyl),
- brak danych dotyczących przyjętych założeń (*superiority* czy *non-inferiority*) w badaniach: Thomas 2006, Hubble 1995, PSG 1997, Shannon 1997, Kieburtz 2011, Pogarell 2002, Wong 2003, Navan 2003, Barone 2010, Wermuth 1998, Pinter 1999, Lieberman 1997, Möller 2005, Poewe 2007, PSG 2007, Schapira 2011, Adler 1997, Sethi 1998, Brooks 1998, Giladi 2007, Rascol 1996, Lieberman 1998, Mizuno 2007, Rascol 2006, Ziegler 2003 autorzy AKL wnioskodawcy założyli, że badania te były badaniami typu *superiority* względem placebo,
- badania różniły się w ocenie wiarygodności w skali Jadad,
- zastosowanie analizy wyników polegającej na ekstrapolacji ostatniej obserwacji – LOCF w przypadku braku niektórych danych: Shannon 1997, Hauser 2010, Poewe 2011, Pogarell 2002, Wong 2003, Guttman 1997, Mizuno 2003, Pinter 1999, Lieberman 1997, Möller 2005, Poewe 2007, Schapira 2011, Singer 2007, Barone 2007, Rascol 2006,
- w przypadku badania Molho 1995 nie odnaleziono pełnotekstowej publikacji.

Badanie o niższej wiarygodności:

- w publikacji Pérez-Pérez 2015 dotyczącej badania kohortowego nie podano informacji z zakresu czasu trwania okresu leczenia/obserwacji.
- badanie RCT Schapira 2013 uwzględniono w rozdziale dotyczącym badań niższej wiarygodności, ponieważ dotyczyło porównania pomiędzy wczesnym a późnym wdrożeniem leczenia pramipeksolem u pacjentów z chorobą Parkinsona,

- badanie RCT Mizuno 2012 uwzględniono w rozdziale dotyczącym badań niższej wiarygodności, ponieważ dotyczyło porównania pomiędzy pramipeksolem o natychmiastowym uwalnianiu a pramipeksolem o przedłużonym uwalnianiu,
- badanie RCT Schapira 2013 uwzględniono w rozdziale dotyczącym badań niższej wiarygodności, ponieważ przedstawiało wyniki zbiorcze z 3 badań klinicznych z randomizacją w celu oceny preferencji pacjentów w zakresie schematu przyjmowania leku,
- badanie RCT Utsumi 2013 uwzględniono w rozdziale dotyczącym badań niższej wiarygodności, ponieważ dotyczyło porównania pomiędzy skutecznością terapii opartej stosowaniu leku z grupy sporyszowych agonistów dopaminy w skojarzeniu z lewodopą do której włączono dodatkowo pramipeksol (terapia *add-on*), a skutecznością terapii, w której stosowany wcześniej lek z grupy sporyszowych agonistów dopaminy (w skojarzeniu z lewodopą) został zastąpiony pramipeksolem stosowanym w skojarzeniu z lewodopą; badanie to nie było zamaskowane,
- badanie RCT Navan 2003 uwzględniono w rozdziale dotyczącym badań niższej wiarygodności, ponieważ pramipeksol podano w dawce pojedynczej,
- brak randomizacji i zamaskowania: König 1999, Arbouw 2008, Pinter 2000, Takahashi 2008, Reichmann 2003, Lemke 2005, Lemke 2006, Fedorova 2007, Renoux 2012,
- brak grupy kontrolnej w badaniach: Pinter 2000, Takahashi 2008, Reichmann 2003, Lemke 2005, Lemke 2006, Fedorova 2007, Moore 2014,
- niewielkie grupy uczestników (poniżej 100 osób w ramieniu): Mizuno 2012, Utsumi 2013, König 1999, Arbouw 2008, Pinter 2000, Takahashi 2008, Fedorova 2007, Navan 2003,
- brak opisu dawkowania leków: Arbouw 2008, Morita 2011.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy w przypadku zmiennych dychotomicznych wyniki przedstawiano za pomocą parametrów względnych (RR, RB) oraz parametrów bezwzględnych (NNT, NNH), z podaniem 95% przedziałów ufności oraz wartości *p*. W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (OR) obliczanego metodą Peto. Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (WMD) lub średniej różnicy (*MD*) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości *p*.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość *p* przy teście *Cochrane Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora. Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy

(na podstawie AKL wnioskodawcy s. 109-113):

- zidentyfikowano tylko jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną pramipeksolu względem ropinirolu w analizowanym wskazaniu Thomas 2006,
- jedyne zidentyfikowane badanie RCT Thomas 2006 dotyczące bezpośredniego porównania pramipeksolu z ropinirolem w monoterapii dotyczyło tylko pacjentów w bardzo wczesnym stadium choroby Parkinsona i nie obejmowało oceny bezpieczeństwa stosowania porównywanych agonistów dopaminy,
- odnalezione prospektywne badanie Pérez-Pérez 2015 bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną pramipeksolu i ropinirolu w grupie pacjentów z chorobą Parkinsona w różnym stadium zaawansowania zostało przeprowadzone bez randomizacji oraz zamaskowania,
- w badaniu kohortowym Pérez-Pérez 2015 pramipeksol oraz ropinirol stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą, a wyniki przedstawiono łącznie; ponadto, w badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa obu leków,
- nie odnaleziono żadnych badań klinicznych pozwalających na porównanie efektywności klinicznej pramipeksolu i ropinirolu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą,
- zidentyfikowane badania Thomas 2006 i Pérez-Pérez 2015 dotyczyły bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej pramipeksolu i ropinirolu w zakresie, odpowiednio: oceny efektu wyczerpywania się działania leku Thomas 2006 oraz wpływu leczenia na zmiany nasilenia objawów neuropsychiatrycznych Pérez-Pérez 2015,
- w związku z powyższym, w oparciu o ww. badania kliniczne niemożliwe było oszacowanie dokładnych efektów klinicznych pramipeksolu i ropinirolu w kontekście leczenia objawów Parkinsona, jak i porównanie profilu bezpieczeństwa obu agonistów dopaminy; konieczne było więc przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora,
- nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych, jak i badań kohortowych o niższej wiarygodności bezpośrednio porównujących pramipeksol z pirybedylen (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą) w analizowanym wskazaniu,
- ocenę efektów klinicznych pramipeksolu względem ropinirolu i pirybedylu oparto na porównaniach pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo), które zawsze jest obciążone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez wspólny komparator kilku różnych badań klinicznych,
- zidentyfikowane badania wykorzystane do porównania pośredniego pramipeksolu względem pirybedylu, stosowanych zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą, dotyczyły tylko pacjentów w wczesnym/umiarkowanym stadium choroby Parkinsona,
- nie odnaleziono żadnych wiarygodnych badań klinicznych dotyczących zastosowania pirybedylu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą) u pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium zaawansowanym, potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego z pramipeksolem,
- ze względu na dużą różnicę w zakresie okresu obserwacji przeciwwskazane było przeprowadzenie pośredniego porównania profilu bezpieczeństwa pramipeksolu i pirybedylu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą,
- w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego pramipeksolu względem pirybedylu w terapii skojarzonej z lewodopą, u pacjentów nie występowały wyjściowo fluktuacje motoryczne w trakcie dotychczasowego leczenia, co może stanowić pewną niezgodność z pełnym wskazaniem do stosowania pramipeksolu w przypadku terapii skojarzonej z lewodopą, jakkolwiek u chorych w ww. badaniach występowały drżenia (w tym nasilone lub/i odporne na leczenie) stąd też można założyć że dotychczasowa terapia za pomocą lewodopy nie była w pełni skuteczna,
- badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego pramipeksolu względem pirybedylu (terapia skojarzona z lewodopą) różniły się pod względem nasilenia objawów mogących świadczyć o skuteczności dotychczasowego leczenia, w tym m.in. leczenia lewodopą:

- w badaniach: Pogarell 2002, Navan 2003 dotyczących pramipeksolu, u chorych występowało nasilone lub/i oporne na leczenie drżenie, co może świadczyć o ograniczonej skuteczności dotychczasowej terapii, w tym terapii lewodopą,
- w badaniach Wong 2003, Barone 2010 dotyczących pramipeksolu – lewodopę podawano w stałej dawce przez co najmniej ostatni miesiąc i potwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie, natomiast w badaniu Ziegler 2003 dotyczącym pirybedylu - lewodopę stosowano dłużej niż 6 miesięcy (krócej niż 8 lat) i obserwowano nieodpowiednią kontrolę objawów przez co najmniej ostatni miesiąc (raportowano m.in. drżenia),
- u pacjentów w badaniu Barone 2010 objawy choroby były dobrze kontrolowane za pomocą dotychczasowego leczenia, w tym terapii lewodopą (brak fluktuacji motorycznych), ponadto u pacjentów uwzględnionych w badaniu Ziegler 2003 również nie występowały fluktuacje motoryczne w trakcie dotychczasowego leczenia, jakkolwiek chorzy raportowali nasilone drżenia przed rozpoczęciem badania,
- w badaniu Wong 2003 uwzględniono zarówno pacjentów we wczesnym jak i zaawansowanym stadium choroby, a wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla subpopulacji w zależności od jednoczesnego stosowania lub nie – lewodopy (pacjenci poddani terapii skojarzonej musieli wykazywać dobrą odpowiedź na leczenie lewodopą), jednocześnie na podstawie dostępnych informacji nie można założyć, że wszyscy pacjenci, którzy nie otrzymywali jednocześnie lewodopy charakteryzowali się wczesnym stadium choroby,
- badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego pramipeksolu z ropinirolem lub pirybedylem mogły różnić się w zakresie: długości okresów obserwacji, schematu leczenia współistniejącego za pomocą innych leków przeciwparkinsonowych, dawkowania lewodopy podawanej jako lek podstawowy w przypadku terapii add-on,
- badania uwzględnione w ramach porównań pośrednich różniły się pod względem długości trwania okresu leczenia/obserwacji, od 9 do 48 tygodni,
- ze względu na zastosowanie niskich dawek pramipeksolu zarówno w fazie titracji jak i w trakcie leczenia podtrzymującego (niższych niż w pozostałych uwzględnionych badaniach klinicznych) wyniki badania Kieburz 2011 nie włączono do porównań pośrednich z ropinirolem lub pirybedylem (monoterapia),
- porównania pośrednie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pramipeksolu z ropinirolem oraz pirybedylem zostały przeprowadzone w oparciu o wyniki badań charakteryzujących się jak najbardziej zbliżonym okresem obserwacji, jakkolwiek obejmującym zarówno fazę stopniowego zwiększania dawki, jak i fazę leczenia podtrzymującego, które to fazy w poszczególnych badaniach mogły różnić się czasem trwania. Ponadto odpowiednie, odrębne analizy wykonano dla badań, w których porównywane preparaty podawano w różnym zakresie dawek,
- różnice w długości trwania okresu obserwacji pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego mogą rzutować na uzyskane wyniki, ponieważ krótszy bądź dłuższy okres obserwacji może prowadzić do faworyzowania jednego z leków,
- badania różniły się pod względem leczenia towarzyszącego:
 - w badaniach: Hubble 1995, PSG 1997, Shannon 1997, Hauser 2010, Poewe 2011, Kieburz 2011, Adler 1997-Sethi 1998, Brooks 1998, Giladi 2007, Singer 2007 wszyscy pacjenci mogli przyjmować selegilinę w stałej dawce,
 - w badaniu Rascol 2006 jednoczesne stosowanie selegiliny było niedozwolone,
 - w badaniach: Hubble 1995, PSG 1997, Shannon 1997, Hauser 2010, Poewe 2011, Kieburz 2011, Brooks 1998, Giladi 2007, Singer 2007 wszyscy pacjenci mogli przyjmować leki antycholinergiczne w stałych dawkach,
 - w badaniach: Pogarell 2002, Adler 1997-Sethi 1998, Rascol 2006, Ziegler 2003 stosowanie leków antycholinergicznych było niedozwolone,
 - w badaniach: Hubble 1995, PSG 1997, Hauser 2010, Poewe 2011, Kieburz 2011, Brooks 1998, Giladi 2007, Singer 2007 wszyscy pacjenci mogli przyjmować leki antycholinergiczne i/lub amantadynę w stałych dawkach,

