



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Duodopa (levodopum + carbidopum)
we wskazaniu:**

„Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu
zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G20)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.42.2016

Data ukończenia: 3.03.2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AbbVie Polska 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: AbbVie Polska 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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Abbott Products GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Abbott Products GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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. 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: Abbott Products GmbH.

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AW	Analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	najlepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CGI-S	ang. <i>Clinical Global Impression</i>
CHB	cena hurtowa brutto
ChP	Choroba Parkinsona
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DBS GPi	obustronna głęboka stymulacja wewnętrznej gałki błędej
DBS VIM	głęboka stymulacja jądra brzuszego pośredniego wzgórza
EFNS/MDS-ES	European Federation of Neurological Societies Movement Disorder Society–European Section
DD	Dudodopa
DDD	Dobowa dawka leku
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
DPS	Dom pomocy społecznej
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)/
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GDG	Guideline Development Group
GMMMG	Greater Manchester Medicines Management Group
GPP	Dobra praktyka
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
H&Y	skala Hoehn and Yahr

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
Inhibitory COMT	inhibitory O-metylotransferazy katecholowej
Inhibitory MAO-B	inhibitory monoaminooksydazy typu B
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LCIG	levodopa-carbidopa żel dojelitowy (ang. Levodopa-carbidopa Intestinal Gel)
LEDD	ang. <i>levodopa equivalent daily dose</i> – dzienna dawka lewodopy
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.)
LSM	ang. <i>least squares mean</i>
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MAUDE	Manufacturer and User Facility Device Experience
MD	różnica średnich
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMSS	ang. <i>Non-Motor Symptom Scale</i>
OFF	czas spędzony w czasie <i>off</i>
OSOZ	Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	Choroba Parkinsona
PDQ-39	kwestionariusz oceny jakości życia u chorych na ChP
PKB	produkt krajowy brutto
PEG	Przezsłonna gastrostomia endoskopowa
PSC	Parkinson Society Canada
PTChP	Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
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)

RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane
SE	błąd standardowy
SMC	Scottish Medicines Consortium
SD	odchylenie standardowe
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SNS	Swiss Neurological Society
STN DBS	obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych
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
TLV	Dental and Pharmaceutical Benefits Agency in Sweden
UE	Unia Europejska
UCZ	urzędowa cena zbytu
UKPDS	UK Parkinson's Disease Society
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
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.)
VAS	Visual Analog Scale
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne HTA	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

Spis treści	6
1. Informacje o wniosku.....	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.1.1. Informacje podstawowe	13
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
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.....	17
3.2. Problem zdrowotny.....	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	28
3.5. Refundowane technologie medyczne	33
Inną technologią medyczną dostępną na polskim rynku, lecz nier refundowaną są podskórne wlewy apomorfiny. Zgodnie z informacją dostępną na stronie producenta leku Dacepton (apomorfina), miesięczny koszt terapii tym lekiem wynosi od 2500 do 3500 zł i jest zależny od dawkowania leku u pacjenta. Producent nie wymienia jakie procedury lub technologie wchodzi w skład powyższego kosztu. Uwzględniając informację dostępną na stronie internetowej OSOZ (Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia), iż opakowanie leku Dacepton 0,01 g/ml, 10 amp. a 5 ml kosztuje średnio 934,93 zł i biorąc pod uwagę DDD leku (20 mg) można oszacować, iż miesięczny koszt leku wynosi 1121,9 zł.	33
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	34
4. Ocena analizy klinicznej	35
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	35
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	37
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	37
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	38
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	41

4.1.4.	Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	41
4.2.	Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	43
4.2.1.	Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	43
4.2.1.1.	Wyniki analizy skuteczności	43
4.2.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	49
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	49
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50
4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	54
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
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	62
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.....	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	67
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	68
5.4.	Komentarz Agencji.....	68
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	71
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	72
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.2.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	75
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
6.2.3.	Obliczenia własne Agencji	77
6.3.	Komentarz Agencji	77
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	81
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	83
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	85

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	87
11.1. Opinie ekspertów klinicznych	87
11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	91
12. Kluczowe informacje i wnioski	92
13. Źródła.....	96
14. Załączniki.....	98
Siła zaleceń	98
Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	100

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.12.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.419.2016.7.MB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Duodopa (levodopum + carbidopum), żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml, 1 szt. – 7 kasetek po 100 ml, kod EAN 5909990419135
- Wnioskowane wskazania:
Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Duodopa (levodopum + carbidopum), żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml, 1 szt. –7 kasetek po 100 ml –
[redacted] PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet płatnika
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny:

AbbVie Polska Sp.z o.o.
ul.Postępu 21 B,
02-676 Warszawa
Polska

Wnioskodawca:

AbbVie Polska Sp.z o.o.
ul.Postępu 21 B,
02-676 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.12.2016 r., znak PLA.4600.419.2016.7.MB (data wpływu do AOTMiT 22.12.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Duodopa (levodopum + carbidopum), żel dojelitowy, 20 mg/ml+ 5 mg/ml, 1 szt. – 7 kasetek po 100 ml, kod EAN 5909990419135.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Pismem z dnia 17.01.2017 r., znak: OT.4351.42.2016.AKa_AKJ.3, AOTMiT wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.02.2017 r.

Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w kolejnym rozdziale.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego produktu leczniczego Duodopa w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu, [REDACTED], lipiec 2016
- Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny produktu leczniczego Duodopa w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu, [REDACTED], lipiec 2016
- Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Duodopa w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu, [REDACTED], lipiec 2016
- Analiza Racjonalizacyjna produktu leczniczego Duodopa w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu, [REDACTED], lipiec 2016
- Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego produktu leczniczego Duodopa w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu, wersja 2.0 [REDACTED], lipiec 2016
- Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny produktu leczniczego Duodopa w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu, wersja 2.0, [REDACTED], lipiec 2016
- Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Duodopa w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu, wersja 2.0, [REDACTED], lipiec 2016

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu

ws. wymagań minimalnych. Odniesie do niezgodności przedłożonych analiz znajduje się w odpowiednich rozdziałach analizy weryfikacyjnej.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Wyjaśnienie	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W analizie klinicznej (AKL) nie przedstawiono opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia)	Nie przedstawiono wskaźników epidemiologicznych odnoszących się ściśle do populacji zdefiniowanej zapisami proponowanego programu lekowego	Wyjaśniono	-
W analizie klinicznej nie podano informacji o sposobie i poziomie finansowania wybranych komparatorów (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).	Nie przedstawiono informacji o leku Bromocorn oraz produktach leczniczych zawierających substancję czynną donepezyl, znajdujących się na liście leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem MZ, aktualnym na dzień złożenia wniosku.	Tak	Donepezyl jest lekiem stosowanym w leczeniu otępienia towarzyszącego chorobie Parkinsona. Ze względu na odmienne wskazanie nie może stanowić komparatora dla systemu Duodopa.
Nie uzasadniono uwzględnienia tylko tych badań przeprowadzonych metodą grup krzyżowych, dla których dostępne były wyniki sprzed skrzyżowania.	Do przeglądu nie włączono dwóch randomizowanych badań klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii, które były analizowane we wcześniejszej ocenie leku w 2012 r.	Tak	
Dokument elektroniczny analizy ekonomicznej nie daje możliwości powtórzenia wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). Ponadto w arkuszu kalkulacyjnym nie uwzględniono kosztów świadczeń, składających się na koszt kwalifikacji do terapii, hospitalizacji, monitorowania terapii i leczenia działań niepożądanych.		Nie	Do modelu nie wprowadzono danych źródłowych dotyczących kosztów świadczeń.
Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).	Nie uwzględniono kosztów produktów leczniczych zawierających substancję czynną donepezyl, znajdujących się na liście leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem MZ, aktualnym na dzień złożenia wniosku. Jednocześnie w dokumencie elektronicznym w arkuszu BSC drug cost wskazano łączne koszty terapii lekami z grupy inhibitorów COMT (w wersji papierowej analizy, w Tabeli 22 te same koszty opisano jako koszt średni). Co więcej zauważyć należy, iż łączny koszt leków z grupy inhibitorów COMT w powyższej analizie nie został obliczony na podstawie cen leków z tej grupy.	Wyjaśniono.	
Analiza wrażliwości, o której mowa w § 5 ust. 9 pkt 1 nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).	W analizie wrażliwości pominięto ważny parametr modelu, uwzględniający wiek pacjentów, tj. nie uwzględniono populacji poniżej 50 r.ż.	Wyjaśniono.	

Wykaz niezgodności	Wyjaśnienie	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).</p>	<p>Oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę są niezgodne ze zdefiniowaną populacją docelową wskazaną we wniosku. W oszacowaniach nie uwzględniono przede wszystkim populacji poniżej 50 r.ż., a ostateczne wyliczenia populacji zdają się uwzględniać jedynie pacjentów powyżej 70 roku życia;</p>	Wyjaśniono	
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 3; § 6 ust. 1 pkt 4 oraz § 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).</p>	<p>W oszacowaniach pominięto koszty leków zawierających substancję czynną donepezyl znajdujących się na liście leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem MZ, aktualnym na dzień złożenia wniosku. Z uwagi na powyższe oraz z uwagi na brak wyszczególnienia składowych wydatków stanowiących koszt BSC arkusz kalkulacyjny uniemożliwia weryfikację poprawności implementacji ww. kosztów z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia). Ponadto w oszacowaniach średnich kosztów przypadających na pacjenta leczonego BSC uwzględniono koszty leków, które nie są obecnie finansowane, tj. koszty inhibitorów COMT.</p>	Wyjaśniono	
<p>Ze względu na brak oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1 lit b oraz § 6 ust. 1 pkt 3-5, niespełnione są też wymagania przypisane następującym punktom rozporządzenia: § 6 ust. 1 pkt 8 oraz pkt 9 Rozporządzenia.</p>		jw.	
<p>BIA nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia).</p>	<p>Nie podano argumentów na rzecz twierdzenia, że postać farmaceutyczna lub droga podania powoduje dodatkowy efekt kliniczny, w porównaniu z refundowanymi komparatorami.</p>	Tak	
<p>Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii zgodnie z §8 pkt 2.</p>	<p>W szczególności do analiz nie załączono niepublikowanych wyników badania S187-3-004 oraz badania Palmer 2000, Palmer 2002, Lowin 2011, Findley 2011. Ponadto nie podano pełnych źródeł bibliograficznych w odniesieniu do dat dostępu do rejestrów medycznych. Jednocześnie należy wskazać, iż przekazany Raport Podsumowanie spotkania – Advisory board „Duodopa w leczeniu pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona” nie stanowi wiarygodnego źródła informacji, ze względu na brak potwierdzenia przez członków spotkania jego treści (§ 8 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).</p>	Nie	<p>Wnioskodawca nie dostarczył dokumentu potwierdzającego udział w spotkaniu wymienionych ekspertów.</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	Duodopa (levodopum + carbidopum), żel dojelitowy, 20 mg/ml+ 5 mg/ml, 1 szt. – 7 kasetek po 100 ml, kod EAN 5909990419135
Kod ATC	N04BA02
Substancja czynna	levodopum + carbidopum
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20).
Dawkowanie	Całkowita dawka dobową produktu Duodopa składa się z trzech indywidualnie dostosowanych dawek podawanych przez okres około 16 godzin: porannej (bolus), ciągłej dawki podtrzymującej, oraz dawek dodatkowych (bolus).
Droga podania	żel dojelitowy
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Duodopa jest lekiem złożonym, będącym połączeniem lewodopy z karbidopą (w stosunku 4:1) w postaci żelu, przeznaczonego do ciągłego wlewu dojelitowego w zaawansowanej chorobie Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi oraz hiperkinezami i (lub) dyskinezami. Lewodopa jest metabolicznym prekursorem dopaminy, który po zachodzącej w mózgu dekarboksylacji do dopaminy, łagodzi objawy choroby Parkinsona. Karbidopa, która nie przenika przez barierę krew-mózg, hamuje pozamózgową dekarboksylację lewodopy, dzięki czemu więcej lewodopy może się przedostać do mózgu i ulec przekształceniu w dopaminę. Bez jednoczesnego podania karbidopy konieczne byłoby podanie dużo większych dawek lewodopy w celu osiągnięcia pożądanego działania. Dojelitowy wlew, z indywidualnie dostosowanymi dawkami produktu Duodopa, utrzymuje stężenie lewodopy w osoczu na stałym poziomie, w granicach indywidualnego okna terapeutycznego.

Źródło: ChPL Duodopa (ostatnia aktualizacja 05.2016 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	17.11.2005 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Zarejestrowane wskazania obejmują wskazanie z wniosku refundacyjnego. Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona odpowiadającej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i (lub) dyskinezy, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Duodopa (ostatnia aktualizacja 05.2016 r.)

Źródło: EMA – http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006499.pdf, (data dostępu: 23.01.2017 r.)

Komentarz Agencji:

Dnia 10 maja 2001 roku decyzją Komisji Europejskiej lewodopa/karbidopa podawana dojelitowo w leczeniu zaawansowanej, idiopatycznej choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi nieodpowiadającymi na leczenie doustne uzyskała desygnację leku sierociego (oznaczenie EU/3/01/035). W dniu 18 listopada 2015, desygnacja leku sierociego wygasła ze względu na wygaśnięcie wyłączności rynkowej. Niemniej jednak biorąc

pod uwagę oszacowania wnioskodawcy, według których populacja docelowa nie przekracza 700 osób, wnioskowane wskazanie pozostaje wskazaniem ultrarazadkim (nie więcej niż 700 osób w kraju) (według Wytycznych technologii medycznych AOTMiT z sierpnia 2016 r.).

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Duodopa we wnioskowanym wskazaniu był już przedmiotem oceny Agencji w 2012 r. Wniosek dotyczył wówczas stosowania leku w ramach programu lekowego: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona. Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ww. produktu leczniczego pod warunkiem zawężenia wskazań do osób, które mają przeciwwskazania do stosowania „głębokiej stymulacji mózgu”, oraz zaleciła przyjęcie mechanizmu ryzyka prowadzącego do zapewnienia efektywności kosztowej oraz obniżenie ceny leku. W opinii Prezesa Agencji wskazano wówczas, iż przedmiotowa technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją z uwagi na spodziewane korzyści kliniczne w wąskiej, wyselekcjonowanej grupie chorych, u których inne metody leczenia przyjęte w tym wskazaniu przestały być skuteczne lub są nietolerowane. Ponadto stosowanie przedmiotowej technologii jest związane z akceptowalnym ryzykiem powikłań. Prezes Agencji wskazał jednocześnie konieczność zmniejszenia kosztów terapii oceniane technologii medycznej i obniżenie ceny produktu do ██████████.

Źródło: Rekomendacja Prezesa Agencji nr 64/2012 z dnia 10 września 2012 r., Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2012 z dnia 10 września 2012 r.

Ponadto ocenie Agencji w podobnym wskazaniu podlegał inny produkt leczniczy.

W 2014 r. ocenie Agencji podlegał również inny produkt leczniczy APO-go PFS (apomorphini hydrochloridum), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampułko-strzykawek po 10 ml oraz produkt leczniczy APO-go PEN (apomorphini hydrochloridum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml we wskazaniu; leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona, w ramach nowej grupy limitowej. Rada wskazała, iż niezbędne jest zastosowanie korzystniejszego instrumentu podziału ryzyka lub innego mechanizmu, mającego na celu uzyskanie efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Jednocześnie w przypadku produktu APO-go PEN Rada zaproponowała, aby lek był dostępny w ramach programu lekowego. Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację dla refundacji obydwóch prezentacji leku w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Źródło: Rekomendacja nr 259/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r., Rekomendacja nr 258/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r., Stanowisko Rady Przejrzystości nr 360/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r., Stanowisko Rady Przejrzystości nr 361/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r.

Lek zawierający substancję czynną apomorphini hydrochloridum – Dacepton we wskazaniu leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami dopaminy w przypadku, gdy stwierdzono przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu był obiektem oceny Agencji w 2013 r. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne stosowanie leku Dacepton w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie”. Jako uzasadnienie wskazano m.in., iż u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, u których mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego występują nasilone powikłania ruchowe (np. przedłużające się stany „off” czy nasilone dyskinezy) i u których nie jest możliwe leczenie operacyjne (DBS) podstawową opcją terapeutyczną pozostaje podawanie apomorfiny w postaci iniekcji lub wlewów.

Źródło: Rekomendacja nr 108/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r., Stanowisko Rady Przejrzystości nr 174/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie choroby Parkinsona wg powszechnie przyjętych kryteriów UKPDS Brain Bank Criteria; 2) czas trwania choroby powyżej 5 lat; 3) zaawansowana postać choroby, tj. stany off i/lub on z uciążliwymi dyskinezami trwające co najmniej 50% czasu aktywności dobowej pacjenta, udokumentowany zapisami w dzienniczku Hausera; 4) potwierdzona skuteczność stosowania lewodopy we wcześniejszym leczeniu; 5) wyczerpanie możliwości prowadzenia skutecznej terapii co najmniej dwoma lekami doustnymi o różnych mechanizmach działania lub wystąpienie działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tych leków; 6) obecność przeciwwskazań do wszczepienia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu; 7) codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna, który będzie w stanie obsłużyć PEG oraz pompę; 8) ocena nastroju w skali Becka oraz badanie psychologiczne – ocena funkcji poznawczych wg Kryteriów rozpoznania otępienia w chorobie Parkinsona (Emre et al. Mov Disord 2007)
Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Ciężka depresja w skali Becka lub znaczne nasilenie dysfunkcji poznawczych, uniemożliwiającej dalszą współpracę chorego, a tym samym skuteczną kontynuację terapii; 2) Przeciwwskazania do stosowania systemu Duodopa zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.
Określenie czasu leczenia w programie	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów zaprzestania udziału w programie.
Kryteria zaprzestania udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) Brak potwierdzonej skuteczności leczenia w czasie wstępnego okresu oceny skuteczności, trwającego do 7 dni, podczas którego ustala się w ramach hospitalizacji, czy ciągły wlew dojelitowy lewodopy z karbidopą, podawanych w postaci żelu przez sondę nosowo-dwunastniczą lub nosowo-dojelitową, przynosi pożądany efekt kliniczny oraz ustala się wstępną dawkę leku. Pożądany efekt kliniczny zdefiniowano jako redukcję o co najmniej 30% czasu spędzanego w stanie off lub w stanie on z uciążliwymi dyskinezami; 2) niedające się opanować powikłania chirurgiczne, związane z PEG; 3) rezygnacja pacjenta; 4) dyskwalifikacja z powodu działań niepożądanych; 5) utrata skuteczności leczenia mimo prób dostosowania dawek leku, w okresie 6 mies. od implantacji systemu.
Substancja czynna	Lewodopa podawana z karbidopą
Sposób podania	Za pomocą specjalnej pompy, w postaci ciągłego wlewu dojelitowego, przez przezierną gastrostomię (PEG)
Dawkowanie	<p>W ramach programu dawkowanie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>W okresie dostosowania dawki, lewodopa z karbidopą są podawane w postaci ciągłego wlewu dojelitowego przez sondę nosowo-dwunastniczą lub nosowo-dojelitową, w zmiennej dawce, zależnej od potrzeby klinicznej. W tym czasie określa się reaktywność choroby na tę formę terapii i ustala właściwą dawkę.</p> <p>Po ostatecznym zakwalifikowaniu chorego do objęcia programem terapeutycznym podaje się lewodopę z karbidopą w postaci ciągłego wlewu dojelitowego za pomocą zewnętrznej pompy, przez gastrostomię (PEG), w dawce ustalonej podczas leczenia w okresie wstępnym.</p> <p>Dawka dobową leku zawarta jest z reguły w jednej kasetce o pojemności 100 ml. W rzadkich przypadkach konieczne może być podanie większej dawki leku.</p>
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) Ocena stanu ruchowego (czas spędzany w stanie off/on z uciążliwymi dyskinezami); 2) ocena neuropsychologiczna zaburzeń nastroju (kwestionariusz Becka); 3) ocena zaburzeń poznawczych (skala Addenbrooke's Cognitive Examination); 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) próby wątrobowe (AspAT, AIAT); 6) badanie układu krzepnięcia; 7) wyn k MRI głowy z ostatnich 12 miesięcy; 8) kwalifikacja przez chirurga / gastroenterologa do PEG.

Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem, co 6 miesięcy; 2) AspAT, AIAT, co 6 miesięcy; 3) ocena stanu ruchowego (czas spędzany w stanie off / on z uciążliwymi dyskinezami) co 3 miesiące w pierwszym roku terapii, a następnie co 6 miesięcy; 4) badanie neuropsychologiczne, tj.: <ol style="list-style-type: none"> a) ocena nastroju (kwestionariusz Becka), co 6 mies.; b) ocena zaburzeń poznawczych (skala Addenbrooke's Cognitive Examination), co 12 mies.; 5) ocena PEG przez chirurga / gastroenterologa, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące; 6) korekta dotychczasowego leczenia: odstawienie lub dodanie innych leków lub korekta dawki Duodopy, doraźnie w miarę potrzeby; 7) radiologiczna ocena położenia cewnika w jelicie we wstępnym okresie leczenia oraz po założeniu PEG.
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

UKPDS – UK Parkinson's Disease Society, PEG – przeszczona gastrostomia (ang. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy), AspAT - aminotransferaza asparaginowa, AIAT- aminotransferaza alaninowa, MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance Imaging), SMPT- System Monitorowania Programów Terapeutycznych

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Preparat Duodopa nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej system Duodopa będzie dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej Choroby Parkinsona (ICD-10 G.20)”. Przekazane przez wnioskodawcę analizy wskazują na zawężenie populacji wnioskowanej do pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu.

Zgodnie z uwagą Prezesa NFZ przekazaną Ministerstwu Zdrowia w ramach opiniowania projektu Programu Lekowego *należy zaznaczyć, że ponieważ proces kontraktacji i realizacji przedmiotowego projektu będzie nadmiernie skomplikowany (wynika to z wymogu programu, iż pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji muszą mieć zapewnioną codzienną obecność oraz pomoc ze strony opiekuna i który to wymóg będzie musiał być zapewniany w wielu przypadkach przy udziale wielu różnych podmiotów, niebędących realizatorami programu) i biorąc pod uwagę kategorię dostępności leku Duodopa (kat. dost. Rp) oraz fakt, że alternatywna technologia medyczna — APO-go PFS (apomorphini hydrochloridum) — została pozytywnie zarekomendowana przez Prezesa AOTM jako lek dostępny w aptece dla pacjenta na receptę, właściwym byłoby rozważenie ewentualnej refundacji leku Duodopa, analogicznie jako leku dostępnego w aptece dla pacjenta na receptę, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.* Analitycy Agencji zwracają jednak uwagę, iż dostępność leku w ramach programu lekowego ogranicza populację, w której lek może być stosowany do osób, u których występują przeciwwskazania do wykonania głębokiej stymulacji mózgu, natomiast możliwość stosowania produktu w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń powoduje, iż system Duodopa mógłby być stosowany w znacznie szerszej populacji, gdyż zgodnie z ChPL może być on stosowany u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i (lub) dyskinezy, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników.

Lek miałby być dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej dla produktu leczniczego Dudopa zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji. Zdaniem analityków Agencji utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego, pomimo iż obecnie na rynku dostępne są produkty lecznicze zawierające w swoim składzie lewodopę w połączeniu z karbidopą podawane doustnie, jest uzasadnione ze względu na inną drogę podania, która w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny (co wykazano w badaniu randomizowanym Olanow 2014). Wnioskodawca w uzasadnieniu utworzenia nowej grupy limitowej wskazał, iż podanie leku w postaci żelu zapewnia uzyskanie stałych wartości

stężenia leku we krwi, co nie jest możliwe podczas podawania leków doustnie oraz, że podanie dojelitowe pozwala na uniknięcie wpływu zaburzeń opróżniania żołądka na wchłanianie leku.

Wnioskowana cena zbytu netto leku wynosi [redacted] i [redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Choroba Parkinsona (ChP) należy do chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego. Jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych OUN (stanowi około 80% wszystkich zespołów parkinsonowskich), która związana jest z uszkodzeniem układu pozapiramidowego. Istotą choroby jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowiu. Kliniczne objawy pojawiają się po zniszczeniu ok. 50% komórek istoty czarnej i spadku produkcji dopaminy. Charakterystyczne dla tej choroby są spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu oraz postawy. Ponadto u chorych występują omamy wzrokowe lub słuchowe, deficyt uwagi oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Objawami towarzyszącymi są zazwyczaj zaburzenia wegetatywne. U połowy pacjentów z ChP dochodzi do rozwoju otępienia.

[Źródła: Szczeklik 2015, Stępień 2014, Pasek 2010, Pączek 2009, Fiszer 2006, Rowland 2005, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016, OT.434.4.2017]

Epidemiologia

Częstość występowania choroby Parkinsona szacuje się na 120/100 000, z kolei zapadalność roczna wynosi 5-24/100 000. Choroba Parkinsona dotyka zwykle osób po 50. r.ż. i dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet (3:2). U osób po 70. r.ż. częstość zachorowań na ChP jest dziesięciokrotnie wyższa w porównaniu do populacji ogólnej. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących liczby pacjentów z zaawansowaną postacią ChP w Polsce.

[Źródła: Szczeklik 2014, Stępień 2014, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016, OT.434.4.2017]

Etiologia i patogeneza

Etiologia nie została jednoznacznie ustalona. W większości przypadków jest zapewne wieloczynnikowa i zależy od współdziałania licznych czynników genetycznych i środowiskowych.

[Źródło: Szczeklik 2011, OT.4351.05.12]

Początek procesu zwyrodnieniowego wyprzedza na wiele lat pojawienie się choroby. Bezpośrednią przyczyną wystąpienia typowych dla ChP objawów jest niedobór dopaminy w mózgu, substancji produkowanej przez komórki nerwowe w bardzo małym regionie mózgu zwanym substancją czarną i służącej komunikacji (przekazywaniu sygnałów) komórkom nerwowym w innych regionach mózgu. Objawy ChP ujawniają się dopiero gdy zniszczonych jest około 60 - 80% komórek substancji czarnej.

[Źródło: Rudzińska 2007, OT.4351.05.12]

Obraz kliniczny

Objawy ruchowe choroby Parkinsona

Cztery główne objawy choroby, które są podstawą rozpoznania choroby to:

- drżenie występujące w spoczynku,
- spowolnienie ruchowe,
- sztywność mięśni,
- zaburzenia stabilności postawy.

[Źródło: Rudzińska 2007, OT.4351.05.12]

Powikłania ruchowe późnego okresu choroby Parkinsona

– fluktuacje:

- opóźnienie działania leku (delayed on)
- skrócenie działania leku (wearing off)
- brak efektu (dose failure)
- nagłe pogorszenia niezwiązane z lekiem - tak zwany zespół przełączenia (on-off)

– dyskinezy:

- płasawicze (szczytu dawki, dwufazowe)
- dystoniczne (early morning dystonia, off dystonia during day)
- nagłe zatrzymanie chodu - w okresie działania leków (freezing-on) lub w okresie, kiedy leki już nie działają (freezing-off)

[Źródło: Sławek 2008, OT.4351.05.12]

Objawy pozaruchowe choroby Parkinsona

Najwcześniejszymi objawami pozaruchowymi, występującymi na początku choroby lub wyprzedzającymi typowe objawy ruchowe o nawet kilka lat, są: zaburzenia węchu i smaku, zaparcia i depresja. Objawy te nie są jednak swoiste dla ChP. Objawy uszkodzenia układu autonomicznego w ChP nasilają się wraz z czasem trwania choroby.

[Źródło: Rudzińska 2007, OT.4351.05.12]

Pozaruchowe objawy choroby Parkinsona charakterystyczne dla późnego stadium choroby

- zaburzenia autonomiczne (hipotonia ortostatyczna, częste nocne oddawanie moczu, impotencja, zaparcia, zaburzenia termoregulacji)
- zaburzenia nastroju (lęk, depresja, apatia)
- zaburzenia poznawcze (łagodne wybiórcze deficyty, otępienie)
- zaburzenia psychiatryczne (omamy, urojenia)
- zaburzenia snu;

[Źródło: Sławek 2008, OT.4351.05.12]

Powikłania polekowe w chorobie Parkinsona

Niektóre z późnych objawów ChP wiążą się z wieloletnim leczeniem lewodopą lub agonistami receptora dopaminowego. Początek terapii lewodopą powoduje z reguły dużą poprawę sprawności chorych, która utrzymuje się przez kilka lat (tzw. „miesiąc miodowy” leczenia). Zazwyczaj już po 3-5 latach leczenia aż u 50% chorych pojawiają się specyficzne zaburzenia ruchowe zwane fluktuacjami i dyskinezami. Fluktuacje polegają na występowaniu wyraźnych zmian sprawności ruchowej chorych w ciągu doby, natomiast dyskinezy to niekontrolowane przez chorego, mimowolne ruchy kończyn i tułowia występujące najczęściej w szczycie działania leku, w okresie najlepszej sprawności (tzw. dyskinezy szczytu dawki). Nasilenie fluktuacji i dyskinez może być bardzo różne, od trudnych do zaobserwowania do uniemożliwiających normalny chód czy jedzenie.