- w badaniach: Shannon 1997, Pogarell 2002, Adler 1997-Sethi 1998, Rascol 2006, Ziegler 2003 stosowanie amantadyny było niedozwolone,
- w badaniach Pogarell 2002, Navan 2003, Barone 2010, Mizuno 2003, Pinter 1999, Lieberman 1997, Möller 2005, Poewe 2007, PSG 2007, Schapira 2011, Molho 1995, Lieberman 1998, Mizuno 2007, Barone 2007 pacjenci mogli kontynuować terapię selegiliną, amantadyną lub/i lekami antycholinergicznymi w stałych dawkach,
- podkreślić należy, że w jedynym badaniu dotyczącym zastosowania pirybedylu w monoterapii Rascol 2006 niedozwolone było jednoczesne stosowanie selegiliny, amantadyny, jak i leków antycholinergicznymi, podczas gdy w większości odpowiednich badań dotyczących pramipeksolu i uwzględnionych w porównaniu pośrednim jednoczesne stosowanie selegiliny było dozwolone,
- w przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości błędu standardowego (SE) lub przedziału ufności (CI) na odchylenie standardowe (SD) w celu przeprowadzenia obliczeń za pomocą programu statystycznego,
- w części publikacji dotyczących uwzględnionych badań RCT wyniki przedstawiano w sposób uniemożliwiający ich ekstrakcję i wykorzystanie do celów porównania pośredniego, lub/i nie podawano wartości liczbowych będących miarą rozrzutu (zmienności) uzyskanych wyników w postaci danych ciągłych, co również uniemożliwiało wykorzystanie ww. wyników w modelu porównań pośrednich,
- badania uwzględnione w ramach porównań pośrednich różniły się między sobą pod względem ocenianych punktów końcowych, bądź ich definicji, w związku z czym przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe tylko dla niewielkiej liczby punktów końcowych,
- w badaniach uwzględnionych w ramach analizy nie oceniano wszystkich istotnych z klinicznie punktów końcowych w zakresie oceny skuteczności leczenia choroby Parkinsona, w szczególności dotyczących następowania faz/ stanów „on”-„off”,
- w badaniach uwzględnionych w ramach analizy nie było możliwości oceny punktów końcowych istotnych z klinicznego punktu widzenia, w związku z czym analizę przeprowadzono głównie w oparciu o surogaty,
- w analizie uwzględniono opracowania (badania) wtórne dostępne tylko w postaci abstraktów Zhou 2014, Ren 2014, Crispo 2014,
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Pramipeksol vs ropinirol w monoterapii

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności; Thomas 2006

Punkt końcowy	pramipeksol N=25	ropinirol N=27	RR [95% CI]*	Wartość p
Wystąpienie przejściowego zjawiska <i>wearing-off</i> w czasie ≤17 miesięcy terapii - niepotwierdzone w subskali UPDRS III	4 (16%*)	7 (25,9%*)	0,62 [0,21; 1,74]	>0,05
Wystąpienie zjawiska <i>wearing-off</i> w czasie 24 miesięcy terapii - potwierdzone zmianą w subskali UPDRS III	8 (32%*)	10 (37%*)	0,86 [0,40; 1,80]	0,58**

Okres obserwacji: 24 miesiące. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności, Thomas 2006

Punkt końcowy		pramipeksol średnia ± SD		ropinirol średnia ± SD		Różnica zmian [95% CI]*	Wartość p*
		baseline	24. miesiąc	baseline	24. miesiąc		
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	Brak fluktuacji motorycznych	14,9 ± 4,8 N=17	11,9 ± 2,4 N=17	15,3 ± 4,1 N=17	12,5 ± 3,0 N=17	-0,20 [-1,05; 0,65]	0,64
		MD= -3,0 [-5,55; -0,45]* SD=1,30*		MD= -2,8 [-5,22; -0,38]* SD=1,23*			
	Fluktuacje typu <i>wearing-off</i>	17,8 ± 4,0 N=8	12,0 ± 2,1 N=8	19,1 ± 4,5 N=10	12,7 ± 2,7 N=10	0,60 [-0,91; 2,11]	0,44
		MD= -5,8 [-8,93; -2,67]* SD=1,60*		MD= -6,4 [-9,65; -3,15]* SD=1,66*			

Okres obserwacji: 24 miesiące. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności; Pérez-Pérez 2015

Punkt końcowy	pramipeksol N=250	ropinirol N=150	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Objawy neuropsychiatryczne, łącznie	163* (65,2%)	104* (69,3%)	0,94 [0,82; 1,09]	>0,05	-
Apatia	28* (11,2%)	30* (20,3%)	0,56 [0,35; 0,90]	0,002**	12 [6; 62]
Pobudzenie	12* (4,8%)	12* (8,0%)	0,60 [0,28; 1,28]	>0,05	-
Halucynacje	11* (4,4%)	13* (8,7%)	0,51 [0,24; 1,09]	>0,05	-
Niepokój	73* (29,2%)	53* (35,3%)	0,83 [0,62; 1,11]	>0,05	-
Rozhamowanie	81* (32,4%)	51* (34%)	0,95 [0,72; 1,27]	>0,05	-
Nienormalne zachowania motoryczne	6* (2,4%)	9* (6%)	0,40 [0,15; 1,06]	>0,05	-
Urojenia	10* (4%)	6* (4%)	1,00 [0,39; 2,61]	>0,05	-
Depresja	44* (17,6%)	33* (22%)	0,80 [0,54; 1,20]	>0,05	-
Euforia	7* (2,8%)	3* (2%)	1,40 [0,40; 4,94]	>0,05	-
Drażliwość	36* (14,4%)	23* (15,3%)	0,94 [0,58; 1,52]	>0,05	-

Okres obserwacji: brak danych. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności, Hauser 2010, Adler 1997, Poewe 2011, Giladi 2007, Singer 2007

Punkt końcowy	Okres obserwacji	pramipeksol	Wspólny komparator		ropinirol
			placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	18-24 tygodnie Hauser 2010 Adler 1997	-5,9 ± 0,8 (SE) SD=8,04* N=101	-2,7 ± 1,0 (SE) SD=7,07* N=50	17,7 ± 9,5 » 17,9 ± 10,5 MD=0,20 [-2,20; 2,60]* SD=1,22* N=125	17,9 ± 8,8 » 13,4 ± 9,5 MD= -4,5 [-6,86; -2,14]* SD=1,20* N=116
Wynik porównania pośredniego		WMD= 1,50; 95% CI: -19,75; 22,75; p=0,89*			
Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI		49* (48,0%) N=101	8* (16,0%) N=50	15* (12%) N=125 Błąd! Nie można znaleźć źródła odwołania.	38* (33%) N=116
Wynik porównania pośredniego		RB=1,11; 95% CI: 0,47; 2,62; p=0,81* [random effects model]			
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	31-39 tygodni Poewe 2011 Adler 1997 Giladi 2007 Singer 2007	1 (0,6%) N=164	7 (4%) N=171	22 (18,8%*) N=117	8 (3,5%*) N=227
		2 (0,9%*) N=213	4 (3,9%*) N=103	74 (36,8%*) N=201	26 (12,9%*) N=201
Wynik porównania pośredniego	RR=0,71; 95% CI: 0,17; 2,98; p=0,64* [random effects model]				
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II+III	33-39 tygodni Poewe 2011 Giladi 2007 Singer 2007	-8,7 (-10,1; -7,4) SD=0,69* N=207	-1,2 (-3,1; 0,6) SD=0,94* N=103	-2,2 ± 10,2 N=117	-11,0 ± 10,5 N=227
Wynik porównania pośredniego		WMD= -0,26; 95% CI: -20,97; 20,44; p=0,98*			
Odpowiedź na leczenie; redukcja nasilenia objawów o ≥20% w subskali UPDRS II+III		132* (63,8%) N=207	36* (35,0%) N=103	35* (30%) N=117	154* (68%) N=227
				50* (25%) N=201	103* (51%) N=201
Wynik porównania pośredniego	RB=0,85; 95% CI: 0,60; 1,20; p=0,35* [random effects model]				

*Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Pramipeksol vs ropinirol w terapii skojarzonej z lewodopą

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności, Mizuno 2003, Rascol 1996, Mizuno 2007, Schapira 2011, Poewe 2007, Lieberman 1998, Guttman 1997, Lieberman 1997, Möller 2005, Barone 2007

Punkt końcowy	Okres obserwacji, badania	pramipeksol	Wspólny komparator		ropinirol
			placebo	placebo	
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	12 tygodni Mizuno 2003 Rascol 1996	0 (0,0%) N=102	1 (0,9%) N=108	2 (8,7%*) N=23	1 (4,3%*) N=23
Wynik porównania pośredniego		RR=0,71; 95% CI: 0,01; 36,63; p=0,863* [random effects model]			
Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI		63 (61,8%) N=102	30 (28,0%) N=107	8* (35%) N=23	18* (78%) N=23
Wynik porównania pośredniego	RR=0,98; 95% CI: 0,49; 1,95; p=0,952* [random effects model]				
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	12-16 tygodni Mizuno 2003 Mizuno 2007	-3,98 ± 3,99 N=102	-2,03 ± 3,35 N=107	-1,0 ± 3,2 N=120	-2,7 ± 4,0 N=121
Wynik porównania pośredniego		WMD= -0,25; 95% CI: -14,57; 14,07; p=0,973*			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III		-11,77 ± 10,42 N=102	-5,55 ± 8,08 N=107	-4,5 ± 7,9 N=120	-9,5 ± 8,7 N=121
Wynik porównania pośredniego	WMD= -1,22; 95% CI: -35,84; 33,40; p=0,945*				
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	16-18 tygodni Schapira 2011 Mizuno 2007	0 (0,0%) N=175	3 (1,7%*) N=178	2 (1,6%*) N=122	1 (0,8%*) N=121
Wynik porównania pośredniego		RR=0,29; 95% CI: 0,01; 12,88; p=0,521* [fixed effects inverse variance model]			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II		-3,6 (on/off) N=172	-1,9 (on/off) N=174	-1,0 ± 3,2 N=120	-2,7 ± 4,0 N=121
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III		-9,2 (on) N=172	-4,3 (on) N=174	-4,5 ± 7,9 N=120	-9,5 ± 8,7 N=121
Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI		88* (52,1%) N=169	56* (32,7%) N=171	34* (28,3%) N=120	67* (55,0%) N=121
Wynik porównania pośredniego		RB=0,77; 95% CI: 0,50; 1,17; p=0,218* [random effects model]			

Punkt końcowy	Okres obserwacji, badania	pramipeksol	Wspólny komparator		ropinirol
			placebo	placebo	
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	23-24 tygodnie Poewe 2007	3 (1,5%*) N=200	7 (7%*) N=100	8 (14,8%) N=54	4 (4,2%) N=95
Wynik porównania pośredniego	Lieberman 1998	RR=0,75; 95% CI: 0,13; 4,39; p=0,753* [random effects model]			
Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI	18-24 tygodnie Schapira 2011	88* (52,1%) N=169	56* (32,7%) N=171	17* (32,1%) N=54	56* (58,5%) N=95
Wynik porównania pośredniego	Lieberman 1998	RB=0,85; 95% CI: 0,52; 1,40; p=0,522* [fixed effects inverse variance model]			
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	31-39 tygodni Möller 2005	1 (0,6%*) N=180	24 (13,1%*) N=183	31 (10%) N=305	10 (3%) N=303
Wynik porównania pośredniego	Barone 2007	RR=0,13; 95% CI: 0,02; 1,07; p=0,058* [random effects model]			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	31-39 tygodni Guttman 1997	-2,5% N=79	-0,5% N=83	-1,51 N=299	-3,45 N=297
		22% poprawa	4% poprawa		
		-4,3 ± 4,6 N=174	-1,80 ± 4,2 N=180		
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	Möller 2005 Barone 2007	-6,0% (on) N=79	-2,0% (on) N=83	-3,05 N=305	-9,58 N=302
		25% poprawa	12% poprawa		
		-10,3 ± 12,0 (on) N=174	-4,43 ± 11,1 (on) N=180		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Pramipeksol vs pirybedyl w monoterapii

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności, Poewe 2011, Rascol 2006

Punkt końcowy	pramipeksol	Wspólny komparator		pirybedyl
		placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	-2,4 (-2,8; -1,9) SD=0,23* N=213	-0,2 (-0,9; 0,4) SD=0,33* N=103	1,5 ± 4,4 N=199	-1,2 ± 4,6 N=187
Wynik porównania pośredniego	WMD=-2,50; 95% CI: -15,00; 10,00; p=0,6951*			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	-6,4 (-7,4; -5,4) SD=0,51* N=213	-1,1 (-2,5; 0,3) SD=0,71* N=103	2,6 ± 8,9 N=199	-4,9 ± 9,8 N=187
Wynik porównania pośredniego	WMD=2,20; 95% CI: -23,80; 28,20; p=0,8683*			
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności	2 (1,0%*) N=213	4 (3,9%*) N=103	7 (3,4%*) N=204	3 (1,5%*) N=197
Wynik porównania pośredniego	RR=0,54; 95% CI: 0,06; 4,67; p=0,5796*			
Konieczność zastosowania lewodopy	9 (4,3%) N=207	22 (21,4%) N=103	82* (40%) N=204	33* (17%) N=197
Wynik porównania pośredniego	RR=0,49; 95% CI: 0,22; 1,11; p=0,0863*			

Okres obserwacji: 28-33 tygodnie. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Pramipeksol vs pirybedyl w terapii skojarzonej z lewodopą

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności, Pogarell 2002, Navan 2003, Ziegler 2003, Barone 2010

Punkt końcowy	Okres obserwacji	pramipeksol	Wspólny komparator		pirybedyl
			placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	11-16 tygodni Pogarell 2002 Navan 2003 Ziegler 2003	-3,6 ± 3,8^# N=44	-0,1 ± 2,6^# N=39	-1,8 ± 3,5 N=53	-2,4 ± 3,4 N=55
Wynik porównania pośredniego		WMD=-2,90; 95% CI: -16,5; 10,25 ; p=0,6656*			
Zmiana nasilenia drżenia spoczynkowego (punkt 20. subskali UPDRS III)		-3,6 ± 3,3^A N=44	-1,0 ± 2,2^A N=39	-0,7 ± 2,0 N=53	-1,4 ± 2,0 N=55
Wynik porównania pośredniego		WMD= -1,90; 95% CI: -11,45; 7,65; p=0,6965*			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III^A		-15,2 ± 11,6^A& N=44	-3,7 ± 6,8^A N=39	-6,8 N=53	-9,0 N=55

Punkt końcowy	Okres obserwacji	pramipeksol	Wspólny komparator		pirybedyl
			placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	12-16 tygodni <i>Barone 2010 Ziegler 2003</i>	-2,4 ± 0,3 (SE) SD=3,54* N= 139	-1,2 ± 0,3 (SE) SD=3,65* N=148	-1,8 ± 3,5 N=53	-2,4 ± 3,4 N=55
Wynik porównania pośredniego		WMD=-0,60; 95% CI: -14,41; 13,21; p=0,9322*			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III [§]		-4,4 ± 0,6 (SE) N= 139	-2,2 ± 0,5 (SE) N=148	-6,8 N=53	-9,0 N=55

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^Analiza LOCF (ang. *last observation carried forward*). #Wynik w skali UPDRS II podano jako średni wynik uzyskany podczas trwania stanów „on” i „off”; § wykonanie porównania pośredniego ze względu na brak wartości SD, SE lub 95% CI dla średniej zmiany punktów w publikacji Ziegler 2003

W badaniu nierandomizowanym, w którym bezpośrednio porównywano pramipeksol z ropinirolem, przyjmowanie pramipeksolu (w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą) w porównaniu do ropinirolu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnej apatii. W pozostałych punktach końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności między pramipeksolem a ropinirolem. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic między pramipeksolem a pirybedylem stosowanymi w monoterapii.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności między pramipeksolem a ropinirolem oraz między pramipeksolem a pirybedylem stosowanymi i w terapii skojarzonej z lewodopą.

W analizie brak wyników dotyczących oceny jakości życia pacjentów, nie zostały one ujęte w kryteriach włączenia badań.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Pramipeksol vs ropinirol w monoterapii

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności; Thomas 2006

Punkt końcowy	pramipeksol N=25	ropinirol N=27	RR [95% CI]*	Wartość p
Wystąpienie przejściowego zjawiska <i>wearing-off</i> w czasie ≤17 miesięcy terapii - niepotwierdzone w subskali UPDRS III	4 (16%*)	7 (25,9%*)	0,62 [0,21; 1,74]	>0,05
Wystąpienie zjawiska <i>wearing-off</i> w czasie 24 miesięcy terapii - potwierdzone zmianą w subskali UPDRS III	8 (32%*)	10 (37%*)	0,86 [0,40; 1,80]	0,58**

Okres obserwacji: 24 miesiące. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności, Thomas 2006

Punkt końcowy	pramipeksol średnia ± SD		ropinirol średnia ± SD		Różnica zmian [95% CI]*	Wartość p*	
	baseline	24. miesiąc	baseline	24. miesiąc			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	Brak fluktuacji motorycznych	14,9 ± 4,8 N=17	11,9 ± 2,4 N=17	15,3 ± 4,1 N=17	12,5 ± 3,0 N=17	-0,20 [-1,05; 0,65]	0,64
		MD= -3,0 [-5,55; -0,45]* SD=1,30*		MD= -2,8 [-5,22; -0,38]* SD=1,23*			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	Fluktuacje typu <i>wearing-off</i>	17,8 ± 4,0 N=8	12,0 ± 2,1 N=8	19,1 ± 4,5 N=10	12,7 ± 2,7 N=10	0,60 [-0,91; 2,11]	0,44
		MD= -5,8 [-8,93; -2,67]* SD=1,60*		MD= -6,4 [-9,65; -3,15]* SD=1,66*			

Okres obserwacji: 24 miesiące. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności; Pérez-Pérez 2015

Punkt końcowy	pramipeksol N=250	ropinirol N=150	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Objawy neuropsychiatryczne, łącznie	163* (65,2%)	104* (69,3%)	0,94 [0,82; 1,09]	>0,05	-
Apatia	28* (11,2%)	30* (20,3%)	0,56 [0,35; 0,90]	0,002**	12 [6; 62]
Pobudzenie	12* (4,8%)	12* (8,0%)	0,60 [0,28; 1,28]	>0,05	-
Halucynacje	11* (4,4%)	13* (8,7%)	0,51 [0,24; 1,09]	>0,05	-

Punkt końcowy	pramipeksol N=250	ropinirol N=150	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Niepokój	73* (29,2%)	53* (35,3%)	0,83 [0,62; 1,11]	>0,05	-
Rozhamowanie	81* (32,4%)	51* (34%)	0,95 [0,72; 1,27]	>0,05	-
Nienormalne zachowania motoryczne	6* (2,4%)	9* (6%)	0,40 [0,15; 1,06]	>0,05	-
Urojenia	10* (4%)	6* (4%)	1,00 [0,39; 2,61]	>0,05	-
Depresja	44* (17,6%)	33* (22%)	0,80 [0,54; 1,20]	>0,05	-
Euforia	7* (2,8%)	3* (2%)	1,40 [0,40; 4,94]	>0,05	-
Drażliwość	36* (14,4%)	23* (15,3%)	0,94 [0,58; 1,52]	>0,05	-

Okres obserwacji: brak danych. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności, Hauser 2010, Adler 1997, Poewe 2011, Giladi 2007, Singer 2007

Punkt końcowy	Okres obserwacji	pramipeksol	Wspólny komparator		ropinirol
			placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	18-24 tygodnie Hauser 2010 Adler 1997	-5,9 ± 0,8 (SE) SD=8,04* N=101	-2,7 ± 1,0 (SE) SD=7,07* N=50	17,7 ± 9,5 » 17,9 ± 10,5 MD=0,20 [-2,20; 2,60]* SD=1,22* N=125	17,9 ± 8,8 » 13,4 ± 9,5 MD= -4,5 [-6,86; -2,14]* SD=1,20* N=116
Wynik porównania pośredniego		WMD= 1,50; 95% CI: -19,75; 22,75; p=0,89*			
Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI		49* (48,0%) N=101	8* (16,0%) N=50	15* (12%) N=125	38* (33%) N=116
Wynik porównania pośredniego	RB=1,11; 95% CI: 0,47; 2,62; p=0,81* [random effects model]				
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	31-39 tygodni Poewe 2011 Adler 1997 Giladi 2007 Singer 2007	1 (0,6%) N=164	7 (4%) N=171	22 (18,8%*) N=117	8 (3,5%*) N=227
Wynik porównania pośredniego		2 (0,9%*) N=213	4 (3,9%*) N=103	74 (36,8%*) N=201	26 (12,9%*) N=201
Wynik porównania pośredniego	RR=0,71; 95% CI: 0,17; 2,98; p=0,64* [random effects model]				
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II+III	33-39 tygodni Poewe 2011 Giladi 2007 Singer 2007	-8,7 (-10,1; -7,4) SD=0,69* N=207	-1,2 (-3,1; 0,6) SD=0,94* N=103	-2,2 ± 10,2 N=117	-11,0 ± 10,5 N=227
Wynik porównania pośredniego		WMD= -0,26; 95% CI: -20,97; 20,44; p=0,98*			
Odpowiedź na leczenie; redukcja nasilenia objawów o ≥20% w subskali UPDRS II+III		132* (63,8%) N=207	36* (35,0%) N=103	35* (30%) N=117	154* (68%) N=227
Wynik porównania pośredniego		50* (25%) N=201	103* (51%) N=201		
Wynik porównania pośredniego	RB=0,85; 95% CI: 0,60; 1,20; p=0,35* [random effects model]				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Pramipeksol vs ropinirol w terapii skojarzonej z lewodopą

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności, Mizuno 2003, Rascol 1996, Mizuno 2007, Schapira 2011, Poewe 2007, Lieberman 1998, Guttman 1997, Lieberman 1997, Möller 2005, Barone 2007

Punkt końcowy	Okres obserwacji, badania	pramipeksol	Wspólny komparator		ropinirol
			placebo	placebo	
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	12 tygodni Mizuno 2003 Rascol 1996	0 (0,0%) N=102	1 (0,9%) N=108	2 (8,7%*) N=23	1 (4,3%*) N=23
Wynik porównania pośredniego		RR=0,71; 95% CI: 0,01; 36,63; p=0,863* [random effects model]			
Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI		63 (61,8%) N=102	30 (28,0%) N=107	8* (35%) N=23	18* (78%) N=23
Wynik porównania pośredniego	RR=0,98; 95% CI: 0,49; 1,95; p=0,952* [random effects model]				
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	12-16 tygodni Mizuno 2003 Mizuno 2007	-3,98 ± 3,99 N=102	-2,03 ± 3,35 N=107	-1,0 ± 3,2 N=120	-2,7 ± 4,0 N=121
Wynik porównania pośredniego		WMD= -0,25; 95% CI: -14,57; 14,07; p=0,973*			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III		-11,77 ± 10,42 N=102	-5,55 ± 8,08 N=107	-4,5 ± 7,9 N=120	-9,5 ± 8,7 N=121

Punkt końcowy	Okres obserwacji, badania	pramipeksol	Wspólny komparator		ropinirol
			placebo	placebo	
Wynik porównania pośredniego		WMD= -1,22; 95% CI: -35,84; 33,40; p=0,945*			
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	16-18 tygodni Schapira 2011 Mizuno 2007	0 (0,0%) N=175	3 (1,7%*) N=178	2 (1,6%*) N=122	1 (0,8%*) N=121
Wynik porównania pośredniego		RR=0,29; 95% CI: 0,01; 12,88; p=0,521* [fixed effects inverse variance model]			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II		-3,6 (on/off) N=172	-1,9 (on/off) N=174	-1,0 ± 3,2 N=120	-2,7 ± 4,0 N=121
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III		-9,2 (on) N=172	-4,3 (on) N=174	-4,5 ± 7,9 N=120	-9,5 ± 8,7 N=121
Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI		88* (52,1%) N=169	56* (32,7%) N=171	34* (28,3%) N=120	67* (55,0%) N=121
Wynik porównania pośredniego		RB=0,77; 95% CI: 0,50; 1,17; p=0,218* [random effects model]			
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	23-24 tygodnie Poewe 2007 Lieberman 1998	3 (1,5%*) N=200	7 (7%*) N=100	8 (14,8%) N=54 Błąd! Nie ożna odnaleźć źródła odwołania.	4 (4,2%) N=95
Wynik porównania pośredniego		RR=0,75; 95% CI: 0,13; 4,39; p=0,753* [random effects model]			
Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI	18-24 tygodnie Schapira 2011 Lieberman 1998	88* (52,1%) N=169	56* (32,7%) N=171	17* (32,1%) N=54	56* (58,5%) N=95
Wynik porównania pośredniego		RB=0,85; 95% CI: 0,52; 1,40; p=0,522* [fixed effects inverse variance model]			
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	31-39 tygodni Möller 2005 Barone 2007	1 (0,6%*) N=180	24 (13,1%*) N=183	31 (10%) N=305	10 (3%) N=303
Wynik porównania pośredniego		RR=0,13; 95% CI: 0,02; 1,07; p=0,058* [random effects model]			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	31-39 tygodni Guttman 1997 Lieberman 1997	-2,5% N=79	-0,5% N=83	-1,51 N=299	-3,45 N=297 Błąd! Nie ożna odnaleźć źródła odwołania.
		22% poprawa	4% poprawa		
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	Möller 2005 Barone 2007	-4,3 ± 4,6 N=174	-1,80 ± 4,2 N=180	-3,05 N=305	-9,58 N=302
		-6,0% (on) N=79	-2,0% (on) N=83		
		25% poprawa	12% poprawa		
		-10,3 ± 12,0 (on) N=174	-4,43 ± 11,1 (on) N=180		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Pramipeksol vs pirybedyl w monoterapii