[Źródło: Rudzińska 2007, OT.4351.05.12]

Diagnostyka

Nie uzgodniono jak dotąd powszechnie obowiązujących kryteriów rozpoznania. Najczęściej stosowane kryteria rozpoznania idiopatycznej ChP, opracowane przez United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank przewidują proces diagnostyczny składający się z 3 etapów. W pierwszym należy ustalić ogólne rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego, w drugim - wykluczyć stany i objawy przemawiające przeciwko rozpoznaniu idiopatycznej ChP, w trzecim - wykazać objawy charakterystyczne dla ChP. Zgodnie z kryteriami przyjętymi przez Advisory Council of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, US National Institutes of Health na podstawie objawów klinicznych można ustalić jedynie możliwe lub prawdopodobne rozpoznanie ChP; pewne rozpoznanie wymaga wykazania charakterystycznych zmian histopatologicznych w wycinkach mózgu.

[Źródło: Szczekliki 2011, OT.4351.05.12]

Leczenie i cele leczenia

Leczenie przyczynowe nie jest znane, ale możliwe jest leczenie objawowe, łagodzące działania niepożądane stosowanej farmakoterapii. Leczenie objawowe obejmuje postępowanie nefarmakologiczne, farmakologiczne i operacyjne.

Leczenie farmakologiczne:

- lewodopa
- agoniści receptorów dopaminowych
- inhibitory O-metylotransferazy katecholowej (COMT)
- leki cholinolityczne
- amantadyna
- inhibitory monoaminooksydazy typu B (MAO-B)

[Źródło: Szczeklik 2011, OT.4351.05.12]

Metody leczenia w zaawansowanej chorobie Parkinsona

- leki o przedłużonym okresie działania (nowe postacie agonistów: ropinirolu, pramipeksolu, postać transdermalna – rotigotylna);
- leki podawane we wlewach podskórnych (apomorfina) czy dojelitowych (Duodopa - lewodopa z karbidopą) - leki podawane w sposób ciągły za pomocą pomp;
- leczenie neurochirurgiczne - obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych (STN DBS, *subthalamic nucleus deep brain stimulation*).

[Źródło: Sławek 2008, OT.4351.05.12]

Przebieg naturalny i 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 kliniczna na lewodopę.

[Źródło: Szczeklik 2011 OT.4351.05.12]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem zgodnym z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20) u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do głębokiej stymulacji mózgu – DBS.

Jednocześnie zwrócono się z prośbą do NFZ o przekazanie danych dotyczących wieku pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G.20 (choroba Parkinsona), u których wykonano wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/ stymulatora nerwu błędnego – kod produktu jednostkowego 5.51.01.0001003 (kod procedury – ICD 9), we wszystkich dostępnych latach.

Szczegółowe opinie ekspertów przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert	Populacja docelowa, która osiągnie największe korzyści związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii.	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana ogółem oraz oszacowanie populacji zgodnie z kryterium włączenia do programu lekowego.
<p>Dr n. med. Bożena Adamkiewicz</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>Neurologiczny Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi</p>	<p><i>Pacjenci reagujący na preparaty doustne L-dopy, ale mający bardzo nasilone fluktuacje i dyskinezy oraz stany „off”. Liczba leczonych tą metodą to 300-500 chorych. Wszyscy pacjenci mogą odnieść potencjalne korzyści za wyjątkiem tych, którzy będą mieli przeciwwskazania z powodu stomii.</i></p>	<p><i>Liczba pacjentów, u których ogólnie można zastosować leki o przedłużonym okresie działania w ciągłym wlewie dojelitowym wynosi w mojej wiedzy 300-500 pacjentów.</i></p>
<p>Dr n. med. Anna Bajer-Czajkowska</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>Klinika Neurologii SPSK NR 1 w Szczecinie</p>	<p><i>W oparciu o przeprowadzane dotychczas w innych krajach badania można domniemywać, że największe korzyści z zastosowania omawianej technologii (LCIG) odniosą pacjenci z zaawansowaną ChP, powyżej 70 r.ż. z zaburzeniami poznawczymi o średnim nasileniu, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia DBS. Ocenia się, że metoda ta może być skuteczna w redukcji głównych objawów motorycznych i pozamotorycznych w tej grupie chorych przez około 10 lat.</i></p>	<p><i>Około 50% chorych z chorobą Parkinsona jest ocenianych przez lekarzy jako zaawansowana PD (w zależności od źródła). Spośród tych chorych około 65% spełnia kryteria do leczenia inwazyjnego (DBS, LCGI lub podskórne iniekcje apomorfiny). Nie udało mi się ustalić czy istnieją publikacje, na podstawie których można by rzetelnie szacować liczbę chorych kwalifikujących się do LCIG w Polsce. W mojej opinii byłaby to liczba zbliżona lub niższa od liczby chorych kwalifikowanych do DBS. W województwie zachodniopomorskim oceniam na około 10-15 chorych rocznie.</i></p>
<p>Dr hab. n. med. Maria Ejma</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana M kulicza-Radeckiego we Wrocławiu</p>	<p><i>Populacją docelową będą chorzy z wyjątkowo nasiloną niesprawnością ruchową i zaburzeniami połykania, u których standardowe leczenie doustne nie daje efektu a zabieg głębokiej stymulacji mózgu (DBS) jest przeciwwskazany. Będą to pacjenci powyżej 70 r.ż. chorujący długo, ponad 10 lat, często z istotnymi zaburzeniami funkcji poznawczych.</i></p>	<p><i>Co najmniej 25% z chorobą Parkinsona żyje ok. 20 lat [Hely 2008], chorzy ci mogą stanowić populację docelową do leczenia Duodopą. Liczba chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego będzie mniejsza z powodu różnych ograniczeń – niemożność wykonania badania MRI głowy, uszkodzenie wątroby, zaburzenia krzepliwości krwi.</i></p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p><i>Główne cele terapeutyczne w zaawansowanej fazie choroby Parkinsona to poprawa sprawności ruchowej poprzez optymalne wydłużenie okresu „on” bez nasilenia dyskinez płasawicznych oraz objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychotycznych). Ponieważ funkcje poznawcze ulegają pogorszeniu wraz z czasem trwania choroby oraz wiekiem pacjenta, istotny jest dobór właściwej metody leczenia dla określonego chorego. Zatem apomorfina, lek z grupy agonistów dopaminergicznych, będzie miała ograniczone zastosowanie u chorych z zaburzeniami psychotycznymi czy nasiloną hipotonią ortostatyczną, a DBS będzie przeciwwskazany u chorych z każdą formą otępienia. Zastosowanie systemu Duodopa jest możliwe w każdej formie zaawansowanej choroby Parkinsona nawet w przypadku współistnienia zaburzeń poznawczych, jednakże warunkiem jest brak głębokiego otępienia i zachowana odpowiedź na lewodopę. Wszystkie metody leczenia zaawansowanej postaci choroby Parkinsona stosuje się po wyczerpaniu możliwości optymalnej terapii doustnej/transdermalnej lub wtedy, kiedy terapia ta powoduje niemożliwe do zaakceptowania lub groźne działania niepożądane.</i></p>	<p><i>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. Biorąc pod uwagę ilość implantowanych elektrod do głębokiej stymulacji mózgu na poziomie ok. 300 stymulatorów (dane NFZ, we wszystkich wskazaniach), maksymalna liczba kwalifikowanych osób do Programu w ujęciu rocznym powinna się wahać na poziomie 30-40 osób.</i></p>
<p>Dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. L. Gieca w Katowicach</p>	<p><i>Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, tj. niepełnosprawnością ruchową i pozaruchową znacznie pogarszającą jakość życia, u których istotnie skrócił się czas dobrej odpowiedzi na leczenie doustne/transdermalne i/lub występują zaburzenia ruchowe związane z nieskutecznością terapii i/lub będące jej skutkiem.</i></p>	<p><i>Wykorzystując dane liczbowe dot. alternatywnej terapii DBS: szacowana roczna liczba pacjentów wstępnie kwalifikowanych do wlewu Duodopy: ok. 200 osób; do weryfikacji przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona.</i></p>
<p>Prof. dr hab. Danuta</p>	<p><i>Populacja docelowa powinna być szacowana w oparciu o liczbę chorych aktualnie leczonych metodą</i></p>	<p><i>W Polsce na przestrzeni ostatnich 30-40 lat nie prowadzono badań epidemiologicznych</i></p>

Ekspert	Populacja docelowa, która osiągnie największe korzyści związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii.	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana ogółem oraz oszacowanie populacji zgodnie z kryterium włączenia do programu lekowego.
<p>Ryglewicz</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p> <p>Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie</p>	<p><i>DBS. W grupie chorych kierowanych celem wykonania procedury DBSu u ok. 20% chorych stwierdza się przeciwwskazania do DBS-u. Przyjmując, że w Polsce metoda DBS-u jest leczonych ok. 300 chorych. Można przyjąć, że szacunkowo u ok. 60 chorych występują przeciwwskazania. W tej grupie u ok. 50% pacjentów będą prawdopodobnie również stwierdzone przeciwwskazania do leczenia za pomocą systemu Duodopa np. istotne nasilenie otępienia. Szacunkowo można więc przewidywać, że w skali kraju rocznie kwalifikowanych chorych do leczenia systemem Duodopą będzie ok. 30 chorych. W kolejnych latach, wraz ze wzrostem świadomości lekarzy liczba kierowanych chorych może ulec zwiększeniu. Nie powinien to być jednak wzrost gwałtowny biorąc pod uwagę, że możliwości zastosowania systemu Duodopy też mają swoje ograniczenia.</i></p>	<p><i>dotyczących populacji chorych z ChP. Biorąc pod uwagę zróżnicowany początek zachorowania, różną dynamikę narastania zmian, brak jakiegokolwiek rejestru chorych liczbę potencjalnych chorych można szacować jedynie w oparciu o liczbę chorych leczonych metodą DBS zakładając że dyskwalifikowanych jest ok. 10-20% chorych.</i></p>
<p>Dr n. med. Sławomir Wawrzyniak</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ w Bydgoszczy</p>	<p><i>Populacja chorych z zachowaną reakcją na L-dopę, z silnie wznowionymi fluktuacjami motorycznymi, dyskinezami, w przypadku gdy dostępne skojarzenie leków nie przyniesie zadowalających efektów.</i></p>	<p><i>Oszacowana grupa pacjentów kwalifikujących się do leczenia - 1 tys.</i></p>

DBS- głęboka stymulacja mózgu (ang. Deep Brain Stimulation)
 LCIG- levodopa-carbidopa żel dojelitowy (ang. Levodopa-carbidopa Intestinal Gel)
 MRI- rezonans magnetyczny (ang. Magnetic Resonance Imaging)
 ChP- choroba Parkinsona

W poniższej tabeli przedstawiono dane przekazane przez NFZ pismem z dnia 2 lutego 2017 r. znak DIAS.625.1.2017 2017.6790.MZB dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem G.20 (choroba Parkinsona), u których wykonano wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/ stymulatora nerwu błędnego w podziale na lata (2012–2015).

Tabela 7 Liczba pacjentów z rozpoznaniem G20, u których wykonano wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu w latach 2012–2015

Rok	Liczba pacjentów
2012	159
2013	163
2014	177
2015*	178

Komentarz analityków Agencji do liczebności populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów w powyższym zakresie charakteryzują się znacznymi rozbieżnościami. Można z nich wnioskować, iż liczebność populacji docelowej może mieścić się w zakresie od 30-40 do 1 tys. chorych. Górna granica oszacowań zdaje się jednak nie uwzględniać wszystkich kryteriów włączenia pacjentów do leczenia w ramach programu lekowego. Trudności w oszacowaniu ostatecznej populacji, u której wnioskowany lek będzie stosowany wynikają w dużej mierze z braku badań epidemiologicznych dotyczących występowania choroby Parkinsona w Polsce. Czterech ekspertów wskazało, iż populacja pacjentów powinna być szacowana na podstawie liczebności grupy chorych, u których przeprowadzono zabieg wszczepienia stymulatora głębokich struktur mózgu (DBS). [REDACTED] i prof. Danuta Ryglewicz wskazali, iż DBS wykonywany jest u około 300 osób rocznie, a ich szacunki dotyczące populacji docelowej były dość spójne i wskazywały na 30-40 pacjentów.

Według danych uzyskanych od NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G.20 (choroba Parkinsona), u których przeprowadzono wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/ stymulatora nerwu błędnego w 2015 r. wynosiła 178. Prof. Ryglewicz wskazała, iż w grupie chorych kierowanych celem wykonania procedury DBSu u ok. 20% chorych stwierdza się przeciwwskazania do DBS-u. Biorąc pod uwagę dane NFZ i opinię ekspertów można wnioskować, iż populacja wstępnie kwalifikująca się do leczenia systemem Duodopa wynosi około 45 chorych. Ze względu na fakt, iż jak wskazała prof. Ryglewicz, w tej grupie ok. 50% pacjentów będzie miała przeciwwskazania do leczenia dojelitowymi wlewami lewodopy z karbidopą, można przypuszczać, że liczba pacjentów leczonych tą metodą będzie wynosiła ok. 23 chorych.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych analitycy Agencji przeszukali następujące źródła:

- <http://www.g-i-n.net/>
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- <http://www.prescrire.org/>
- www.english.prescrire.org
- <http://kce.fgov.be>
- www.guideline.gov
- <http://www.nzgg.org.nz/search->
- <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- www.tripdatabase.com
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>
- www.ean.org,
- www.guideline.gov,
- www.tripdatabase.com,
- Strony internetowe polskich i zagranicznych stowarzyszeń i organizacji.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.01.2017 r. W jego wyniku odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej 7 organizacji: PTChP 2014, SNS 2014, American Academy of Family Physicians 2013, EFNS/ MDS-ES 2013, PSC 2012, SIGN 2010, NICE 2006.

Zgodnie z powyższymi wytycznymi w zaawansowanej postaci ChP z komplikacjami ruchowymi, nieodpowiadającymi na standardowe leczenie w pierwszej kolejności stosowana jest głęboka stymulacja mózgu (zabieg refundowany w Polsce). Innymi opcjami leczenia są: podskórne wlewy apomorfiny wskazywane przez wszystkie rekomendacje poza American Academy of Family Physicians 2013, które nie są refundowane w Polsce i dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą (4 odnalezione rekomendacje: PTChP 2014, SNS 2014, EFNS / MDS-ES 2013, SIGN 2010). W polskich wytycznych wskazano szczegółowe kryteria kwalifikujące do terapii dojelitowymi wlewami lewodopy z karbidopą. Natomiast w rekomendacji SNS 2014 r. zwrócono uwagę, iż terapia z użyciem systemów do podawania apomorfiny i lewodopy z karbidopą zapewniają bardziej stabilne dostarczanie leków. Jednocześnie jednak wymagają specjalistycznego zespołu do rozpoczęcia leczenia i obserwacji. Rekomendacja stosowania dojelitowych wlewów lewodopy z karbidopą w postaci żelu za pomocą PEG według EFNS/MDS-ES 2013 ma siłę C, według klasyfikacji siły zaleceń oznacza to, iż terapia jest przypuszczalnie skuteczna, co potwierdzają co najmniej dwa przekonujące badania klasy III.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)*	Rekomendowane interwencje
<p>PTChP 2014 (Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń) (Polska)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona Rekomendacje wymieniają dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą. Wszystkie metody leczenia zaawansowanej postaci choroby Parkinsona stosuje się po wyczerpaniu możliwości optymalnej terapii doustnej/transdermalnej lub wtedy, kiedy terapia ta powoduje niemożliwe do zaakceptowania lub groźne działania niepożądane.</p> <p>Głęboka stymulacja mózgu: Jako metoda leczenia <u>powinna być stosowana w pierwszej kolejności</u> u wszystkich pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji i u których nie występują przeciwwskazania. Kryteria kwalifikacji są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie choroby Parkinsona na podstawie kryteriów United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank, - co najmniej 5-letni czas trwania choroby; - wiek chorego <70 r.ż. (zastosowanie DBS u starszych pacjentów każdorazowo wymaga starannego rozważenia potencjalnych korzyści i objawów ubocznych); - wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej lekami doustnymi (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu trwania stanów off i/lub (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów on z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera); - zachowana odpowiedź na lewodopę (różnica wyn ku III części skali UPDRS pomiędzy stanem off i on wynosząca ≥ 33%); - niewystępowanie objawów otępienia; - niewystępowanie depresji i zaburzeń nastroju innych niż związane ze stanem off; - niewystępowanie istotnych objawów psychiatrycznych; - niewystępowanie istotnych zmian zanikowych oraz hiperintensywnych w obrazie rezonansu magnetycznego mózgu; - niewystępowanie przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora wynikających z chorób współistniejących. <p>Podskórne wlewy apomorfiny: Kryteria kwalifikujące do terapii ciągłymi wlewami apomorfiny to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prawidłowo rozpoznana ChP co najmniej 5-letnim czasie trwania; - wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów on z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera); - niewystępowanie zaburzeń psychiatrycznych; - niewystępowanie objawów ciężkiego otępienia; - niewystępowanie zmian skórnych stanowiących przeciwwskazanie do wlewów podskórnych leku; - codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna. <p>Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą: Kryteria kwalifikujące do terapii dojelitowymi wlewami lewodopy z karbidopą są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prawidłowo rozpoznana ChP co najmniej 5-letnim czasie trwania; - wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów on z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera); - niewystępowanie przeciwwskazań do założenia PEG; - niewystępowanie objawów nasilonego otępienia. <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Konflikt interesów – brak informacji.</i></p>
<p>SNS 2014 (Szwajcaria)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia choroby Parkinsona W rekomendacjach wymieniana jest możliwość stosowania lewodopy dojelitowo. W leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona, może być rozważonych kilka strategii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - W przypadku pacjentów, u których nawrót objawów występuje przed przyjęciem kolejnej dawki leków dopaminergicznych, można zastosować kontrolowane uwalnianie lewodopy. Inhibitory COMT mogą być zastosowane u pacjentów leczonych lewodopą (entakapon lub tolkapon jeśli entakapon jest nieskuteczny. To kapon wymaga monitorowania enzymów wątrobowych. Można zastosować kombinację agonistów i lewodopy, inhibitory MAO-B (selegelina, rasagilina) mogą być włączone do leczenia lub lewodopa może być podawana z większą częstotliwością. Czasami kilka z tych podejść można stosować jednocześnie. - Dyskinezy zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie stymulacji dopaminergicznej, która mimo wszystko nie zawsze jest tolerowana, ze względu na pogarszanie się objawów motorycznych. W niektórych przypadkach korzystne może okazać się podanie amantadyny, której efekty

Organizacja, rok (kraj/region)*	Rekomendowane interwencje
	<p>terapeutyczne zazwyczaj utrzymują się przez okres jednego roku. W poszczególnych przypadkach można zastosować klozapinę. Jeśli dyskinezy utrzymują się pomimo podjętego leczenia należy rozważyć zastosowanie DBS lub ciągłej stymulacji dopaminergicznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> - U pacjentów z zaawansowaną postacią choroby oraz fluktuacjami, którzy nie stanowią kandydatów do leczenia DBS (np. ze względu na ich wiek), można zastosować inne formy leczenia oparte na stosowaniu zewnętrznych pomp. Należą do nich podskórne wlewy apomorfiny lub dojelitowa aplikacja lewodopy za pośrednictwem PEG. Systemy te zapewniają bardziej stabilne dostarczanie leków. Jednocześnie wymagają specjalistycznego zespołu do rozpoczęcia leczenia i obserwacji. - Pacjenci, którzy po operacji nie są w stanie przetykać, mogą być leczeni lewodopą za pośrednictwem sondy nosowo-żołądkowej z powtarzalnymi wstrzyknięciami apomorfiny podskórnie, z plasterem zawierającym rotygotynę lub wlewem amantadyny przez krótki okres czasu. <p>Obecnie DBS pozostaje najlepszą metodą chirurgicznego leczenia ChP. Do leczenia DBS kwalifikują się pacjenci, którzy cierpią z powodu drżeń i nie reagują wystarczająco na leczenie, a także pacjenci, u których fluktuacje ruchowe i dyskinezy nie są kontrolowane w dostateczny sposób. Pacjenci kwalifikowani do DBS nie powinni mieć ciężkich objawów nie związanych z podawaniem lewodopy (włączając w to demencję) i zazwyczaj nie powinni przekraczać 75. roku życia, choć ogólna kondycja zdrowotna ma w tym przypadku dużo większe znaczenie niż wiek chronologiczny.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania</i> <i>Konflikt interesów – zgłoszono brak konfliktu interesów</i></p>
<p>American Academy of Family Physicians 2013 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia choroby Parkinsona</p> <ul style="list-style-type: none"> - Karbidopa/lewodopa, nieergotaminowi agoniści dopaminy, inhibitory COMT lub MAO-B powinny być stosowane w ramach leczenia początkowego. (siła rekomendacji A) - Nieergotaminowi agoniści dopaminy, inhibitory katecholo-O-metylotransferazy, lub inhibitory oksydazy-B monoaminowej należy dodać do lewodopy w leczeniu powikłań ruchowych w zaawansowanej ChP. (siła rekomendacji A) - Stosowanie amantadyny należy rozważyć w celu redukcji dyskinez w zaawansowanej postaci ChP. (siła rekomendacji B) - Pacjentom z komplikacjami ruchowymi nieodpowiadającym na leczenie standardowe powinien być zaproponowany zabieg DBS, który powinien być przeprowadzony w wyspecjalizowanych ośrodkach, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych. (siła rekomendacji B) <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Nie odnotowano konfliktów interesów.</i></p>
<p>EFNS / MDS-ES 2013 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą terapii farmakologicznej choroby Parkinsona</p> <p><u>W leczeniu fluktuacji ruchowych (skrócenia działania leku <i>wearing off</i> lub zespołu przełączenia <i>on-off</i>) rekomendowane są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie dawki lewodopy; we wczesnej fazie, gdy fluktuacje dopiero stają się widoczne, zwiększenie częstości podawania lewodopy w ciągu dnia (trend do 4-6 dawek) pozwala łagodzić stany <i>off</i> [GPP]; - dodanie inhibitorów COMT lub MAOB; nie można określić które leki powinny być dodane najpierw – jedyne badanie z porównaniem bezpośrednim wskazuje na brak różnic pomiędzy entakaponem i rasagiliną [A]. Tolkapon mimo wyższej skuteczności niż entakapon, jest potencjalnie hepatotoksyczny i jest rekomendowany tylko u pacjentów, u których leczenie innymi lekami nie przynosi poprawy. Rasagilina nie powinna być dodawana do selegiliny [C] ze względu na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe; - dodanie agonisty dopaminy – lekami pierwszego wyboru są nieergotaminowi agoniści, następnie drugiej linii pergoli i inni agoniści ergotaminowi [B/C]; - zmiana ze standardowej lewodopy do formuły CR [C/GPP]; - dodanie amantadyny lub leków antycholinergicznymi – wyłącznie u chorych z opornymi stanami <i>off</i>, u których zawiodło powyższe leczenie dodanie tych leków może poprawić stan chorego w niektórych przypadkach [GPP]. <p><u>W leczeniu ciężkich fluktuacji ruchowych należy spróbować zmian w leczeniu rekomendowanych powyżej. Jeśli zmiany w leczeniu nie przynoszą rezultatu, rekomendowane są następujące działania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - DBS STN jest skuteczną metodą leczenia fluktuacji ruchowych i dyskinez [A], ale ze względu na duże ryzyko zdarzeń niepożądanych, procedura ta jest rekomendowana dla pacjentów poniżej 70 roku życia, bez problemów psychiatrycznych oraz deficytów poznawczych; - Podawanie apomorfiny we wstrzyknięciach [A] lub we wlewie [C]; <p>Dojelitowy wlew lewodopy z karbidopą w postaci żelu za pomocą PEG może również pomóc w ustabilizowaniu stanu pacjenta [C].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)*	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Źródło finansowania: wsparcie finansowe uzyskano od MSD-ES, EFNS I Sticing De Regemboog i Competence Network Parkinson</i></p>
<p>PSC 2012 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Parkinsona</p> <p>Rekomendacje PSC sformułowano w oparciu o przegląd wcześniejszych, opublikowanych rekomendacji z innych krajów, stąd siłę poszczególnych rekomendacji określono w odniesieniu do systemu klasyfikacji zastosowanego przez autorów rekomendacji źródłowych. <u>Farmakoterapia objawów ruchowych w późnej chorobie Parkinsona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nie jest możliwe wybranie uniwersalnego adjuwantowego leku pierwszego wyboru w leczeniu pacjentów z późną chorobą Parkinsona; w wyborze leku adjuwantowego należy wziąć pod uwagę charakterystykę kliniczną pacjenta i styl życia oraz preferencje pacjenta, poinformowanego uprzednio o krótko- i długoterminowych korzyściach i wadach stosowania leków poszczególnych grup [NICE D(GPP)]. - W przypadku pacjentów z fluktuacjami ruchowymi dowody naukowe wskazują, że entakapon i razagilina powinny być oferowane w celu redukcji czasu trwania faz <i>off</i> [AAN A]. - Zastosowanie pramipeksolu i ropinirolu powinno być rozważane w celu redukcji czasu trwania faz <i>off</i>; pergolid nie jest dostępny w Kanadzie ze względu na związek z włóknieniem zastawek serca [AAN B]; zastosowanie apomorfiny w Kanadzie ograniczone jest do podawania w stanach nagłych. - Lewodopa w postaciach o zmodyfikowanym uwalnianiu może być stosowana w redukcji powikłań ruchowych u chorych z późną chorobą Parkinsona, ale nie powinny stanowić leków pierwszego wyboru [NICE B]. - Zastosowanie amantadyny może być rozważane u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi w celu ograniczenia dyskinez [AAN C]. <p><u>Leczenie operacyjne:</u></p> <p>Leczenie operacyjne u chorych z chorobą Parkinsona jest aktualnie rozważane w terapii pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, w przypadku nieskuteczności zoptymalizowanego leczenia farmakologicznego w leczeniu objawów ruchowych (jako fluktuacje ruchowe i /lub dyskinezy).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Można rozważyć zastosowanie DBS STN jako opcji leczniczej w celu poprawy sprawności ruchowej, ograniczenia fluktuacji ruchowych, dyskinez i stosowania leków; pacjenci powinni uzyskiwać poradę w zakresie ryzyka i korzyści związanych z tą procedurą [AAN C]. - Obustronna stymulacja GPI może być stosowana u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> - u których występują powikłania ruchowe odporne na najlepszą farmakoterapię , - w odpowiednim stanie biologicznym, bez istotnych chorób współistniejących , - odpowiadających na lewodopę, - bez istotnych klinicznie, aktywnych zaburzeń psychicznych, np. depresji lub demencji [NICE D]. - Przy obecnym stanie wiedzy nie jest możliwy wybór STN albo GPI jako preferowanego celu DBS, ani wskazania jednej z rozważanych metod DBS jako skuteczniejszej lub bezpieczniejszej od drugiej. Wybór powinien być dokonywany w oparciu o cechy kliniczne i styl życia pacjenta oraz preferencje pacjenta, poinformowanego uprzednio o potencjalnych korzyściach i wadach rozważanych procedur chirurgicznych [NICE D]. - DBS wzgórza może być rozważana jako opcja u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których dominuje poważne, upośledzające drżenie, i u których nie jest możliwe przeprowadzenie stymulacji STN [NICE D]. - Przedoperacyjna odpowiedź na leczenie lewodopą powinna być rozważana jako czynnik predykcyjny leczenia DBS STN [ANN B]. - Nie istnieją wystarczające dowody aby rekomendować czynnik predykcyjny powodzenia DBS GPI lub VIM [ANN U]. <p>Wiek oraz czas trwania choroby Parkinsona mogą być brane pod uwagę jako czynniki predykcyjne powodzenia DBS STN. Młodszy pacjenci, z krótszą historią choroby mogą potencjalnie czerpać większe korzyści z zabiegu niż starsi pacjenci, chorujący dłużej [ANN C].</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>SIGN 2010 (Szkocja)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia choroby Parkinsona</p> <p>Rekomendacje wymieniają możliwość zastosowania dojelitowych wlewów lewodopy</p> <p><u>Wyróżniono trzy główne strategie postępowania w przypadku powikłań ruchowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiany w obrębie farmakoterapii doustnej/miejscowej, - inwazyjna farmakoterapia (jak wlewy apomorfiny lub lewodopa podawana dojelitowo),