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności, Poewe 2011, Rascol 2006

Punkt końcowy	pramipeksol	Wspólny komparator		pirybedyl
		placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	-2,4 (-2,8; -1,9) SD=0,23* N=213	-0,2 (-0,9; 0,4) SD=0,33* N=103	1,5 ± 4,4 N=199	-1,2 ± 4,6 N=187
Wynik porównania pośredniego	WMD=-2,50; 95% CI: -15,00; 10,00; p=0,6951*			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	-6,4 (-7,4; -5,4) SD=0,51* N=213	-1,1 (-2,5; 0,3) SD=0,71* N=103	2,6 ± 8,9 N=199	-4,9 ± 9,8 N=187
Wynik porównania pośredniego	WMD=2,20; 95% CI: -23,80; 28,20; p=0,8683*			
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności	2 (1,0%*) N=213	4 (3,9%*) N=103	7 (3,4%*) N=204	3 (1,5%*) N=197
Wynik porównania pośredniego	RR=0,54; 95% CI: 0,06; 4,67; p=0,5796*			
Konieczność zastosowania lewodopy	9 (4,3%) N=207	22 (21,4%) N=103	82* (40%) N=204	33* (17%) N=197

Wynik porównania pośredniego	RR=0,49; 95% CI:0,22; 1,11; p=0,0863*
-------------------------------------	---------------------------------------

Okres obserwacji: 28-33 tygodnie. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Pramipeksol vs pirybedyl w terapii skojarzonej z lewodopą

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności, Pogarell 2002, Navan 2003, Ziegler 2003, Barone 2010

Punkt końcowy	Okres obserwacji	pramipeksol	Wspólny komparator		pirybedyl
			placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	11-16 tygodni Pogarell 2002 Navan 2003 Ziegler 2003	-3,6 ± 3,8 [#] N=44	-0,1 ± 2,6 [#] N=39	-1,8 ± 3,5 N=53	-2,4 ± 3,4 N=55
Wynik porównania pośredniego		WMD=-2,90; 95% CI:-16,5; 10,25 ; p=0,6656*			
Zmiana nasilenia drżenia spoczynkowego (punkt 20. subskali UPDRS III)		-3,6 ± 3,3 [^] N=44	-1,0 ± 2,2 [^] N=39	-0,7 ± 2,0 N=53	-1,4 ± 2,0 N=55
Wynik porównania pośredniego		WMD= -1,90; 95% CI:-11,45; 7,65; p=0,6965*			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III ^{&}		-15,2 ± 11,6 ^{&} N=44	-3,7 ± 6,8 [^] N=39	-6,8 N=53	-9,0 N=55
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	12-16 tygodni Barone 2010 Ziegler 2003	-2,4 ± 0,3 (SE) SD=3,54* N= 139	-1,2 ± 0,3 (SE) SD=3,65* N=148	-1,8 ± 3,5 N=53	-2,4 ± 3,4 N=55
Wynik porównania pośredniego		WMD=-0,60; 95% CI:-14,41; 13,21; p=0,9322*			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III ^{&}		-4,4 ± 0,6 (SE) N= 139	-2,2 ± 0,5 (SE) N=148	-6,8 N=53	-9,0 N=55

*Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. [^]Analiza LOCF (ang. *last observation carried forward*). [#]Wynik w skali UPDRS II podano jako średni wynik uzyskany podczas trwania stanów „on” i „off”; [&]wykonanie porównania pośredniego ze względu na brak wartości SD, SE lub 95% CI dla średniej zmiany punktów w publikacji Ziegler 2003.

Według porównań pośrednich opartych na badaniach RCT, stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 0,75-24,0 mg/dobę (monoterapia) wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia senności w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie i istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia wymiotów w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni.

Stosowanie pramipeksolu (terapia skojarzona z lewodopą) w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 0,75-24,0 mg/dobę wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w pozostałych punktach końcowych.

W przeprowadzonych porównaniach pośrednich nie wykazano również istotnych statystycznie różnic między pramipeksolem a pirybedylem w żadnym z punktów końcowych. Zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z lewodopą.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Odnalezione przez Agencję dodatkowe badania wskazano w rozdziale 4.1.2. Badania te odnaleziono podczas ponownego wyszukiwania wykonanego ze względu na brak korekty strategii ze strony wnioskodawcy w odpowiedzi na zgłoszenie uwag Agencji co do błędu systematycznego w strategii wyszukiwania wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Według ChPL dla produktu leczniczego Hitoff. Najczęściej zgłaszanymi (bardzo często (≥1/10) działaniami niepożądanymi leku u pacjentów z chorobą Parkinsona: zawroty głowy, dyskinezy, senność, zawroty głowy, dyskinezy, senność, nudności.

W AKL wnioskodawcy przeszukano strony EMA, FDA, Health Canada, URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb i Thompson Micromedex. Przedstawiono raport i powiadomienie FDA dla produktu leczniczego Maripex oraz notatkę Health Canada. Informacje zawarte w opisanych dokumentach są zawarte w ChPL dla produktu leczniczego Hitoff.

W wyniku wyszukiwania Agencji nie odnaleziono dodatkowych ostrzeżeń / komunikatów bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna została wykonana poprawnie za wyjątkiem błędu systematycznego w strategii wyszukiwania. Strategia nie została poprawnie dostosowana do kryteriów włączenia, które zakładały włączenie badań o niższej wiarygodności. Błąd ten wiązał się jednak jedynie z obniżoną czułością w stosunku do badań o niższej wiarygodności, które nie zostały włączone do głównej części analizy.

W analizie przedstawiono wyniki dwóch badań, w których pramipeksol i ropinirol były porównywane bezpośrednio: badanie RCT Thomas 2006 oraz badanie nierandomizowane Pérez-Pérez 2015. Pozostałe porównania między wnioskowaną technologią a komparatorami są porównaniami pośrednimi, które cechują się mniejszą wiarygodnością.

W większości przypadków nie podano źródeł finansowania badań lub były one finansowane przez firmy farmaceutyczne.

Porównania pośrednie zostały wykonane na podstawie badań RCT, najwięcej badań oceniono na 4 punkty w skali Jadad, nie włączano badań o punktacji 2 i niższej.

Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy są przeważnie zbieżne z wynikami otrzymanymi w opublikowanych przeglądach systematycznych i badaniach o niższej wiarygodności opisanych przez wnioskodawcę w zakresie parametrów dotyczących bezpieczeństwa. Metaanaliza sieciowa w badaniu Thorlund i wsp. 2014 wykazała porównywalną skuteczność pramipeksolu i ropinirolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona zarówno we wczesnym jak i w zaawansowanym stadium choroby. Porównanie pośrednie pramipeksolu i ropinirolu (wspólny komparator – lewodopa) przeprowadzone przez Etminam i wsp. 2003 nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w występowaniu senności pomiędzy analizowanymi lekami. W przeglądzie Zagmutt i wsp. 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych pomiędzy pacjentami przyjmującymi pramipeksol, a pacjentami leczonymi ropinirolem. U pacjentów przyjmujących ropinirol występowało dużo mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia kognitywnych działań niepożądanych w porównaniu do pacjentów przyjmujących pramipeksol.

Porównanie pośrednie przeprowadzone przez Stowe i wsp., 2011 wykazało większą poprawę wskaźnika oceny motorycznej UDPRS u pacjentów przyjmujących pramipeksol w porównaniu do ropinirolu. W AKL wnioskodawcy wykazano przewagę pramipeksolu nad ropinirolem jedynie w zakresie mniejszego ryzyka wystąpienia apatii.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjenta) finansowania ze środków publicznych leku Hitoff (pramipeksol) 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”). Pramipeksol porównano z ropinirolem i pirybedylem. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie 4,06 roku.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie wyników analizy klinicznej przyjęto porównywalność pramipeksolu i wybranych komparatorów.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty porównywanych substancji czynnych oraz inne koszty opieki nad pacjentem (nieróżniące; w tym koszty lewodopy).

Dyskontowanie

3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej [PLN]

	Hitoff	Ropinirol	Pirybedyl
Zestawienie kosztów			
Koszt porównywanych interwencji z perspektywy NFZ	[redacted]	3 717,60	3 729,81
Koszt porównywanych interwencji z perspektywy pacjenta	[redacted]	2 263,32	1 597,71
Pozostałe kategorie kosztu z perspektywy NFZ	13 284,23	13 284,23	13 284,23
Pozostałe kategorie kosztu z perspektywy pacjenta	1 505,30	1 505,30	1 505,30

	Hitoff	Ropinirol	Pirybedyl
Koszt całkowity			
Perspektywa NFZ		17 001,84	17 014,05
Perspektywa wspólna		20 770,46	20 117,06
Różnica w koszcie całkowitym			
Perspektywa NFZ	-		
Perspektywa wspólna	-		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Hitoff jest tańsze z perspektywy NFZ o [] PLN od ropinirolu i o [] PLN od pirybedylu. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) stosowanie leku Hitoff jest droższe o [] PLN od ropinirolu i o [] PLN od pirybedylu. Powyższe oszacowania otrzymano przy założeniu średniej ważonej ceny leku Hitoff. Jako wagi wykorzystano spodziewaną przez wnioskodawcę liczbę zrefundowanych opakowań poszczególnych prezentacji leku Hitoff.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W analizie klinicznej nie wykazano przewagi wnioskowanego leku nad technologiami opcjonalnymi, zatem **zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.**

W złożonych analizach wnioskodawca oparł modelowanie o średnią ważoną udziałami w refundacji cenę leku Hitoff, wprowadzając dodatkowo niepewność dotyczącą tych udziałów. Kalkulacja na podstawie średniej ceny nie spełnia kryterium przedstawionego w § 5. ust. 6 pkt 3 rozporządzenia o wymaganiach minimalnych, jak również w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Ceny oszacowane pierwotnie przez wnioskodawcę nie zapewniały, że koszt stosowania wnioskowanego leku nie jest wyższy niż koszt komparatora. W dniu 18 grudnia 2015 r., pismem znak PLR.4600.2857(3).2015.MR, Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do poprawienia złożonych analiz. W dniu 12 stycznia 2016 r., pismem znak PLR.4600.2857(4).2015.MR, Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji uzupełnienia wnioskodawcy. Poprawiony model ekonomiczny pozwala oszacować ceny maksymalne dla każdej prezentacji osobno, jednak w oparciu o ceny zbytu netto niezgodne ze złożonym wnioskiem. W modelu pojawiła się również niewnioskowana prezentacja leku Hitoff, tj. 0,18 mg, 100 tab. Analitycy Agencji wprowadzili do modelu ceny zgodne z wnioskiem, a otrzymane ceny maksymalne, przy których koszt stosowania leku Hitoff nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Maksymalne ceny, przy których koszt stosowania leku Hitoff nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej [PLN]

	Hitoff vs. ropinirol	Hitoff vs. pirybedyl	Wnioskowana cena zbytu netto
Maksymalne ceny zbytu netto z perspektywy NFZ			
Hitoff 0,088 mg (0,125 mg soli) x 30	≥ 3,33	≥ 3,33	[]
Hitoff 0,18 mg (0,25 mg soli) x 30	≥ 7,13	≥ 7,13	[]
Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 100	≥ 58,57	≥ 58,57	[]
Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 30	≥ 15,63	≥ 15,63	[]
Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 100	≥ 123,75	≥ 123,75	[]
Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 30	≥ 33,56	≥ 33,56	[]
Maksymalne ceny zbytu netto z perspektywy wspólnej			
Hitoff 0,088 mg (0,125 mg soli) x 30	3,98	3,34	[]
Hitoff 0,18 mg (0,25 mg soli) x 30	8,44	7,17	[]
Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 100	67,28	58,82	[]
Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 30	18,24	15,71	[]
Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 100	141,15	124,24	[]
Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 30	38,78	33,70	[]