Organizacja, rok (kraj/region)*	Rekomendowane interwencje
	<p>– operacje neurochirurgiczne, najczęściej DBS [poza zakresem cytowanych wytycznych].</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne powikłań ruchowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Inhibitory MAO-B – można rozważyć w leczeniu powikłań ruchowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona [A]. – Agoniści dopaminy (doustnie lub przezskórnie) – można rozważyć w leczeniu powikłań u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Agoniści nieergolinowi (ropinirol, pramipeksol i rotygotyna) są preferowani względem agonistów ergolinowych [A]. – Apomorfina podskórnie: <ul style="list-style-type: none"> – - powtarzalne iniekcje apomorfiny – można rozważać w celu redukcji czasu w fazach <i>off</i> u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona [A], – - podskórne wlewy apomorfiny – można rozważać w leczeniu ciężkich powikłań ruchowych, ale leczenie powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodkach posiadających wystarczające doświadczenie i możliwości [D]. – Inhibitory COMT – można rozważać w celu redukcji czasu w fazach <i>off</i> u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona i fluktuacjami motorycznymi [A]; entakapon powinien być preferowany względem tolkaponu [GPP]. <p>W przypadku pacjentów, których jakość życia jest obniżona z powodu fluktuacji ruchowych i którzy nie odpowiadają na zmiany leczenia doustnego, należy rozważyć możliwość kwalifikacji do innych terapii, tj.: apomorfina, lewodopa podawana dojelitowo lub leczenie chirurgiczne [GPP].</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>NICE 2006 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia choroby Parkinsona w lecznictwie podstawowym i szpitalnym</p> <p>Poniższe rekomendacje dotyczą pacjentów z chorobą Parkinsona i fluktuacjami ruchowymi</p> <p><u>Farmakologia (leki dodawane do lewodopy) w redukcji czasu trwania faz off:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – entakapon i razagilina [A], – zastosowanie pergolidu, pramipeksolu, ropinirolu i tolkaponu powinno być rozważane [B], stosowanie tolkaponu i pergolidu wymaga ostrożności i monitorowania, – można rozważyć zastosowanie apomorfiny, kabergoliny i selegiliny [C], – można pominąć lewodopę/karbidopę w postaci o przedłużonym uwalnianiu i bromokryptynę [C], – w odniesieniu do względnej skuteczności ww. leków: ropinirol może być preferowany względem bromokryptyny [C], – w pozostałych przypadkach dowody naukowe są niewystarczające do rekomendowania jednego leku jako lepszego od pozostałych [U]. <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – można rozważyć zastosowanie DBS STN jako opcji leczniczej w celu poprawy sprawności ruchowej, ograniczenia fluktuacji ruchowych, dyskinez i stosowania leków [C]; pacjenci powinni uzyskiwać poradę w zakresie ryzyka i korzyści związanych z tą procedurą, <p>STN (<i>Bilateral subthalamic nucleus</i>), GPi (<i>Bilateral globus pallidus interna</i>), DBS (<i>Deep brain stimulation</i>) - może znaleźć zastosowanie u pacjentów z chorobą Parkinsona, którzy: mają komplikacje ruchowe będące odporne na standardowe leczenie, nie mają klinicznych objawów chorób współtowarzyszących, odpowiadają na terapię lewodopą, nie mają klinicznie istotnych problemów ze zdrowiem psychicznym np. depresji lub demencji.</p> <p>Przedoperacyjna odpowiedź na leczenie lewodopą powinna być rozważana jako czynnik predykcyjny leczenia DBS STN [B]. Nie istnieją wystarczające dowody aby rekomendować czynniki predykcyjne powodzenia DBS GPi lub VIM [D]. Wiek oraz czas trwania choroby Parkinsona mogą być brane pod uwagę jako czynniki predykcyjne powodzenia DBS STN. Młodszy pacjenci, z krótszą historią choroby mogą potencjalnie czerpać większe korzyści z zabiegu niż starsi pacjenci, chorujący dłużej [C].</p> <p><i>Źródło finansowania: NICE</i></p>

LD – lewodopa, GDG – guideline development group, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, AAN – American Academy of Neurology, EFNS – European Federation of Neurological Societies, MAO-B – monoaminooxydaza, RCT – badanie kliniczne z randomizacją, DBS STN – obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych, DBS GPi – obustronna głęboka stymulacja wewnętrznej gałki bladej, DBS VIM – głęboka stymulacja jądra brzuszno pośrodkowego wzgórza, GPP – dobra praktyka, PEG – Przeszkorna gastrostomia endoskopowa

*siłę rekomendacji zamieszczono w rozdziale Załączniki

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia pracy nad niniejszą analizą Agencja otrzymała opinie 7 ekspertów klinicznych.

Niżej przedstawione opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wśród technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu przy uwzględnieniu linii leczenia eksperci wymieniają: farmakoterapię (doustną/ przezskórną), DBS, przezskórne podawanie agonistów dopaminergicznych (brak refundacji), podskórne ciągłe wlewy apomorfiny (brak refundacji). Zdaniem [REDAKTOWANE], z racji tego, że przedmiotem oceny jest leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do głębokiej stymulacji mózgu – DBS, brak jest w Polsce innej refundowanej opcji terapeutycznej niż Duodopa.

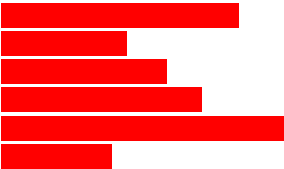
Technologią medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo przez Duodopę, zdaniem dr n. med. Marii Ejma, jest podawanie standardowych leków przeciwparkinsonowskich przez zgłębnik dożołądkowy oraz przezskórne podawanie agonistów dopaminergicznych, natomiast zdaniem dr n. med. Sławomira Wawrzyniaka będzie to DBS (przypis analityka: ze względu na kryteria włączenia do programu lekowego, Duodopa nie zastąpi procedury DBS). Zdaniem pozostałych ekspertów Duodopa nie zastąpi żadnej dostępnej aktualnie technologii, ale zgodnie z wypowiedzią prof. Danuty Ryglewicz, będzie ona stanowiła szansę dla chorych, u których stwierdza się przeciwwskazania do DBS.

Najtańszymi technologiami stosowanymi w Polsce we wnioskowanym wskazaniu wymienianymi przez ekspertów są: farmakoterapia doustna, w tym BSC, preparaty L-dopy, agoniści dopaminergiczni. Kiedy możliwości terapeutyczne lekami doustnymi i transdermalnymi zostaną wyczerpane najtańszą technologią wskazaną przez trzech ekspertów jest DBS – procedura tańsza niż system Duodopa.

Jako najskuteczniejszą technologię medyczną 5 ekspertów wskazało DBS, której skuteczność, jak podkreśla prof. Ryglewicz, została potwierdzona wieloma badaniami klinicznymi w obserwacjach krótko- i długofalowych. Dr n. med. Bożena Adamkiewicz zwraca jednak uwagę, że ze względu na przeciwwskazania, tj. zachowania depresyjne i otępienne oraz inwazyjny charakter, DBS może być stosowana u ok. 10-20% pacjentów. Dwóch ekspertów jako najskuteczniejszą terapię wymieniło Duodopę, przy czym dr n. med. Anna Bajer-Czajkowska zwraca uwagę na porównywalność skuteczności DBS i Duodopy, jednocześnie podkreślając, że DBS jest metodą obciążoną rzadkimi, ale ciężkimi powikłaniami, natomiast przy stosowaniu Duodopy powikłania są mniej poważne, ale występują częściej. Według dwóch ekspertów najskuteczniejszą terapią jest podskórne podawanie apomorfiny, przy czym zdaniem dr Lasek-Bal jej skuteczność jest porównywalna z DBS.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu przy uwzględnieniu linii leczenia	Technologia medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w danym wskazaniu	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Dr n. med. Bożena Adamkiewicz</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>Neurologiczny Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi</p>	<p>Głęboka stymulacja mózgu (DBS)- ale są przeciwwskazania u pacjentów z zespołem depresyjnym i otępiennym.</p>	<p>Aktualnie są akceptowalne i stosowane na świecie i w Europie 3 metody leczenia ciężkich zaburzeń ruchowych, fluktuacji, dyskinez w ChP, DBS, podskórnie stosowana w postaci iniekcji apomorfina oraz wlew dojelitowy w żelowej postaci levodopy i karbidopy. DBS jest metodą bardzo drogą.</p>	<p>W leczeniu zaburzeń ruchowych: fluktuacji i dyskinez w ChP stosuje się początkowo preparaty L-Dopy przy dostosowanej częstotliwości podawania, dodaje się agonistów dopaminy, stosuje się preparaty o przedłużonym uwalnianiu, dodaje się inhibitory MAO-B i COMT, amantadynę.</p>	<p>DBS jest skuteczne w leczeniu zaawansowanej ChP. Przeciwwskazaniami jednak do tej metody są głównie zachowania depresyjne i otępienne. Jest metodą inwazyjną, dlatego nie może być stosowana u ok. 10-20% pacjentów.</p>	<p>Leczenie fluktuacji i dyskinez- zalecenia uznawane w Polsce po wyczerpaniu innych możliwości leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zabieg obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego (refundowany w Polsce), - podskórne wlewy apomorfiny, - dojelitowy wlew lewodopy z karbidopą w postaci żelu (dostępny bez refundacji)
<p>Dr n. med. Anna Bajer-Czajkowska</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>Klinika Neurologii SPSK NR 1 w Szczecinie</p>	<p>Obecnie w omawianej grupie chorych stosuje się najczęściej farmakoterapię (doustną/ przezskórną), część chorych jest leczona STN-DBS, pozostałe metody, w tym podskórne iniekcje apomorfiny nie są objęte refundacją i są stosowane w Polsce w pojedynczych przypadkach, finansowane przez pacjenta.</p>	<p>Wprowadzana technologia medyczna raczej nie zastąpi innych stosowanych w rzeczywistej praktyce medycznej z powodu obiektywnie niedużej liczby chorych kwalifikujących się do takiego leczenia.</p>	<p>Najtańszą technologią stosowaną obecnie w Polsce jest farmakoterapia doustna.</p>	<p>STN-DBS i LCIG wykazują podobną skuteczność w poprawie codziennego funkcjonowania i skrócenia czasu OFF i wyższą w stosunku do farmakoterapii doustnej. DBS jest metodą obciążoną rzadkimi, ale ciężkimi powikłaniami (krwotok śródmózgowy, infekcje OUN), natomiast w czasie terapii LCIG powikłania występują częściej, ale są mniej poważne, najczęściej związane z niedrożnością lub przemieszczeniem PEG. Dotychczas nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących te dwie metody.</p>	<p>Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych przedstawiło wytyczne "Leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona". Wymieniono we wnioskowanych wskazaniach: podawaną dojelitowo lewodopę oraz podawaną w formie iniekcji podskórnych apomorfinę.</p>
<p>Dr hab. n. med. Maria Ejma</p> <p>Konsultant Wojewódzki</p>	<p>Przezskórne podawanie agonistów dopaminergicznych (brak refundacji), podskórne ciągłe</p>	<p>Podawanie standardowych leków przeciwparkinsonowskich przez zgłębnik dożołądkowy, przezskórne podawanie</p>	<p>Preparaty L-dopy, agoniści dopaminergiczni</p>	<p>Najskuteczniejszym leczeniem w zaawansowanej chorobie Parkinsona, u chorych u których</p>	<p>Technologią rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu przy uwzględnieniu linii leczenia	Technologia medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w danym wskazaniu	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>w dziedzinie neurologii</p> <p>Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu</p>	<p>wlewy apomorfiny (brak refundacji)</p>	<p>agonistów dopaminergicznych</p>		<p>dotychczasowe leczenie nie daje zadowalających efektów a zabieg DBS nie może być wykonany, jest: dojelitowy wlew lewodopy lub ciągły podskórny wlew apomorfiny. Referencje w załączeniu</p>	<p>wskazaniu jest dojelitowy wlew lewodopy lub ciągły podskórny wlew apomorfiny.</p>
	<p>Formą leczenia stosowaną w zaawansowanej chorobie Parkinsona jest głęboka stymulacja mózgu (DBS). Przedmiotem oceny jest program lekowy: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do głębokiej stymulacji mózgu – DBS. W wyżej wymienionym wskazaniu brak jest w Polsce innej refundowanej opcji terapeutycznej.</p>	<p>Brak jest takiej technologii.</p>	<p>Jedyną opcją terapeutyczną w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona w Polsce jest głęboka stymulacja mózgu (DBS). Leczenie za pomocą głębokiej stymulacji mózgu (DBS) jest potencjalnie najtańszą formą terapii zaawansowanej choroby. Jednak przedmiotem oceny jest program lekowy: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do głębokiej stymulacji mózgu – DBS. W wyżej wymienionym wskazaniu brak jest w Polsce innej refundowanej opcji terapeutycznej.</p>	<p>Skuteczność w leczeniu objawów ruchowych choroby nie jest mniejsza niż dostępnego na rynku systemu DBS.</p>	<p>Głęboka stymulacja mózgu (DBS). Zabieg DBS STN i DBS GPi jest metodą leczenia choroby Parkinsona o bardzo dobrze udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie. Biorąc pod uwagę siłę dowodów z badań klinicznych, a także uwzględniając obecne koszty terapii, u wszystkich pacjentów z zaawansowaną PD, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do DBS i u których nie występują przeciwwskazania do tej metody leczenia, powinna być ona stosowana w pierwszej kolejności.</p> <p>Ciągłe wlewy apomorfiny. Potwierdzono, że apomorfina stosowana we wlewie podskórnym pozwala zredukować dawki lewodopy, dzięki czemu może być skuteczna w leczeniu dyskinez szczytu dawki (poziom C). Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym uzyskała rekomendacje w ciężkich fluktuacjach</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu przy uwzględnieniu linii leczenia	Technologia medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w danym wskazaniu	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
					<p>ruchowych oraz dyskinezach dwufazowych (poziom C). <u>Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą</u>. Dojelitowe wlewy lewodopy (Duodopa) uznano za skuteczne w leczeniu ciężkich fluktuacji ruchowych oraz dyskinez szczytu dawki i dwufazowych (poziom C).</p>
<p>Dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. L. Gieca w Katowicach</p>	<p><i>Alternatywne terapie: głęboka stymulacja mózgu (DBS) – finansowanie w ramach umowy świadczeniodawcy z NFZ oraz ciągły wlew apomorfiny lub w postaci jednorazowych iniekcji podskórnych (brak finansowania ze środków publicznych)</i></p>	<p><i>Nie przewiduje się w najbliższym czasie zastąpienia innej technologii, gdyż wnioskowana technologia jest dedykowana pacjentom nie kwalifikowanym do DBS.</i></p>	<p><i>Głęboka stymulacja mózgu.</i></p>	<p><i>Porównywalnie: głęboka stymulacja mózgu, wlew apomorfiny.</i></p>	<p><i>Głęboka stymulacja mózgu oraz wlew apomorfiny;</i></p>
<p>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p> <p>Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie</p>	<p><i>Aktualnie jedyną metodą leczenia wymienionej w tytule grupy chorych jest DBS.</i></p>	<p><i>Wnioskowana metoda nie zastąpi leczenia metodą DBS-u. Będzie ona stanowiła szansę dla chorych, u których stwierdza się przeciwwskazania do DBS-u.</i></p>	<p><i>W odniesieniu do leczenia zaburzeń motorycznych w zaawansowanej postaci choroby Parkinsona, kiedy możliwości terapeutyczne lekami doustnymi i transdermalnymi zostały wyczerpane aktualnie metodą z wyboru jest DBS. Jest to procedura tańsza niż system Duodopa.</i></p>	<p><i>DBS jest podstawową metodą leczenia zaburzeń motorycznych w zaawansowanej chorobie Parkinsona. Skuteczność metody została potwierdzona wieloma badaniami klinicznymi zarówno w obserwacji krótko-, jak i długofalowej. Metoda ta jest stosowana na świecie od ponad 20 lat. Na podstawie 5- i 10-letnich obserwacji stwierdzono, że jest to metoda o długotrwałej skuteczności</i></p>	<p><i>DBS jest podstawową metodą leczenia zaburzeń motorycznych w zaawansowanej chorobie Parkinsona. Skuteczność metody została potwierdzona wieloma badaniami klinicznymi zarówno w obserwacji krótko-, jak i długofalowej. Metoda ta jest stosowana na świecie od ponad 20 lat. Na podstawie 5- i 10-letnich obserwacji stwierdzono, że jest to metoda o długotrwałej skuteczności.</i></p> <p><i>Terapia I-szej linii — DBS. Terapia II-giej linii — System Duodopa, apomorfina</i></p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu przy uwzględnieniu linii leczenia	Technologia medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w danym wskazaniu	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Dr n. med. Sławomir Wawrzyniak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Pol kliniką SP ZOZ w Bydgoszczy	Brak odpowiedzi.	DBS	BSC- konwencjonalna terapia standardowymi lekami przeciwparkinowskimi.	DBS	podawana w ciągłym wlewie podskórnym. Brak odpowiedzi.

DBS- głęboka stymulacja mózgu (ang. Deep Brain Stimulation), MAO-B- Monoaminooksydaza B, COMT- Katecholo-O-Metylotransferaza, STN- jądro niskowzgórzowe Luysa (ang. Subthalamic Nucleus), GPI- gałka biała (ang. Globus Pallidus)

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. z 2017, poz. 17), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach są: amantadyna, biperiden, leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorami dekarboksylazy, agoniści receptorów dopaminowych i inhibitory MAO-B. Są to leki dostępne w aptece, wydawane świadczeniobiorcom za odpłatnością ryczałtową lub za odpłatnością 30%. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10 Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu choroba Parkinsona

Substancja czynna	DDD w mg	UCZ/ DDD	CHB/ DDD	CD/ DDD	Wysokość limitu finansowania / DDD	poziom odpłatności	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy / DDD
169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – amantadyna							
Amantadinum	200	0,60	0,63	0,81	0,81	30%	0,24
62.0, Leki ginekologiczne - inhibitory wydzielania prolaktyny - bromokryptyna							
Bromocriptinum	40	6,98	7,33	9,70	9,70	ryczałt	1,71
167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – biperiden							
Biperidenum	10	1,19	1,25	1,62	1,51	30%	0,56
168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy							
Levodopum + Benserazidum	600	2,55	2,68	3,22	3,17	ryczałt	0,27
Levodopum + Carbidopum	600	1,99	2,09	2,52	2,52	ryczałt	0,14
170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych							
Pir bedilum	200	2,74	2,87	3,52	2,91	30%	1,49
Pramipexolum	2,5	5,00	5,25	5,94	3,92	30%	3,19
Ropinirolum	6	3,23	3,39	3,89	2,88	30%	1,88
171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – selegilina							
Selegilinum	5	0,27	0,28	0,37	0,36	ryczałt	0,11

UCZ – urzędowa cena zbytu, DDD – dobowy dawka leku, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna

Dodatkowo u pacjentów z chorobą Parkinsona refundowany jest zabieg wszczepienia stymulatora struktur głębokich mózgu.

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu – procedura wykonywana w ramach JGP

Procedura	Liczba pkt NFZ	Cena za pkt	Koszt
Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu (grupa JGP: A03)	940	52 zł	48 880 zł

Źródło: Zarządzenie Nr 71/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-712016dsoz.6514.html>

Inną technologią medyczną dostępną na polskim rynku, lecz nierefundowaną są podskórne wlewy apomorfiny. Zgodnie z informacją dostępną na stronie producenta leku Dacepton (apomorfina), miesięczny koszt terapii tym lekiem wynosi od 2500 do 3500 zł i jest zależny od dawkowania leku u pacjenta. Producent nie wymienia jakie procedury lub technologie wchodzi w skład powyższego kosztu. Uwzględniając informację dostępną na stronie

internetowej OSOZ (Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia), iż opakowanie leku Dacepton 0,01 g/ml, 10 amp. a 5 ml kosztuje średnio 934,93 zł i biorąc pod uwagę DDD leku (20 mg) można oszacować, iż miesięczny koszt leku wynosi 1121,9 zł.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W analizie klinicznej wnioskodawcy jako technologię alternatywną dla Duodopy uwzględniono zoptymalizowaną skojarzoną terapię lekami przeciwparkinsonowskimi o różnych mechanizmach działania, prowadzoną mimo utraty skuteczności (BSC – ang. *best supportive care*).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w APD wnioskodawcy, BSC może obejmować:

- lewodopę w połączeniu z inhibitorami dekarboksylazy dopa – karbidopą lub benserazydem, stosowaną w postaci preparatów doustnych o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu,
- agonistów receptorów dopaminy: piribedyl, pramipeksol, ropinirol, rotygotyna, bromokryptyna,
- inhibitory MAO-B: rasagilina, selegilina,
- inhibitory COMT: entakapon,
- leki antycholinergiczne: biperiden,
- blokery receptora NMDA: amantadyna.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BSC: zoptymalizowana skojarzona terapia lekami przeciwparkinsonowskimi o różnych mechanizmach działania	<ul style="list-style-type: none"> • Z dwóch technologii wskazywanych przez zagraniczne i polskie wytyczne jako alternatywa dla systemu Duodopa w leczeniu pacjentów z zaawansowaną ChP (DBS i apomorfina we wlewie podskórnym), ty ko DBS jest w Polsce objęte refundacją. • DBS nie może być uznane za komparator dla systemu Duodopa, ponieważ zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego, system ten ma być stosowany w przypadku osób, u których występują przeciwwskazania do DBS. 	Patrz komentarz pod tabelą.

Komentarz analityków Agencji

Eksperti kliniczni jako technologie stosowane obecnie w Polsce w omawianym wskazaniu wymienili: DBS, farmakoterapię doustną, przezskórną, a także podskórne iniekcje apomorfiny. Zgodnie z informacjami podanymi przez wnioskodawcę, jedyna alternatywna terapia, jaką jest apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, nie jest technologią refundowaną ze środków publicznych. Dlatego porównanie z BSC, rozumianą jako zoptymalizowana terapia skojarzona dostępnymi lekami przeciwparkinsonowskimi, pomimo utraty ich skuteczności jest podejściem słusznym. Jednak w świetle wytycznych HTA z sierpnia 2016 r. zasadne byłoby porównanie również z tą interwencją, która nie jest technologią refundowaną.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa systemu Duodopa w leczeniu zaburzeń motorycznych u pacjentów z zaawansowaną postacią ChP, u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do DBS.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
• Populacja	<p>Pacjenci spełniający następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ChP rozpoznana wg kryteriów UK PDS Brain Bank; • Czas trwania choroby > 5 lat, • Zaawansowana postać choroby, tj. stany off i/lub stany on z uciążliwymi dyskinezami, trwające co najmniej 50% czasu aktywności dobowej pacjenta, udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera, • Potwierdzona skuteczność stosowania lewodopy we wcześniejszym leczeniu, • Wyczerpanie możliwości prowadzenia skutecznej terapii lekami doustnymi o różnych mechanizmach działania lub wystąpienie działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tych leków, • Obecność przeciwwskazań do DBS, • Codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna, który będzie w stanie obsłużyć PEG oraz pompę, • Brak ciężkiej depresji w skali Becka lub brak znacznego nasilenia dysfunkcji* poznawczych, umożliwiające dalszą współpracę chorego, a tym samym skuteczną kontynuację terapii, • Brak przeciwwskazań do stosowania systemu Duodopa zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. 	-	Kryteria zgodne z zapisami programu lekowego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	W przypadku braku badań spełniających powyższe kryteria: Pacjenci z zaawansowaną ChP, u których występują fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i dyskinezy, w przypadku gdy dotychczasowe leczenie nie przynosi zadowalających efektów.		
Interwencja	Duodopa preparat złożony lewodopy i karbidopy w postaci żelu podawany za pomocą specjalnej pompy w postaci ciągłego wlewu dojelitowego, przez przezskórną gastrostomię (PEG)	-	-
Komparatory	Zoptymalizowana terapia standardowa (BSC)	-	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Komplikacje późnego okresu choroby (czas spędzony w stanie off, czas spędzony w stanie on, UPDRS IV), funkcje motoryczne (UPDRS III), aktywność życia codziennego (UPDRS II), funkcje poznawcze i nastroj (UPDRS I), poprawa w skali ogólnego wrażenia klinicznego (CGI-I), jakość życia (PDQ-39, EQ-5D, skala obciążenia opiekuna wg Zarita), profil bezpieczeństwa (AE, przerwanie terapii z powodu AE, SAE, zgony, AE szczegółowe u $\geq 10\%$ pacjentów, komplikacje związane z urządzeniem). 	-	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania randomizowane z zaślepieniem lub bez zaślepienia, badania przeprowadzone w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych, pod warunkiem, że w badaniu przedstawiono dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową. 	Badania opublikowane wyłącznie w formie abstraktów lub doniesień konferencyjnych.	Wątpliwości analityków Agencji budzi kryterium dotyczące niewłączania badań typu cross-over, w których nie przedstawiono wyników sprzed skrzyżowania.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów lub dostępne w postaci wiarygodnych raportów z badań. 	-	-

ChP – choroba Parkinsona, DBS – głęboka stymulacja mózgu, EQ-5D – kwestionariusz oceny jakości życia, PDQ-39 – kwestionariusz oceny jakości życia u chorych na ChP

*Wg analizy klinicznej wnioskodawcy – „funkcji” – poprawione przez analityków Agencji

W analizie klinicznej uwzględniono również wyniki analiz post-hoc włączonych badań, jeżeli prezentowano w nich dane dotyczące ocenianych w analizie punktów końcowych oraz wyniki z przedłużonej fazy badań RCT. W ramach uzupełnień wymagań minimalnych, wnioskodawca dostarczył także uzupełniającą analizę kliniczną, uwzględniającą badania typu cross-over, w których nie podano wyników sprzed skrzyżowania.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (przez PubMed), Embase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 23 maja 2016 r. Aktualizacyjne wyszukiwanie wykonano 13 lipca 2016 r. Stosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji i jednostki chorobowej. W ocenie analityków Agencji zastosowana strategia wyszukiwania została niepotrzebnie zawężona poprzez zastosowanie filtrów dotyczących typów publikacji. Jednak wyszukiwanie weryfikacyjne przeprowadzone przez analityków Agencji pokazało, że strategia wnioskodawcy była wystarczająco czuła.

Wyszukiwanie kontrolne i aktualizacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library zostało przeprowadzone w Agencji dnia 24 stycznia 2017 r. W jego wyniku zidentyfikowano 2 badania typu cross-over, które nie spełniły kryteriów włączenia, ze względu na brak wyników sprzed skrzyżowania, a które były podstawą analizy klinicznej przeprowadzonej na potrzeby oceny leku Duodopa w 2012 r. Na prośbę analityków Agencji, wnioskodawca włączył te badania do analizy uzupełniającej.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie RCT, opisane w 8 publikacjach, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo systemu Duodopa z BSC u pacjentów z zaawansowaną postacią ChP (Olanow 2014).