W analizie wnioskodawcy oszacowanie maksymalnych cen zbytu netto z perspektywy NFZ jest niemożliwe z uwagi na mechanizm grupy limitowej. Z perspektywy wspólnej maksymalne ceny zbytu netto są niższe od wnioskowanych w przypadku pięciu prezentacji, wyższe jedynie dla opakowania Hitoff 0,7 mg, 100 tab.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wielokierunkową analizę wrażliwości obejmującą łącznie 43 scenariusze, z czego trzy dotyczyły stóp dyskontowych, dwa horyzontu czasowego, jeden pominięcia kosztów dodatkowej opieki, 36 zmiany dawkowania, a jeden zakładał utworzenie nowej grupy limitowej dla pramipeksolu. Analizę wrażliwości uznano za prawidłową. Do zmiany wnioskowania prowadziło przyjęcie założenia o nowej grupie limitowej dla pramipeksolu oraz zmiany dawkowania.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	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	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Na podstawie analizy klinicznej przyjęto porównywalność pramipeksolu i wybranych komparatorów.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 4,06 roku, na podstawie średniej z badań klinicznych.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Dyskontowanie zgodne z wytycznymi.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Analiza minimalizacji kosztów, nie wyszukiwano użyteczności.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wielokierunkowa analiza wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Przyjętą technikę analityczną, konstrukcję modelu, wybór komparatorów oraz przyjęty horyzont czasowy uznano za prawidłowe. Wydaje się, że model mógłby być prostszy, np. nie uwzględniać kosztów, który z założenia są kosztami nieróżniącymi, czy przyjęć krótszy horyzont czasowy, mający znikomą wpływ na wnioskowanie w przypadku przyjętej techniki analitycznej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Przyjęte przez wnioskodawcę dane wejściowe oceniono jako poprawne. W ramach obliczeń własnych Agencji zdecydowano się jedynie na aktualizację cen zgodnie z najnowszym obwieszczeniem MZ oraz udziałów w refundacji zgodnie z ostatnią informacją DGL NFZ.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną. Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej w warunkach polskich. Wnioskodawca zaznacza, że część danych wejściowych została określona w oparciu o wyniki badań zagranicznych. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację obliczeń wnioskodawcy w oparciu o aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86) oraz informację DGL NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-wrzesień 2015. Wyniki zaktualizowanych oszacowań zaprezentowano poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej – aktualizacji Agencji [PLN]

	Hitoff vs. ropinirol	Hitoff vs. pirybedyl
Różnica kosztów z perspektywy NFZ		
Na podstawie średniej ważonej udziałami ceny Hitoff	■	■
Hitoff 0,088 mg (0,125 mg soli) x 30	■	■
Hitoff 0,18 mg (0,25 mg soli) x 30	■	■
Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 100	■	■
Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 30	■	■
Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 100	■	■
Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 30	■	■
Różnica kosztów z perspektywy wspólnej		
Na podstawie średniej ważonej udziałami ceny Hitoff	■	■
Hitoff 0,088 mg (0,125 mg soli) x 30	■	■
Hitoff 0,18 mg (0,25 mg soli) x 30	■	■
Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 100	■	■
Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 30	■	■
Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 100	■	■
Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 30	■	■

Zgodnie z zaktualizowanymi oszacowaniami stosowanie leku Hitoff jest tańsze z perspektywy NFZ o ■ groszy od ropinirolu i o droższe o ■ PLN od pirybedylu. Z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) stosowanie leku Hitoff jest droższe o ■ PLN od ropinirolu i o ■ PLN od pirybedylu. Powyższe oszacowania otrzymano przy założeniu średniej ważonej ceny leku Hitoff. Jako wagi wykorzystano spodziewaną przez wnioskodawcę liczbę zrefundowanych opakowań poszczególnych prezentacji leku Hitoff. Należy jednak zaznaczyć, że dla pięciu z wnioskowanych prezentacji Hitoff jest lekiem droższym, a na wynik z wykorzystaniem średniej wpływa relatywnie niska cena opakowania Hitoff 0,7 mg, 100 tab.

Tabela 31. Maksymalne ceny, przy których koszt stosowania leku Hitoff nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej – aktualizacja Agencji [PLN]

	Hitoff vs. ropinirol	Hitoff vs. pirybedyl	Wnioskowana cena zbytu netto
Maksymalne ceny zbytu netto z perspektywy NFZ			
Hitoff 0,088 mg (0,125 mg soli) x 30	3,48	3,16	
Hitoff 0,18 mg (0,25 mg soli) x 30	7,44	6,78	
Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 100	60,49	56,09	
Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 30	16,22	14,90	
Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 100	127,47	118,68	
Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 30	34,70	32,07	
Maksymalne ceny zbytu netto z perspektywy wspólnej			
Hitoff 0,088 mg (0,125 mg soli) x 30	3,67	3,15	
Hitoff 0,18 mg (0,25 mg soli) x 30	7,80	6,78	
Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 100	62,91	56,08	
Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 30	16,95	14,90	
Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 100	132,32	118,66	
Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 30	36,16	32,06	

Niezależnie od przyjętej perspektywy maksymalne ceny zbytu netto są niższe od wnioskowanych w przypadku pięciu prezentacji, wyższe jedynie dla opakowania Hitoff 0,7 mg, 100 tab.

5.4. Komentarz Agencji

W wyniku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych wnioskodawca odnalazł osiem opracowań, jednak w żadnym nie porównywano pramipeksolu z refundowanymi w Polsce komparatorami. Metodykę opracowania wnioskodawcy, w tym wybraną technikę analityczną, uznano za poprawną, a wyniki za wiarygodne, wymagające jednak aktualizacji w związku ze zmianami cen u udziałów w refundacji. Do najważniejszych ograniczeń analizy wg wnioskodawcy należy niepewność, co do rzeczywistej, dobowej dawki agonistów receptorów dopaminowych i średniej długości ich stosowania w warunkach polskich.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Hitoff (pramipeksol) stosowanego 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”).

analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Narodowy Fundusz Zdrowia w przypadku rozważanego problemu decyzyjnego) i osobno świadczeniobiorców.

Horyzont czasowy analizy wpływu na budżet został określony na poziomie 3 lat.

Wnioskodawca przedstawił 2 scenariusze: scenariusz istniejący uwzględniający brak stosowania wnioskowanego leku oraz scenariusz nowy polegający na włączeniu wnioskowanego leku do grupy limitowej 170.0. „Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych” z kategorią odpłatności 30%.

Wnioskodawca przewiduje docelowo (tj. w 2017 r.) 50% przejęcie rynku ropinirolu i 50% pirybedylu.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano dodatkowe scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 32. Opis scenariuszy uwzględnionych w analizie wrażliwości.

Scenariusz	Opis
AW1	Wyniki analizy podstawowej
AW2	Prognoza Zamawiającego w zakresie wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej finansowania ze środków publicznych.
AW3	Opcjonalne scenariusze dawkowania - dawki z praktyki klinicznej pramipeksolu i ropinirolu <ul style="list-style-type: none"> średnia dawka pramipeksolu wśród pacjentów objętych badaniem: 2 mg/d, dane dotyczące praktyki klinicznej; scenariusz dawkowania A3 średnia dawka ropinirolu wśród pacjentów objętych badaniem: 9,8 mg/d, dane dotyczące praktyki klinicznej; scenariusz dawkowania B3 docelowa dawka pirybedylu uwzględnioną w badaniach klinicznych: 150 mg/d; scenariusz dawkowania C3
AW4	Opcjonalne scenariusze dawkowania - dawki z badań klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> średnia dawka pramipeksolu stosowana w ramach badań klinicznych określona w ramach przeglądu przeprowadzonego równoległe do badania obserwacyjnego: 3,3 mg/d, dane dotyczące warunków eksperymentalnych; scenariusz dawkowania A4 średnia dawka ropinirolu stosowaną w ramach badań klinicznych, określoną w ramach przeglądu przeprowadzonego równoległe do badania obserwacyjnego: 13 mg/d, dane dotyczące warunków eksperymentalnych; scenariusz dawkowania B4 docelowa dawka pirybedylu uwzględnioną w badaniach klinicznych: 150 mg/d, scenariusz dawkowania C3
AW5	Opcjonalne scenariusze dawkowania - dawki wskazane przez eksperta klinicznego: scenariusze dawkowania A1 - B5 - C2. <ul style="list-style-type: none"> średnie dawkowanie pramipeksolu na poziomie zdefiniowanej dobowej dawki wg WHO: 2,5 mg/d, scenariusz dawkowania A1 średnia dawka ropinirolu wskazane przez eksperta klinicznego z Polski: 14 mg/d, scenariusz dawkowania B5 średnia dawka pirybedylu wskazane przez eksperta klinicznego z Polski: 125 mg/d, scenariusz dawkowania C2
AW6	Brak trendu dla wszystkich analizowanych segmentów sprzedaży
AW7	Pominięto nieistotny statystycznie trend zgodnie z wynkami modeli regresji (trend zachowany wyłącznie w przypadku ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu)
AW8	Osobna grupa limitowa dla wnioskowanej technologii

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wielkość analizowanej populacji chorych została przedstawiona w analizie wnioskodawcy w ujęciu liczebności osobolat terapii.

Uwzględniono opublikowane informacje dostępne w komunikatach DGL NFZ na temat wykorzystania refundowanych preparatów pirybedylu i ropinirolu w latach 2011 – 2014, walidowane informacjami przedstawionymi w Sprawozdaniach z działalności NFZ (Uchwały Rady NFZ), informacje dotyczące sprzedaży nierefundowanych preparatów pramipeksolu udostępnione przez IMS Health Poland oraz wyniki badania kwestionariuszowego.

Dane sprzedażowe umożliwiające określenie liczby osobolat terapii w stanie klinicznym wskazanym we wniosku poddano weryfikacji z uwzględnieniem danych epidemiologicznych.

Dane o chorobowości ch. Parkinsona w Polsce zaczerpnięto z literatury medycznej oraz AWA dla leku Neupro.

Parametry wykorzystane przy ocenie wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (odsetek pacjentów z fluktuacjami lub dyskinezami, odsetek pacjentów leczonych agonistą receptorów dopaminowych, odsetek pacjentów z dyskinezami) pochodzą z literatury medycznej.

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie:

- koszt stosowania porównywanych technologii lekowych
- koszt opieki wspomagającej/ dodatkowej opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji, uwzględniający także koszt rutynowych wizyt pacjenta w poradni związanych z preskrypcją analizowanych leków lub oceną ich skuteczności, koszt rehabilitacji, koszt dodatkowej farmakoterapii i zabiegów medycznych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (osobolata terapii)

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	30 839,1	36 076	41 312,8
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	4 266,1	9 981	17 144,8

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0
Koszty pozostałe			
Kwota refundacji preparatów pirybedylu	871 634	816 047	756 000
Kwota refundacji preparatów ropinirolu (natychmiastowe uwalnianie)	550 474	303 202	54 274
Kwota refundacji preparatów ropinirolu (przedłużone uwalnianie)	16 841 736	20 302 815	23 652 950
Koszt dodatkowego leczenia i opieki medycznej	108 658 410	127 109 822	145 561 235
Koszty sumaryczne	126 922 253	148 531 886	170 024 459
Scenariusz nowy			
Koszty wnioskowanego leku	3 037 142	7 125 234	12 205 872
Koszty pozostałe			
Kwota refundacji preparatów pirybedylu	726 362	544 031	378 000
Kwota refundacji preparatów ropinirolu (natychmiastowe uwalnianie)	458 728	202 135	27 137

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Kwota refundacji preparatów ropinirolu (przedłużone uwalnianie)	14 034 780	13 535 210	11 826 475
Koszt dodatkowego leczenia i opieki medycznej	108 658 410	127 109 822	145 561 235
Koszty sumaryczne	126 915 422	148 516 433	169 998 719
Koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku	3 037 142	7 125 234	12 205 872
Koszty pozostałe			
Kwota refundacji preparatów pirybedylu	-145 272	-272 016	-378 000
Kwota refundacji preparatów ropinirolu (natychmiastowe uwalnianie)	-91 746	-101 067	-27 137
Kwota refundacji preparatów ropinirolu (przedłużone uwalnianie)	-2 806 956	-6 767 605	-11 826 475
Koszt dodatkowego leczenia i opieki medycznej	0	0	0
Koszty sumaryczne	-6 831	-15 454	-25 740

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Hitoff spowoduje, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji i realnych wartościach parametrów niepewnych, **oszczędności dla płatnika publicznego** na poziomie:

- 6 831 PLN w 2015 roku,
- 15 454 PLN w 2016 roku
- 25 740 PLN w 2017 roku.

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację leku Hitoff wynoszącymi, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji i realnych wartościach parametrów niepewnych:

- 3 037 142 PLN w 2015 roku,
- 7 125 234 PLN w 2016 roku,
- 12 205 872 PLN w 2017 roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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?	?	Z uwagi na termin i obszerność przekazanej przez NFZ bazy danych, ekstrakcja niezbędnych danych nie była możliwa, stąd nie wykonano kontroli spójności danych
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, opis scenariuszy w tabeli „Tabela 32. Opis scenariuszy uwzględnionych w analizie wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Weryfikacja założeń dotyczących: poziomu odpłatności oraz sposobu limitowania finansowania leku patrz Rozdział 3.1.2.3.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej w tabeli wyniki analizy wrażliwości pochodzące z modelu przedłożonego przez wnioskodawcę.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości

Scenariusz analizy wrażliwości	Wielkość populacji	Koszty inkrementalne dla płatnika publicznego		
		2015 r.	2016 r.	2017 r.
AW1. Wyniki analizy podstawowej	Sc. najbardziej prawdopodobny	-6 831	-15 454	-25 740
	Sc. minimalny	-4 632	-10 254	-23 055
	Sc. maksymalny	-11 231	-25 854	-29 104
AW2. Prognoza Zamawiającego w zakresie wykorzystania Hitoffu w przypadku jej finansowania ze środków publicznych	Sc. najbardziej prawdopodobny	0	-597	-1 007
	Sc. minimalny	0	-528	-902
	Sc. maksymalny	0	-666	-1 139
AW3. Opcjonalne scenariusze dawkowania - dawki z praktyki klinicznej pramipeksolu i ropinirolu: scenariusze dawkowania A3 - B3 - C3	Sc. najbardziej prawdopodobny	-1 472 847	-3 494 340	-6 035 836
	Sc. minimalny	-1 013 849	-2 374 025	-5 468 638
	Sc. maksymalny	-2 390 844	-5 734 971	-6 656 915
AW4. Opcjonalne scenariusze dawkowania - dawki z badań klinicznych: scenariusze dawkowania A4 - B4 - C3	Sc. najbardziej prawdopodobny	-1 026 990	-2 487 708	-4 361 761
	Sc. minimalny	-709 186	-1 699 846	-3 985 490
	Sc. maksymalny	-1 662 600	-4 063 431	-4 779 457
AW5. Opcjonalne scenariusze dawkowania - dawki wskazane przez eksperta klinicznego: scenariusze dawkowania A1 - B5 - C2	Sc. najbardziej prawdopodobny	-1 572 687	-3 769 345	-6 559 080
	Sc. minimalny	-1 084 260	-2 568 135	-5 967 697

Scenariusz analizy wrażliwości	Wielkość populacji	Koszty inkrementalne dla płatnika publicznego		
	Sc. maksymalny	-2 549 540	-6 171 767	-7 210 728
AW6. Pomiń trend dla wszystkich analizowanych segmentów sprzedaży	Sc. najbardziej prawdopodobny	-5 083	-10 194	-15 249
	Sc. minimalny	-3 812	-7 645	-15 249
	Sc. maksymalny	-7 624	-15 290	-15 249
AW7. Pomiń nieistotny statystycznie trend zgodnie z wynikami modeli regresji (trend zachowany wyłącznie w przypadku ropinirolu w postaci tabletek o przedł. uwalnianiu)	Sc. najbardziej prawdopodobny	-7 426	-17 241	-29 305
	Sc. minimalny	-5 240	-12 035	-27 050
	Sc. maksymalny	-11 798	-27 653	-31 560
AW8. Osobna grupa limitowa dla Hitoffu	Sc. najbardziej prawdopodobny	963 326	2 260 566	3 873 192
	Sc. minimalny	662 077	1 531 228	3 492 499
	Sc. maksymalny	1 565 824	3 719 243	4 286 515

Realizacja wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniających refundację wnioskowanej technologii w grupie 170.0 nie spowodowała zmiany wniosków z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiązało się z oszczędnościami dla płatnika publicznego. W przypadku perspektywy świadczeniobiorcy, wnioskowanie z analizy podstawowej uległo zmianie w przypadku realizacji jednego scenariusza dotyczącego opcjonalnego sposobu dawkowania.

Najwyższy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące: opcjonalnego źródła informacji na temat zakresu wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji (uwzględnienie prognozy Zmawiającego zmniejszyło oszczędności dla płatnika publicznego towarzyszące rozważanej decyzji do poziomu około 0,5-1,1 tys. PLN rocznie) i opcjonalnego źródła informacji na temat dawkowania porównywanych interwencji (wszystkie scenariusze dotyczące tego aspektu wskazywały na wyższe oszczędności dla płatnika publicznego niż określono w ramach analizy podstawowej).

Tylko w przypadku realizacji scenariusza AW8 zaobserwowano zmianę wniosków z perspektywy płatnika publicznego. Wykazano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej związane będzie z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego (do maksymalnie 4,3 mln PLN rocznie) oraz świadczeniobiorcy (do maksymalnie 5,0 mln PLN rocznie).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację obliczeń wnioskodawcy w oparciu o aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86) oraz informację DGL NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-wrzesień 2015. Wyniki zaktualizowanych oszacowań zaprezentowano poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: aktualizacja cen w modelu wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0
Koszty pozostałe			
Kwota refundacji preparatów pirybedylu	835 708	782 412	724 840
Kwota refundacji preparatów ropinirolu (natychmiastowe uwalnianie)	570 126	314 027	56 211
Kwota refundacji preparatów ropinirolu (przedłużone uwalnianie)	17 268 313	20 817 056	24 252 045

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Koszt dodatkowego leczenia i opieki medycznej	108 658 410	127 109 822	145 561 235
Koszty sumaryczne	127 332 556	149 023 317	170 594 332
Scenariusz nowy			
Koszty wnioskowanego leku	3 137 050	7 359 622	12 607 389
Koszty pozostałe			
Kwota refundacji preparatów pirybedylu	696 423	521 608	362 420
Kwota refundacji preparatów ropinirolu (natychmiastowe uwalnianie)	475 105	209 351	28 106
Kwota refundacji preparatów ropinirolu (przedłużone uwalnianie)	14 390 261	13 878 038	12 126 023
Koszt dodatkowego leczenia i opieki medycznej	108 658 410	127 109 822	145 561 235
Koszty sumaryczne	127 357 249	149 078 440	170 685 172
Koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku	3 137 050	7 359 622	12 607 389
Koszty pozostałe			
Kwota refundacji preparatów pirybedylu	-139 285	-260 804	-362 420
Kwota refundacji preparatów ropinirolu (natychmiastowe uwalnianie)	-95 021	-104 676	-28 106
Kwota refundacji preparatów ropinirolu (przedłużone uwalnianie)	-2 878 052	-6 939 019	-12 126 023
Koszt dodatkowego leczenia i opieki medycznej	0	0	0
Koszty sumaryczne	24 693	55 123	90 840

W ramach aktualizacji analizy wpływu na budżet ustalono, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Hitoff spowoduje, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji i realnych wartościach parametrów niepewnych, **zwiększenie wydatków** dla płatnika publicznego na poziomie:

- 24 693 PLN w 2015 roku,
- 55 123 PLN w 2016 roku
- 90 840 PLN w 2017 roku.

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację leku Hitoff wynoszącymi, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji i realnych wartościach parametrów niepewnych:

- 3 137 050 PLN w 2015 roku,
- 7 359 622 PLN w 2016 roku,
- 12 607 389 PLN w 2017 roku.

6.4. Komentarz Agencji

Oszczędności po stronie płatnika publicznego będą wynikać głównie z przejęcia udziałów preparatów ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu przez Hitoff.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Hitoff spowoduje wzrost kosztów po stronie pacjentów na poziomie 1 975 384 PLN w 2015 roku, 4 638 604 PLN w 2016 roku i 7 951 639 PLN w 2017 roku.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania pramipeksolu we wskazaniu choroby Parkinsona przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.01.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: pramipexol, pramipexole. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 2 rekomendacje negatywne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla pramipeksolu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2007	Leczenie idiopatycznej postaci choroby Parkinsona. W monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą	Negatywna rekomendacja Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sifrol w analizowanym wskazaniu wyniki przedłożonej analizy wskazały, że Sifrol wykazuje gorszy profil bezpieczeństwa niż placebo i porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa do lewodopy z benserazydem (zastosowanego komparatora).
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2008	Monoterapia choroby Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania	Negatywna rekomendacja 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 kabergoliny lub lewodopy/karbidopy w analizowanym wskazaniu.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2009	Monoterapia choroby Parkinsona u pacjentów z objawami motorycznymi bez zaburzeń funkcji poznawczych	Pozytywna rekomendacja 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 wynkach analizy minimalizacji kosztów względem kabergoliny.
Haute Autorité de Santé (HAS), 2015 2011	Leczenie 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”).	Pozytywna rekomendacja. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Sifrol w analizowanym wskazaniu. Poziom refundacji: 65%.

Należy mieć na uwadze, iż odnalezione rekomendacje dotyczą innego produktu leczniczego zawierającego pramipeksol tj. Sifrolu.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	brak	brak	brak
Belgia	brak	brak	brak
Bułgaria	brak	brak	brak
Chorwacja*	brak	brak	brak
Cypr	brak	brak	brak
Czechy	brak	brak	brak
Dania	brak	brak	brak
Estonia	brak	brak	brak
Finlandia	brak	brak	brak
Francja	brak	brak	brak
Grecja	brak	brak	brak
Hiszpania	brak	brak	brak
Holandia	brak	brak	brak
Irlandia	brak	brak	brak
Islandia	brak	brak	brak
Liechtenstein	brak	brak	brak
Litwa	brak	brak	brak
Luksemburg	brak	brak	brak
Łotwa	brak	brak	brak
Malta	brak	brak	brak
Niemcy	brak	brak	brak
Norwegia	brak	brak	brak
Portugalia	brak	brak	brak
Rumunia	brak	brak	brak
Słowacja	brak	brak	brak
Słowenia	brak	brak	brak
Szwajcaria	brak	brak	brak
Szwecja	brak	brak	brak
Węgry	brak	brak	brak
Wielka Brytania	brak	brak	brak
Włochy	brak	brak	brak

* brak informacji we wniosku refundacyjnym dla Chorwacji

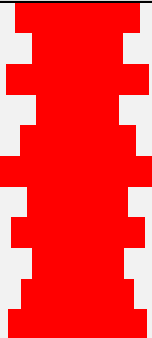
Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Hitoff nie jest finansowany w żadnym z krajów UE i EFTA (na 30 wskazanych).