Ponadto w ramach analizy uzupełniającej wnioskodawca uwzględnił 2 badania RCT przeprowadzone w schemacie grup krzyżowych, opisane w 3 publikacjach (Nyholm 2003, Nyholm 2005 i Isacson 2008).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Olanow 2014 (NCT00357994, NCT00660387, SRR R&D/11/995)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepienie, podwójnie pozorowane, międzynarodowe badanie wieloosrodkowe (26 ośrodków).</p> <p>Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem ośrodka badawczego w schemacie blokowym, o zmiennej wielkości bloków: 2 lub 4.</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa 1 – Duodopa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Duodopa – lewodopa/karbidopa (20 mg/ml i 5mg/ml) we wlewie dojelitowym, rano w dawce bolusowej (5–10 ml), a następnie we wlewie ciągłym przez resztę dnia (ok. 16 godz., wlew zatrzymywano na noc), placebo w postaci tabletek doustnych. <p>Grupa 2 – BSC:</p> <ul style="list-style-type: none"> lewodopa/karbidopa (100 mg/25 mg) o natychmiastowym uwalnianiu, podawana doustnie w podzielonych dawkach w ciągu dnia (ok. 16 godzin), placebo w postaci żelu dojelitowego (sam roztwór soli sodowej karboksymetylocelulozy). <p>W obu grupach zastosowano pompę CADD-Legacy, Smiths Medical.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> Pacjenci przyjmujący lewodopę/karbidopę w postaci o opóźnionym uwalnianiu lub inne postaci lewodopy, mogli wziąć udział w badaniu, po zamianie na lewodopę/karbidopę o natychmiastowym uwalnianiu i pod warunkiem przyjmowania tej postaci w stałych dawkach przez \geq 4 tyg. przed włączeniem.</p> <p>Pacjenci mogli przyjmować inne leki przeciwparkinsonowskie w trakcie trwania badania (poza apomorfina), pod warunkiem przyjmowania ich w stałej dawce przez 4 tyg. przed randomizacją. Nie można było zmieniać dawkowania tych leków w trakcie badania.</p> <p>W przypadku ciągłych stanów off, pacjenci mogli przyjmować doraźnie lewodopę/karbidopę w postaci doustnej o natychmiastowym uwalnianiu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 30 r.ż., zaawansowana ChP zgodnie z kryteriami UK Brain Bank, stany off, których nie można opanować za pomocą zoptymalizowanej terapii przy pomocy lewodopy/karbidopy, agonistów dopaminy i co najmniej jednego leku z pozostałych grup leków z pozostałych grup leków przeciwparkinsonowskich (inh bitorów COMT lub inhibitorów MAO-B), przyjmowanie stałych dawek lewodopy przez \geq 4 tyg. przed włączeniem do badania, wyraźne stany on i off, z czego \geq 3 h/dzień stanowią stany off, zgodnie z zapisami w dzienniczku pacjenta. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> postać atypowa lub wtórna ChP, wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne ChP, klinicznie istotne w opinii badacza anomalie medyczne, psychiatryczne lub występujące w badaniach laboratoryjnych, jakiegokolwiek czynniki, mogące wpływać na absorpcję, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanego leku, przeciwskazanie do założenia PEG. <p><u>Liczba pacjentów poddanych randomizacji:</u> Grupa 1: 37 Grupa 2: 34</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Grupa 1: 2 Grupa 2: 3</p> <p><u>Analiza skuteczności: populacja mITT</u> Pacjenci zrandomizowani, dla których dostępne były dane z oceny stanu wyjściowego oraz z przynajmniej jednej oceny w trakcie badania: Grupa 1: 35 Grupa 2: 31</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa: populacja mITT:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> różnica między średnią liczbą godzin dziennie w stanie off w przeliczeniu na 16-godzinną aktywność raportowaną w ciągu 3 dni przed wizytą na początku a średnią raportowaną na końcu badania. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana czasu spędzanego w stanie on bez uciążliwych dyskinez. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia (PDQ-39, EQ-5D), zmiana czasu spędzanego w stanie on bez dyskinez, zmiana czasu spędzanego w stanie on z nieuciążliwymi dyskinezami, UPDRS (ogółem, I, II, III, IV), ogólne wrażenie poprawy (CGI-I), skala obciążenia opiekuna wg Zarita, LEDD, bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg.	Pacjenci zrandomizowani, u których wykonano zabieg założenia przezskórnej gastrojejunostomii. <u>Liczba pacjentów włączonych do badania extension:</u> 62 <u>Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie extension:</u> 55	
Olanow 2014 – extension: Slevin 2015 (NCT00360568) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie open-label. <u>Interwencja:</u> Duodopa – lewodopa/karbidopa (20 mg/ml i 5mg/ml) we wlewie dojelitowym, w dawce dostosowywanej indywidualnie. <u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci biorący udział w badaniu Olanow 2014, którzy zgłosili chęć uczestnictwa w kontynuacji badania. Dobra odpowiedź na leczenie w poprzedniej fazie badania, oceniana na podstawie poprawy wyników w skali UPDRS, PDQ-39 lub CGI-I. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 3 godz./ dzień spędzane w stanie off. <u>Liczebność populacji:</u> 62 <u>Analiza skuteczności: populacja mITT:</u> Pacjenci otrzymujący Duodopę, dla których dostępne były dane z oceny stanu wyjściowego oraz z przynajmniej jednej oceny w trakcie badania: <u>Analiza bezpieczeństwa: populacja mITT:</u> Pacjenci otrzymujący Duodopę.	<ul style="list-style-type: none"> Jakość życia (PDQ-39, EQ-5D), różnica między średnią liczbą godzin dziennie w stanie off między początkiem a zakończeniem badania, zmiana czasu spędzanego w stanie on bez uciążliwych dyskinez, UPDRS (ogółem, I, II, III, IV) w stanie on, ogólne wrażenie poprawy (CGI-I).

ChP – choroba Parkinsona, COMT – katecholo-O-metylotransferaza, CSRF R&D/13/080 – Clinical Study Report – Final, R&D/13/080, EQ-5D – kwestionariusz oceny jakości życia, LEDD – ang. *levodopa equivalent daily dose* – dzienna dawka lewodopy, MAO-B – monoaminooksydaza B, PDQ-39 – kwestionariusz oceny jakości życia u chorych na ChP, SRR R&D/11/995 – Summary of Report Results R&D/11/995

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w aneksie A.2. AKL wnioskodawcy. W powyższej tabeli nie uwzględniono badań włączonych do analizy uzupełniającej wnioskodawcy, których charakterystyka znajduje się w aneksie B.1. AKL.

Poniżej przedstawiony syntetyczny opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach.

Tabela 15 Skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach analizowanych w AKL wnioskodawcy

Kwestionariusz/skala	Charakterystyka
UPDRS	Skala wykorzystywana do oceny stopnia nasilenia objawów ChP. Składa się z 6 domen: I – stan intelektualny i zaburzenia nastroju, II – życie codzienne, III – badanie układu ruchowego, IV – komplikacje późnego okresu choroby, stadia choroby wg Hoehn & Yahr, VI – skala aktywności życia codziennego wg Schwab & England. Poprawę oznacza wynik malejący.
PDQ-39	Kwestionariusz oceny jakości życia osób chorych na ChP. Składa się z 39 pytań dotyczących mobilności, czynności życia codziennego, stanu emocjonalnego, piętna choroby, oparcia w najbliższych, funkcji poznawczych, komunikowania się oraz dyskomfortu somatycznego. Skala punktów: 0 – 100. Poprawę oznacza wynik malejący.
EQ-5D Index	Kwestionariusz oceny jakości życia, oceniający 5 domen: mobilność pacjenta, samodzielność, codzienną aktywność, ból/dyskomfort, niepokój/depresję. Wyniki z poszczególnych domen są przekształcane do wartości składających się na EQ -5D Summary Index, który przyjmuje wartości od -0,11 do 1,00. Poprawę oznacza wynik > 0.
EQ-5D VAS	Kwestionariusz oceny jakości życia w skali EQ-5D VAS służy do samooceny stanu zdrowia pacjenta w skali od 0 do 100. Poprawę oznacza wynik rosnący.
CGI-S	Ogólna ocena objawów choroby i ich wpływu na funkcjonowanie pacjenta dokonywana przez badacza w skali od 1 do 7. Wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta.

Kwestionariusz/skala	Charakterystyka
CGI-I	Ogólna ocena poprawy stanu zdrowia pacjenta od momentu rozpoczęcia leczenia dokonywana przez badacza w skali od 1 do 7. Poprawę oznacza niższy wynik.
NMSS	Skala oceniająca funkcje niemotoryczne u osób z Ch.P. Poprawę oznacza wynik malejący.

CGI-I – ang. *Clinical Global Impression – Improvement*, CGI-S – ang. *Clinical Global Impression – Status*, EQ-5D – ang. *Euro Quality of Life Scale*, NMSS – ang. *Non-Motor Symptom Scale*, PDQ-39 – ang. *Parkinson’s Disease Quality of Life Questionnaire-39*, UPDRS – ang. *Unified Parkinson’s Disease Rating Scale*,

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań w skali Jadada. Ze względu na zmianę wytycznych HTA w sierpniu 2016 r., analitycy Agencji przeprowadzili ocenę wg skali Cochrane.

Badanie Olanow 2014 zostało ocenione przez wnioskodawcę na 5/5 pkt w skali Jadada. Analitycy Agencji przyznali taki sam wynik w tej skali. Badania wykorzystane w analizie uzupełniającej – Nyholm 2003 i Nyholm 2005 wnioskodawca ocenił odpowiednio na 2/5 pkt i 3/5 pkt w skali Jadada. Wyniki te są spójne z wynikami oceny dokonanej przez analityków Agencji. W tabeli poniżej przedstawiono również ocenę tych badań wg skali Cochrane.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Oceniany element	Olanow 2014	Nyholm 2003	Nyholm 2005
Metoda randomizacji	niskie	nieznane	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	nieznane	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	wysokie	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	wysokie	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	nieznane	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie

Ryzyko zaślepienia oceny efektów w badaniu Olanow 2014 zostało ocenione jako nieznane, ze względu na brak opisu zaślepienia badaczy zbierających dane pacjentów podczas wizyt kontrolnych. Nieznane ryzyko niekompletnych danych nt. efektów jest związane z różnicami w liczebności populacji, dla której podano wyniki dotyczące poszczególnych punktów końcowych w publikacji oraz w bazie ClinicalTrials.gov.

W badaniach Nyholm 2003 i Nyholm 2005 nie zaślepiono badaczy i pacjentów, dlatego ryzyko błędu związanego z tym kryterium opisano jako wysokie. Jednak w badaniu opublikowanym w 2005 r., zaślepieniu podlegali badacze oceniający efekty leczenia. Ponadto w badaniu Nyholm 2003 nie opisano metody randomizacji i sposobu ukrycia kodu randomizacji.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca jako ograniczenie badania Olanow 2014 podał krótki horyzont czasowy (12 tyg.).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Przeprowadzenie badania Olanow 2014 w modelu podwójnie zaślepionym umożliwia wiarygodną ocenę skuteczności, jest jednak przeszkodą w ocenie bezpieczeństwa systemu Duodopa względem BSC. Przeprowadzenie operacji założenia urządzenia podającego lek w obydwu grupach powoduje, że u wszystkich pacjentów występują zdarzenia niepożądane związane z tą procedurą i ma wpływ na ostateczną ocenę jakości życia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (Rozdział 11 AKL, str. 84-85):

- *Nie zidentyfikowano badań oceniających DD (Duodopa – przypis analityka) względem BSC w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do DBS. Wyniki analizy klinicznej oparto na badaniu RCT oceniającym DD względem BSC w populacji pacjentów z zaawansowaną postacią PD (choroba Parkinsona – przypis analityka), u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło zadowalających efektów. Obecność (lub brak) przeciwwskazań do DBS nie wpływa na odpowiedź pacjenta na leczenie DD, dlatego wnioski uzyskane w ramach tego badania odnoszą się w równym stopniu do populacji łącznej, jak i do pacjentów z przeciwwskazaniami.*

Komentarz analityków Agencji:

Zgodnie z Tabelą 13 str. 28 w AKL wnioskodawcy, przeciwwskazaniem do DBS jest m.in. wiek ≥ 70 lat, a także istotne zmiany zanikowe i hiperintensywne w obrazie MRI mózgu. Wg analityków Agencji, czynniki te mogą mieć wpływ na wynik leczenia. Średni wiek pacjentów w badaniu Olanow 2014 wynosił 63,7 lat (SD = 9,5) w grupie Duodopy oraz 65,1 lat (SD = 6,8) w grupie BSC, co oznacza, że pacjenci włączeni do badania byli młodsi od części populacji docelowej, określonej w programie lekowym dla systemu Duodopa.

- *Kryteria włączenia w badaniu nie pokrywają się w pełni z kryteriami włączenia do programu lekowego:*
 - *w odniesieniu do definicji zaawansowanej postaci PD, która w programie lekowym została zdefiniowana jako obecność stanów off i/lub stanów on z uciążliwymi dyskinezami trwającymi co najmniej 50% czasu aktywności dobowej pacjenta. Jednakże, biorąc pod uwagę charakterystykę wyjściową pacjentów w badaniu Olanow 2014, w którym średni czas trwania stanów off wynosił 6,6 godz. a średni czas trwania stanów on z uciążliwymi dyskinezami trwał 1,1 godz., można przyjąć, że populacja w badaniu jest zbliżona do populacji zdefiniowanej na potrzeby wniosku refundacyjnego;*
 - *w odniesieniu do definicji wyczerpania możliwości zoptymalizowanej terapii BSC, które w programie lekowym zostało zdefiniowane jako nieskuteczna terapia dwoma doustnymi preparatami o odmiennym mechanizmie działania, podczas gdy w badaniu pacjenci byli leczeni wcześniej doustnymi preparatami lewodopy-karbidopy i inhibitorami enzymu COMT lub MAO-B. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż inhibitory COMT nie są opcją finansowaną w Polsce przez płatnika publicznego, stąd populacja refundacyjna będzie nieznacznie różna od populacji badanej. Opisane różnice nie wpływają jednak na wnioskowanie, gdyż zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej skuteczność poszczególnych elementów BSC nie jest uszeregowana, dowolne jest także łączenie preparatów, tak aby u pacjenta uzyskać jak najbardziej stabilną poprawę;*
 - *w odniesieniu do zdefiniowania stanu ciężkości depresji i nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych oraz otępienia, które w programie lekowym, w przypadku ciężkich zaburzeń zostały wskazane jako kryteria uniemożliwiające włączenie leczenia. Jednakże, biorąc pod uwagę kryteria wykluczenia z badania tj. wykluczano pacjentów, u których stwierdzono klinicznie istotne zaburzenia medyczne, psychiczne lub laboratoryjne można przyjąć, iż pacjentów tych nie uwzględniono w badaniu, mimo braku szczegółowego zapisu.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu Olanow 2014 grupa BSC przyjmowała lewodopę/karbidopę w postaci doustnej o natychmiastowym uwalnianiu. Analitycy Agencji mają wątpliwości co do zgodności tej terapii z definicją BSC podaną przez wnioskodawcę. Na rynku polskim dostępne są m.in. preparaty lewodopy/karbidopy o zmodyfikowanym uwalnianiu, których skuteczność i bezpieczeństwo nie jest tożsame z preparatami o natychmiastowym uwalnianiu, a które są wskazywane przez ekspertów klinicznych jako jedna z opcji terapeutycznych stosowanych w zaawansowanej ChP. Chorzy cierpiący na ciężkie fluktuacje związane z efektem końca dawki, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, najprawdopodobniej będą przyjmować lewodopę/karbidopę właśnie w takiej postaci.
- W badaniu Olanow 2014 wlew dojelitowy był prowadzony jedynie w dzień. ChPL leku Duodopa przewiduje możliwość prowadzenia wlewu również w nocy, jeśli jest to uzasadnione warunkami medycznymi. Takie postępowanie może wpływać na jakość życia pacjenta.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wnioskodawca przedstawił dwie analizy kliniczne: główną, opartą na badaniu RCT w schemacie grup równoległych i jego fazie przedłużonej (Olanow 2014 i Slevin 2015) oraz uzupełniającą, w której na prośbę Agencji zaprezentował wyniki badań RCT typu cross-over, które poza kryterium dotyczącym dostępności wyników sprzed skrzyżowania, spełniały kryteria włączenia do przeglądu i stanowiły podstawę wnioskowania podczas oceny systemu Duodopa w 2012 r.