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

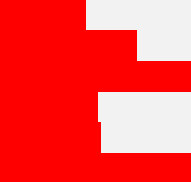
Tabela 40. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. med. Jarosław Sławek, Konsultant wojewódzki (Woj. pomorskie) w dz. neurologii</p>	<p>Pramipeksol to jeden z podstawowych leków w leczeniu choroby Parkinsona, drugi po lewodopie co do siły działania. Pramipeksol ma unikatowy profil działania, wpływając nie tylko na poprawę sprawności ruchowej, ale także na objawy depresji (dotyczy 50% chorych z ch. Parkinsona) oraz apatii.</p> <p>Lek ten ma inną farmakokinetykę niż dostępny na rynku i refundowany ropinirol – jest prawie w całości wydalany przez nerki, ma min. metabolizm wątrobowy i nie łączy się z białkami surowicy. Zatem można go dawać chorym z uszkodzoną wątrobą oraz innymi lekami metabolizowanymi w wątrobie i mającymi duży potencjał wiązania z białkami (np. antykoagulantami). To określa jego odrębny profil farmakologiczny i różnice z innymi lekami z grupy tzw. agonistów dopaminy, które są dostępne i refundowane w Polsce (ropinirol, pirybedyl) i nier refundowane jak rotygotyna (system transdermalny).</p> <p>Rekomendacje ekspertów (np. EFNS, Ferreira et al, Eur J Neurol 2013) podkreślają, że w razie braku poprawy po jednym z agonistów (lub braku tolerancji) należy spróbować innego leku z tej grupy. Dlatego dostępność innych leków jak i w/w argumenty (inna farmakokinetyka i profil receptorowy, rozszerzający wskazania o depresje i apatię) nie może zamykać drogi stosowania pramipeksolu.</p> <p>Jest to lek przebadany w znacznej ilości badań klinicznych, większość na poziomie A i objęty rekomendacjami zarówno amerykańskimi (Fox et al, Mov Disord 2011) jak i europejskimi (Ferreira et al, Eur J Neurol 2013), które podkreślają jego wartość i rekomendują zarówno w okresie wczesnym jak i zaawansowanym choroby Parkinsona.</p>	<p>Nie widzę takich argumentów</p>	<p>Wg mojej oceny jest to wartościowy lek, który jest w wielu krajach lekiem nr 1 w zakresie agonistów dopaminy. Jego odrębny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny poszerzają dodatkowe okno do wskazań (profil działania na objawy pozaruchove jak depresja, apatia, zaburzenia snu). W ch. Parkinsona z reguły nie stosujemy politerapii lekami z grupy agonistów (jak to się dzieje np. w padaczkę), zatem stosowanie jednego leku zastępuje inny lek, co z ekonomicznego punktu widzenia także wydaje się korzystne i przemawia za włączeniem tego leku do refundacji.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • pramipeksol jest agonista dopaminergicznym z udokumentowaną skutecznością leczeniu choroby Parkinsona • skuteczność w leczeniu objawów ruchowych choroby nie jest mniejsza niż dostępnego na rynku ropinirolu • istotnym argumentem na korzyść pramipeksolu jest inny metabolizm niż ropinirolu i pibedilu. Ważną i unikalną cechą pramipeksolu jest eliminacja przez nerki (brak interakcji z lekami metabolizowanymi w wątrobie) • unikalna cechą pramipeksolu jest oddziaływanie na pozaruchowe objawy choroby Parkinsona w tym na apatię i zaburzenia depresyjne • nieznacznie inny profil działań niepożądanych: niekorzystny wpływ na objawy neuropsychiatryczne wydają się być nieco większy w przypadku pramipeksolu, natomiast zdecydowanie większe nasilenie zaburzeń gastroenterologicznych dotyczy ropinirolu. 	brak	<p>Pramipeksol podobnie jak inne standardowe preparaty agonistów może być zastosowany zarówno w monoterapii choroby Parkinsona jak i terapii dodanej. Jest to lek, który ma uznane, wiarygodne badania kliniczne potwierdzające jego skuteczność działania na poziomie A w systemie gradacji EBM. Oprócz wpływu na osiowe objawy PD poprawia także pozaruchowe objawy choroby w tym także sen chorych, zaburzenia depresyjne oraz apatię. Jego stosowanie we wczesnej fazie choroby odsuwa w czasie ryzyko wystąpienia fluktuacji i dyskinez. Według mojej wiedzy nie istnieje żadna przeszkoda aby pramipeksol powiększył szczerpe grono agonistów dopaminy, które będą finansowane ze środków publicznych.</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 41. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Przedstawiciel organizacji reprezentujących pacjentów	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>„Jednym z najbardziej uciążliwych problemów dla pacjenta z chorobą Parkinsona i jego bliskich jest – na samym początku choroby - nie tyle brak leku co skutki uboczne ich zażywania. Lewodopa, traktowana jako złoty standard w leczeniu Parkinsona, zmniejsza co prawda objawy choroby, ale wraz z upływem czasu i postępem choroby dawkę trzeba zwiększać, co oznacza również nasilenie się objawów niepożądanych lewodopy. Ponadto spora grupa chorych ma przeciwwskazania do stosowania tego leku (np. niewydolność krążenia, jaskra). U niektórych też dochodzi do pojawiania się efektu przełączania off-on.</p> <p>Rozwiązaniem w takich wypadkach jest użycie agonistów dopaminy, eków pobudzających receptory dopaminergiczne. Do nowszych leków z tej grupy zaliczane są pramipeksol, ropinirol i pirybedyl. Przy czym pramipeksol i ropinirol rzadziej powodują zaburzenia żołądkowo-jelitowe i dlatego są też zalecane w początkowym okresie leczenia PD jako monoterapia, a nie tylko jako dodatek do lewodopy.</p> <p>Obecnie częściowo refundowany (30 proc.) jest ropinirol. Z punktu widzenia pacjenta może okazać się to niewystarczające. Istotne jest bowiem aby lekarz mógł miał jak najszersze możliwości wyboru opcji terapeutycznej i tym samym jak najskuteczniej indywidualnie dobrać lek do danego pacjenta. Wówczas zwiększa się szanse na zmniejszenie objawów zarówno choroby jak i uciążliwych objawów ubocznych</p>	„Brak”	<p>„O ile wprowadzenie refundacji substancji czynnej pramipexolum nie budzi wątpliwości, o tyle nie jest dla nas jasne wprowadzenie refundacji jednego konkretnego produktu – Hitoff. Na rynku znajduje się bowiem wiele preparatów zawierających tą właśnie substancję czynną..”</p>

Przedstawiciel organizacji reprezentujących pacjentów	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>związanych z przyjmowaniem leków, pacjent i jego rodziny zyskują czas względnie dobrego funkcjonowania.</p> <p>Co również bardzo ważne, rozszerzenie możliwości terapeutycznych nie oznacza znacznego zwiększenia wydatków na refundację związaną z leczeniem choroby Parkinsona. Grupa docelowa chorych pozostaje bowiem bez zmian, a koszt ropinirolu i pramipeksolu jest zbliżony.”</p>		

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] w pełni popiera wprowadzenie na rynek i finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Hitoff (Pramipexolum). Polsce chorzy na ch. Parkinsona są pozbawieni wielu metod leczenia stosowanych w całej Europie. Lek Pramipexolum jest lekiem dobrze przebadany i wg naszej wiedzy i po konsultacjach z neurologami ma wysoką i udokumentowaną skuteczność działania. Mamy nadzieję, że lek Hitoff, jak najszybciej to będzie możliwe znajdzie się na liście leków refundowanych.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wnioskowaną technologią jest produkt leczniczy Hitoff (Pramipexolum) w 6 prezentacjach: Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,088 mg, 30 szt., EAN 5909990804405; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,18 mg, 30 szt., EAN 5909990804443; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 30 szt., EAN 5909990804467; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 100 szt., EAN 5909990804474; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 100 szt., EAN 5909990804498; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 30 szt., EAN 5909990804481.

Wnioskowane wskazanie: u dorosłych 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”)

Lek byłby dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń z poziomem odpłatności: 30%.

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona (ChP) należy do pierwotnych schorzeń zwyrodnieniowych układu pozapiramidowego, zajmuje układ nigrostriatalny i przebiega z objawami zespołu hipertoniczno-hipokinetycznego, na który składają się: sztywność mięśni, spowolnienie ruchowe oraz drżenie spoczynkowe.

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)

W późnym okresie choroby, w wyniku długotrwałego stosowania lewodopy uznawanej za złoty standard w leczeniu ChP, występują dodatkowo fluktuacje ruchowe i dyskinezy. Fluktuacje i dyskinezy pojawiają się u ponad 50% chorych z ChP w ciągu pierwszych 3 lat leczenia.

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 zespół przełączenia (*on/off phenomenon*), podczas którego występują naprzemienne okresy działania i braku działania leku.

Jeden z ekspertów klinicznych wskazuje, iż przybliżona łączna liczba osób w Polsce, które mogłyby stosować produkt Hitoff to 5 000 pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywne technologie medyczne źródła wskazują przede wszystkim inne agonisty dopaminy tj. ropinirol i pirybedyl (obydwa refundowane).

Jeden z ekspertów wskazuje w monoterapii zaawansowanej ch. Parkinsona na lewodopę, a w przypadku wystąpienia fluktuacji i dyskinez dołączenie np. agonisty dopaminy lub amantadyny.

Polskie wytyczne z 2014 r. zalecają w zaawansowanej postaci ch. Parkinsona: głęboką stymulację mózgu, podskórne wlewy apomorfiny, i dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu nierandomizowanym, w którym bezpośrednio porównywano pramipeksol z ropinirolem, przyjmowanie pramipeksolu (w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą) w porównaniu do ropinirolu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnej apatii. W pozostałych punktach końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności między pramipeksolem a ropinirolem. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic między pramipeksolem a pirybedylem stosowanymi w monoterapii.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności między pramipeksolem a ropinirolem oraz między pramipeksolem a pirybedylem stosowanymi i w terapii skojarzonej z lewodopą.

W analizie brak wyników dotyczących oceny jakości życia pacjentów, nie zostały one ujęte w kryteriach włączenia badań.

Analiza bezpieczeństwa

Według porównań pośrednich opartych na badaniach RCT, stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 0,75-24,0 mg/dobę (monoterapia) wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia senności w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie i istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia wymiotów w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni.

Stosowanie pramipeksolu (terapia skojarzona z lewodopą) w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 0,75-24,0 mg/dobę wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w pozostałych punktach końcowych.

W przeprowadzonych porównaniach pośrednich nie wykazano również istotnych statystycznie różnic między pramipeksolem a pirybedylem w żadnym z punktów końcowych. Zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z lewodopą.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Hitoff jest tańsze z perspektywy NFZ o [] PLN od ropinirolu i o [] PLN od pirybedylu. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) stosowanie leku Hitoff jest droższe o [] PLN od ropinirolu i o [] PLN od pirybedylu.

W analizie klinicznej nie wykazano przewagi wnioskowanego leku nad technologiami opcjonalnymi, zatem **zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji**. W analizie wnioskodawcy oszacowanie maksymalnych cen zbytu netto z perspektywy NFZ jest niemożliwe z uwagi na mechanizm grupy limitowej. Z perspektywy wspólnej maksymalne ceny zbytu netto są niższe od wnioskowanych w przypadku pięciu prezentacji, wyższe jedynie dla opakowania Hitoff 0,7 mg, 100 tab.

Zgodnie z zaktualizowanymi przez Agencję oszacowaniami stosowanie leku Hitoff jest tańsze z perspektywy NFZ o [] groszy od ropinirolu i o droższe o [] PLN od pirybedylu. Z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) stosowanie leku Hitoff jest droższe o [] PLN od ropinirolu i o [] PLN od pirybedylu. Niezależnie od przyjętej perspektywy maksymalne ceny zbytu netto są niższe od wnioskowanych w przypadku pięciu prezentacji, wyższe jedynie dla opakowania Hitoff 0,7 mg, 100 tab.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wynika, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Hitoff spowoduje oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie: 6,8 tys. PLN w 2015 roku, 15,5 tys. PLN w 2016 roku oraz 25,7 PLN w 2017 roku (wariant najbardziej prawdopodobny).

W ramach aktualizacji analizy wpływu na budżet ustalono, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Hitoff spowoduje w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, zwiększenie wydatków dla płatnika publicznego na poziomie: 24,7 tys. PLN w 2015 roku, 55,1 tys. PLN w 2016 roku oraz 90,8 tys. PLN w 2017 roku.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne. Najbardziej aktualna rekomendacja australijskiego PBAC z 2009 zaleca finansowanie preparatu Sifrol (pramipeksol) w monoterapii choroby Parkinsona u pacjentów z objawami motorycznymi bez zaburzeń funkcji poznawczych. W rekomendacji z 2007 roku, PBAC nie zalecał finansowania pramipeksolu w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą w leczeniu idiopatycznej postaci choroby Parkinsona.

Natomiast francuski HAS w rekomendacjach z 2011 i 2015 roku zaleca finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Sifrol we wskazaniu zbieżnym z wnioskowanym.

Należy mieć na uwadze, iż odnalezione rekomendacje dotyczą innego produktu leczniczego zawierającego pramipeksol tj. Sifrolu, a nie wnioskowanego produktu leczniczego.

13. Źródła

Badania pierwotne

- Adler 1997** Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, i wsp. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology*. 1997 Aug;49(2):393-9.
- Arbouw 2008** Arbouw ME, Movig KL, Guchelaar HJ, i wsp. Discontinuation of ropinirole and pramipexole in patients with Parkinson's disease: clinical practice versus clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Oct;64(10):1021-6.
- Barone 2007** Barone P, Lamb J, Ellis A, Clarke Z. Sumanitrole versus placebo or ropinirole for the adjunctive treatment of patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Mar 15;22(4):483-9.
- Barone 2010** Barone P, Poewe W, Albrecht S, i wsp. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 Jun;9(6):573-80.
- Brooks 1998** Brooks DJ, Abbott RJ, Lees AJ, i wsp. A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1998 Mar-Apr;21(2):101-7.
- Brunt 2002** Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, i wsp. 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. *J Neural Transm*. 2002 Apr;109(4):489-502.
- Castro-Caldas 2006** Castro-Caldas A, Delwaide P, Jost W, i wsp. The Parkinson-Control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing piribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Apr;21(4):500-9.
- Fedorova 2007** Fedorova NV, Chigir IP. Use of the dopamine receptor agonist Mirapex in the treatment of Parkinson's disease. *Neurosci Behav Physiol*. 2007 Jul;37(6):539-46.
- Giladi 2007** Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, i wsp. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007 Dec; 22 (16): 2398-404.
- Guttman 1997** Guttman M, and the International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 1060-5.
- Hauser 2010** Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, i wsp. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2542-9.
- Holloway 2004** Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, i wsp. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol*. 2004 Jul;61(7):1044-53.
- Hubble 1995** Hubble JP, Koller WC, Cutler NR, i wsp. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1995 Aug;18(4):338-47.
- Im 2003** Im JH, Ha JH, Cho IS, Lee MC. Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 16-week bromocriptine controlled study. *J Neurol*. 2003 Jan;250(1):90-6.
- Kiebertz 2011** Kiebertz K; Parkinson Study Group PramiBID Investigators. Twice-daily, low-dose pramipexole in early Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord*. 2011 Jan;26(1):37-44.
- Künig 1999** Künig G, Pogarell O, Möller JC, i wsp. Pramipexole, a nonergot dopamine agonist, is effective against rest tremor in intermediate to advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1999 Sep-Oct;22(5):301-5.
- Lemke 2005** Lemke MR, Brecht HM, Koester J, i wsp. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005 Spring;17(2):214-20.
- Lemke 2006** Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Reichmann H. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006 Oct 25;248(1-2):266-70.
- 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: 162-8.
- Lieberman 1998** Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:1057-1062.
- Mizuno 2003** Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1149-56.
- Mizuno 2007** Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, i wsp. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Mov Disord* 2007; 22: 1860-5.
- Mizuno 2012** Mizuno Y, Yamamoto M, Kuno S, i wsp. Efficacy and safety of extended- versus immediate-release pramipexole in Japanese patients with advanced and L-dopa-undertreated Parkinson disease: a double-blind, randomized trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012 Jul-Aug;35(4):174-81.
- Molho 1995** Molho ES, Factor SA, Weiner WJ, i wsp. The use of pramipexole, a novel dopamine (DA) agonist, in advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1995;45:225-30.
- Möller 2005** Möller JC, Oertel WH, Köster J, i wsp. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord* 2005;20 (5):602-610.

- Morita 2011** Morita A, Okuma Y, Kamei S, i wsp. Pramipexole reduces the prevalence of fatigue in patients with Parkinson's disease. *Intern Med.* 2011;50(19):2163-8.
- Navan 2003** Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, i wsp. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. *Mov Disord.* 2003 Nov;18(11):1324-31.
- Navan 2003** Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, i wsp. Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003 Feb;18(2):176-80.
- Pérez-Pérez 2015** Pérez-Pérez J, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, i wsp. Head-to-Head Comparison of the Neuropsychiatric Effect of Dopamine Agonists in Parkinson's Disease: A Prospective, Cross-Sectional Study in Non-demented Patients. *Drugs Aging.* 2015 May;32(5):401-7.
- 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, randomized, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 436–41.
- Pinter 2000** Pinter MM, Rutgers AW, Hebenstreit E. An open-label, multicentre clinical trial to determine the levodopa dose-sparing capacity of pramipexole in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2000;107(11):1307-23.
- 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 Neurol* 2007;6:513–520.
- Poewe 2011** Poewe W, Rascol O, Barone P, i wsp. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology.* 2011 Aug 23;77(8):759-66.
- Pogarell 2002** Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomized, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 713–20.
- PSG 1997** [Parkinson Study Group] Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study. *JAMA.* 1997 Jul 9;278(2):125-30.
- PSG 2000** Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Parkinson Study Group. JAMA.* 2000 Oct 18;284(15):1931-8.
- PSG 2007** Parkinson Study Group. Pramipexole in levodopa-treated Parkinson disease patients of African, Asian, and Hispanic heritage. *Clin Neuropharmacol.* 2007 Mar-Apr;30(2):72-85.
- Rascol 1996** Rascol O, Lees AJ, Senard JM, i wsp. Ropinirole in the treatment of levodopa-induced motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:234–245.
- Rascol 1998** Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, i wsp. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. 056 Study Group. *Mov Disord* 1998, 13:39–45.
- Rascol 2000** Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, i wsp. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000, 342(20):1484–91.
- Rascol 2006** Rascol O, Dubois B, Caldas AC, i wsp. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: A planned seven-month report of the REGAIN study. *Mov Disord.* 2006 Dec;21(12):2110-5.
- Reichmann 2003** Reichmann H, Brecht MH, Köster J, i wsp. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2003;17(13):965-73.
- Schapira 2011** Schapira AH, Barone P, Hauser RA, i wsp. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2011 Aug 23;77(8):767-74.
- Schapira 2013** Schapira AH, McDermott MP, Barone P, i wsp. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):747-55.
- Schapira 2013** Schapira AH, Barone P, Hauser RA, i wsp. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan;20(1):50-6.
- Sethi 1998** Sethi KD, O'Brien CF, Hammerstad JP, i wsp. Ropinirole for the treatment of early Parkinson disease: a 12-month experience. *Ropinirole Study Group. Arch Neurol.* 1998 Sep;55(9):1211-6.
- Shannon 1997** Shannon KM, Bennett JP Jr, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology.* 1997 Sep;49(3):724-8.
- Singer 2007** Singer C, Lamb J, Ellis A, Layton G. A comparison of sumanirole versus placebo or ropinirole for the treatment of patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 Mar 15;22(4):476-82.
- Takahashi 2008** Takahashi H, Nogawa S, Tachibana H, i wsp. Pramipexole safely replaces ergot dopamine agonists with either rapid or slow switching. *J Int Med Res.* 2008 Jan-Feb;36(1):106-14.
- Thomas 2006** Thomas A, Bonanni L, Di Iorio A, i wsp. End-of-dose deterioration in non ergolinic dopamine agonist monotherapy of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006 Dec;253(12):1633-9.
- Utsumi 2013** Utsumi H, Okuma Y, Kano O, i wsp. Evaluation of the efficacy of pramipexole for treating levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *Intern Med.* 2013;52(3):325-32.
- Wermuth 1998** Wermuth L. A double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center study of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 1998 May;5(3):235-242.

Whone 2003	Whone AL, Watts RL, Stoessel AJ, i wsp. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. <i>Ann Neurol</i> 2003 Jul; 54 (1): 93-101.
Wong 2003	Wong KS, Lu CS, Shan DE, i wsp. Efficacy, safety and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. <i>J Neurol Sci</i> 2003; 216: 81-7.
Ziegler 2003	Ziegler M, Castro-Caldas A, Del Signore S, Rascol O. Efficacy of piribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled study. <i>Mov Disord.</i> 2003 Apr;18(4):418-25.
Opracowania wtórne	
Baker 2009	Baker WL, Silver D, White CM, i wsp. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2009 May;15(4):287-94.
Clarke 2000	Clarke CE, Speller JM, Clarke JA. Pramipexole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2000;(3):CD002261.
Etminan 2003	Etminan M, Gill S, Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. <i>Drug Saf.</i> 2003;26(6):439-44.
Inzelberg 2003	Inzelberg R, Schechtman E, Nisipeanu P. Cabergoline, pramipexole and ropinirole used as monotherapy in early Parkinson's disease: an evidence-based comparison. <i>Drugs Aging.</i> 2003;20(11):847-55.
Kulisevsky 2010	Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Drug Saf.</i> 2010 Feb 1;33(2):147-61.
Leentjens 2009	Leentjens AF, Koester J, Fruh B, i wsp. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. <i>Clin Ther.</i> 2009 Jan;31(1):89-98.
Moore 2014	Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. <i>JAMA Intern Med.</i> 2014 Dec;174(12):1930-3.
Piedad 2012	Piedad JCP, Cavanna AE. Dyskinesias and Treatment with Pramipexole in Patients with Parkinson's Disease. <i>Parkinson's Disease</i> 2012, Article ID 473769.
Ren 2014	Ren S, Cooper K, Cooper JA, i wsp. A systematic review and network meta-analysis of pharmacological therapies used for patients with advanced parkinson's disease. <i>Value in Health</i> 2014; 17 (7): A390-.
Renoux 2012	Renoux C, Dell'Aniello S, Brophy JM, Suissa S. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf.</i> 2012 Jan;21(1):34-41.
Senior 2012	Senior E, Dedeken P, Naci H. Dopamine agonists and dyskinesia in advanced parkinson's disease: A network meta-analysis of rotigotine, pramipexole and ropinirole as adjunct therapy to levodopa. <i>Value in Health</i> 2012; 15 (4): A141-.
Stowe 2011	Stowe R, Ives N, Clarke CE, i wsp. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. <i>Mov Disord.</i> 2011 Mar;26(4):587-98.
Talati 2009	Talati R, Baker WL, Patel AA, i wsp. Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. <i>Int J Clin Pract.</i> 2009 Apr;63(4):613-23.
Thorlund 2014	Thorlund K, Wu P, Druyt E, i wsp. Nonergot dopamine-receptor agonists for treating Parkinson's disease - a network meta-analysis. <i>Neuropsychiatr Dis Treat.</i> 2014 May 7;10:767-76.
Zagmutt 2012	Zagmutt FJ, Tarrants ML. Indirect comparisons of adverse events and dropout rates in early Parkinson's disease trials of pramipexole, ropinirole, and rasagiline. <i>Int J Neurosci.</i> 2012 Jul;122(7):345-53.
Zhou 2014	Zhou CQ, Zhang JW, Wang M, Peng GG. Meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease. <i>J Clin Neurosci.</i> 2014 Jul;21(7):1094-101.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
PTChPiZR 2014	Bogucki A., Sławek A. Boczarska-Jedynak M. Gajos A., Opala G., Rudzińska M. Szczudlik A., Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona I Innych Zaburzeń Ruchowych, <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 2014;10(1):15-22
PSC 2012	Parkinson Society Canada; Canadian Guidelines on Parkinson's Disease; The journal Canadian Journal of Neurological Sciences; Volume 39 Number 4 (Supplement 4) July 2012
EFNS i MDS-ES 2011 (Europa)	Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR. i wsp. Parkinson's disease: Joint EFNS/MDS-ES guidelines on early (uncomplicated) Parkinson's disease. <i>European Handbook of Neurological Management.</i> Blackwell Publishing Ltd. 2011; (1): 217-229.
NHMRC 2011	Australian Government Department of Health and Ageing (2011). Guidelines for a Palliative Approach for Aged Care in the Community Setting — Best practice guidelines for the Australian context, Australian Government Department of Health and Ageing, Canberra.
AHQR 2011	American Medical Directors Association (AMDA). Parkinson's disease in the long-term care setting. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA); 2010.
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. 2010
NICE 2006	NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. Parkinson's disease, Diagnosis and management in primary and secondary care. NICE clinical guideline 35. 2006.

AAN 2006	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.
WHO 2006	WHO, World Health Organization. Parkinson's disease. Neurological disorders: public health challenges. WHO. 2006; 140–151.
HAS 2011, 2015	HAS, French National Authority for Health. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. Pramipexole (Sifrol®). 2015. Haute Autorite de Sante, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 27 juin 2005 (JO du 08/07/2005).
PBAC 2009	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations. Pramipexole (Sifrol®). PBAC. July 2009.
PBAC 2008	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. `JULY 2008 PBAC OUTCOMES - "1 st time" Decisions not to Recommend
PBAC 2007	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. JULY 2007 PBAC OUTCOMES - "Subsequent" Decisions not to Recommend

Pozostałe publikacje

ChPL Hitoff	Charakterystyka produktu leczniczego Hitoff® 0,088 mg, 0,7 mg, 0,18 mg, 0,35 mg, 1,1 mg. Wniosek o objęcie refundacją leku APO-go PFS (apomorfina, roztwór do infuzji)
AOTM-OT-4350-38/2014	we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT. Warszawa 2014

14. Załączniki

Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji

- a. Strategia_26.11.15
- b. Strategie_13.01.16