Badanie Olanow 2014

Ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzono za pomocą 2 kwestionariuszy: PDQ-39 oraz EQ-5D. W badaniu analizowano zmianę oceny jakości życia, mierzonej za pomocą tych narzędzi po okresie 12 tyg. stosowania interwencji względem rozpoczęcia badania. Ponadto oceniano inne istotne klinicznie punkty końcowe, tj. zmiana czasu spędzonego w stanie off oraz zmiana czasu spędzonego w stanie on bez towarzyszących dyskinez, z uciążliwymi dyskinezami i z nieuciążliwymi dyskinezami. Przeprowadzono również ocenę funkcji motorycznych, poznawczych i codziennej aktywności przy użyciu skali UPDRS.

W badaniu Olanow 2014 dokonano również oceny stanu klinicznego i poprawy w skali ogólnego wrażenia klinicznego w opinii badacza. Ocenę wyjściowego stanu pacjenta przeprowadzono na początku badania w skali CGI-S, natomiast w 12 tyg. ocenę wykonano w skali CGI-I, służącej do oceny poprawy. Należy zwrócić uwagę, że w AKL wnioskodawcy podano jedynie wyniki dla skali CGI-I i błędnie przedstawiono je jako zmianę względem początku badania (Tabela 26, rozdział 7.2.5 AKL). Dodatkowo analitycy zauważyli rozbieżności pomiędzy danymi dotyczącymi wyników dla tych punktów końcowych z bazy ClinicalTrials.gov oraz publikacji Olanow 2014, dlatego zrezygnowali z prezentacji tych wyników.

Tabela 17. Charakterystyka pacjentów w momencie rozpoczęcia badania Olanow 2014

Cecha	Średnia (SD)		MD* (95% CI)	Wartość p*
	Duodopa N = 36	BSC N = 33		
Czas spędzony w stanie off [godz./dzień]	6,3 (1,7)	7,0 (2,1)	-0,7 (-1,6; 0,2)	0,127
Czas spędzony w stanie on bez dyskinez [godz./dzień]	6,3 (2,7)	5,6 (3,2)	0,7 (-0,69; 2,09)	0,325
Czas spędzony w stanie on z nieuciążliwymi dyskinezami [godz./dzień]	2,4 (1,8)	2,2 (2,2)	0,2 (-0,75; 1,15)	0,678
Czas spędzony w stanie on bez uciążliwych dyskinez [godz./dzień]	8,7 (2,0)	7,8 (2,5)	0,9 (-0,16; 1,96)	0,097
Czas spędzony w stanie on z uciążliwymi dyskinezami [godz./dzień]	1,0 (1,6)	1,2 (1,7)	-0,2 (-0,98; 0,58)	0,615
PDQ-39	35,1 (18,0)	38,6 (17,9)	-3,5 (-11,98; 4,98)	0,419
UPDRS – ocena ogólna	31,5 (15,6)	35,8 (18,9)	-4,3 (-12,45; 3,85)	0,301

*Obliczenia analityków Agencji

Z uwagi na niedokładny opis populacji, w której oceniano poszczególne punkty końcowe, zawarty w głównej publikacji do badania (Olanow 2014), z której pochodzi większość wyników przedstawionych przez wnioskodawcę, analitycy Agencji postanowili przedstawić dane z bazy ClinicalTrials.gov. Dodano również wynik ogólnej oceny wg skali UPDRS, stanowiący podsumowanie wyników kategorii I – III. Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności systemu Duodopa względem stosowania lewodopy w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu. Czcionką **bold** zaznaczono wyniki dla tych punktów końcowych, dla których uzyskano istotną statystycznie różnicę.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności systemu Duodopa względem BSC

Publikacja	Punkt końcowy	Zmiana względem oceny na początku badania LSM (SE)		MD (95% CI)	wartość p
		Duodopa N = 36	BSC N = 33		
Jakość życia wg PDQ-39					
NCT00357994	Ocena ogólna	-10,9 (3,3)	-3,9 (3,2)	-7,0 (-12,6; -1,4)	0,016
	Sprawność ruchowa	-17,3 (5,0)	-6,8 (4,9)	-10,4 (-19,1; -1,8)	0,018
	Aktywności dnia codziennego	-12,9 (5,3)	-1,3 (5,2)	-11,6 (-20,6; -2,5)	0,013
	Stan emocjonalny*	-7,1 (4,0)	-4,9 (4,0)	-2,2 (-9,0; 4,6)	0,525
	Poczucie napiętnowania	-8,9 (4,4)	-4,5 (4,4)	-4,5 (-12,0; 3,1)	0,242
	Wsparcie ze strony otoczenia**	-3,9 (3,5)	-0,1 (3,6)	-3,8 (-9,9; 2,4)	0,224
	Funkcjonowanie poznawcze	-7,3 (4,0)	-3,2 (3,9)	-4,0 (-10,8; 2,8)	0,241
	Komunikowanie się	-9,5 (4,1)	4,4 (4,1)	-13,8 (-20,8; -6,8)	0,000
Dyskomfort somatyczny	-13,5 (6,1)	-10,2 (6,0)	-3,3 (-13,6; 6,9)	0,521	
Jakość życia wg EQ-5D					
NCT00357994	Ocena ogólna**	0,05 (0,04)	-0,02 (0,04)	0,07 (-0,01; 0,15)	0,067
	Ocena w skali VAS**	5,2 (4,3)	-6,3 (4,3)	11,4 (4,0; 18,9)	0,003
Fluktuacje ruchowe typu on-off i dyskinezy					
NCT00357994	Czas spędzony w stanie off [godz./dzień]****	-4,04 (0,65)	-2,14 (0,66)	-1,91 (-3,05; -0,76)	0,002
Olanow 2014	Czas spędzony w stanie on bez dyskinez [godz./dzień]	3,37 (1,04)	1,09 (1,05)	2,28 (0,47; 4,09)	0,014
	Czas spędzony w stanie on z nieuciążliwymi dyskinezami [godz./dzień]	0,81 (0,86)	1,54 (0,86)	-0,73 (-2,22; 0,76)	0,329
NCT00357994	Czas spędzony w stanie on bez uciążliwych dyskinez [godz./dzień]****	4,11 (0,75)	2,24 (0,76)	1,86 (0,56; 3,17)	0,006
	Czas spędzony w stanie on z uciążliwymi dyskinezami [godz./dzień]****	-0,11 (0,52)	-0,03 (0,52)	-0,08 (-0,98; 0,82)	0,857
	UPDRS IV	-1,1 (0,7)	0,1 (0,7)	-1,2 (-2,4; -0,1)	0,036
	UPDRS IV – pyt. 32, 33, 34	0,4 (0,5)	0,8 (0,5)	-0,4 (-1,1; 0,4)	0,358
Funkcje motoryczne w stanie on					
NCT00357994	UPDRS III	-1,5 (2,4)	-2,9 (2,4)	1,4 (-2,8; 5,6)	0,502
Aktywność życia codziennego w stanie on					
NCT00357994	UPDRS II	-1,8 (1,3)	1,3 (1,3)	-3,0 (-5,3; -0,8)	0,009
Ocena funkcji neuropsychicznych i nastroju					
NCT00357994	UPDRS I	-0,2 (0,4)	-0,5 (0,4)	0,3 (-0,4; 0,9)	0,374
Sumaryczna ocena wg skali UPDRS					
NCT00357994	UPDRS I – III	-3,6 (3,4)	-2,1 (3,4)	-1,5 (-7,4; 4,4)	0,609

EQ-5D – kwestionariusz oceny jakości życia, LSM – średnia najmniejszych kwadratów, PDQ-39 – kwestionariusz oceny jakości życia u chorych na ChP, SE – błąd standardowy

*Duodopa N = 35, BSC N = 32

**Duodopa N = 36, BSC N = 32

***Duodopa: N = 23, BSC: N = 23

****Duodopa N = 35, BSC N = 31

Istotnie statystycznie różnice świadczące na korzyść systemu Duodopa otrzymano w zakresie następujących punktów końcowych:

- w ramach oceny jakości życia w skali PDQ-39: ogólna ocena, sprawność ruchowa, aktywności dnia codziennego oraz komunikowanie się,
- jakość życia w skali EQ-5D VAS,
- w obrębie punktów związanych z oceną fluktuacji ruchowych typu on-off i dyskinez: czas spędzony w stanie off, czas spędzony w stanie on bez dyskinez, czas spędzony w stanie on bez uciążliwych dyskinez,
- aktywność życia codziennego w wstanie on w skali UPDRS II.

W przypadku sumarycznej oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz długości czasu spędzanego w stanie on z uciążliwymi dyskinezami i z nieciążliwymi dyskinezami, otrzymane różnice wskazują również na przewagę systemu Duodopa nad stosowaniem lewodopy/karbidopy w postaci doustnej o natychmiastowym uwalnianiu, jednak nie osiągnięto istotności statystycznej.

Zastosowanie systemu Duodopa wiązało się ze słabszą poprawą funkcji motorycznych w stanie on oraz funkcji neuropoznawczych i nastroju ocenianych wg UPDRS w porównaniu z BSC. Natomiast w grupie stosującej Duodopę, sumaryczna ocena tych funkcji, połączona z oceną aktywności życia codziennego przy użyciu tej skali, wykazała większą poprawę niż w grupie BSC. Wyniki nie były istotne statystycznie.

Analitycy Agencji zwrócili uwagę na rozbieżności w grupie przyjmującej Duodopę w ocenie dyskinez pomiędzy różnicami w średnim (LSM) czasie trwania w ciągu dnia stanów on bez dyskinez, bez uciążliwych dyskinez oraz z uciążliwymi dyskinezami, które wskazują na kliniczną poprawę, a średnim wynikiem (LSM) odpowiedzi na pytania 32, 33 i 34 skali UPDRS IV, które sugerują pogorszenie stanu pacjentów.

Ponadto w badaniu oceniano obciążenie opiekuna w skali Zarita. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między stosowanymi interwencjami w zakresie tego punktu końcowego.

Badanie Olanow 2014 – extension – skuteczność praktyczna – Slevin 2015

W przedłużonej fazie badania wszyscy pacjenci otrzymywali Duodopę w systemie open-label i byli obserwowani przez 52 tygodnie. Wnioskodawca w ślad za autorem publikacji Slevin 2015 przedstawił oddzielnie wyniki dla grupy przyjmującej Duodopę w fazie zaślepionej badania – Duodopa i dla grupy przyjmującej w tym okresie lewodopę/karbidopę o natychmiastowym uwalnianiu – Duodopa-naive (rozdział 7.4.1. AKL). Ze względu na fakt, że w bazie ClinicalTrials.gov dostępne są łączne wyniki dla wszystkich pacjentów, analitycy Agencji zdecydowali również o ich przedstawieniu. W poniższej tabeli zaprezentowano dane dotyczące najważniejszych punktów końcowych.

Tabela 19. Skuteczność praktyczna systemu Duodopa

Punkt końcowy	Grupa	N	Średnia zmiana względem początku badania (SD)	95% CI	Wartość p
Jakość życia					
PDQ-39 - ocena ogólna	Ogółem	58	-0,7 (13,2)	bd	0,670
	Duodopa	32	1,5 (12,7)	(-3,1; 6,1)	0,505
	Duodopa-naive	26	-3,5 (13,4)	(-8,9; 1,9)	0,191
EQ-5D - ocena ogólna	Ogółem	59	-0,008 (0,193)	bd	0,759
	Duodopa	33	-0,009 (0,173)	(-0,071; 0,052)	0,755
	Duodopa-naive	26	-0,006 (0,220)	(-0,094; 0,083)	0,898
EQ-5D VAS	Ogółem	59	1,5 (15,4)	bd	0,459
	Duodopa	33	-0,9 (15,1)	(-6,2; 4,5)	0,740
	Duodopa-naive	26	4,5 (15,5)	(-1,8; 10,8)	0,152

Punkt końcowy	Grupa	N	Średnia zmiana względem początku badania (SD)	95% CI	Wartość p
Fluktuacje ruchowe typu on-off i dyskinezy					
Czas spędzony w stanie off [godz./dzień]	Ogółem	59	-1,30 (2,86)	bd	< 0,001
	Duodopa	32	-0,42 (2,67)	(-1,39; 0,54)	0,377
	Duodopa-naive	27	-2,34 (2,78)	(-3,44; -1,24)	< 0,001
Czas spędzony w stanie on z uciążliwymi dyskinezami [godz./dzień]	Ogółem	59	-0,24 (2,19)	bd	0,394
	Duodopa	32	-0,58 (2,18)	bd	bd
	Duodopa-naive	27	0,15 (2,17)	bd	bd
Czas spędzony w stanie on bez uciążliwych dyskinez [godz./dzień]	Ogółem	59	1,54 (3,17)	bd	< 0,001
	Duodopa	32	1,00 (2,58)	(0,07; 1,93)	0,036
	Duodopa-naive	27	2,19 (3,70)	(0,72; 3,65)	0,005
Ocena nasilenia objawów w skali UPDRS					
UPDRS - ocena ogólna	Ogółem	58	0,9 (12,0)	bd	0,583
	Duodopa	33	2,3 (9,0)	bd	bd
	Duodopa-naive	25	-1,0 (15,0)	bd	bd
Ocena poprawy w skali CGI-I					
CGI-I*	Ogółem	62	2,2 (1,4)	bd	bd**
	Duodopa	33	2,1 (1,2)	bd	bd**
	Duodopa-naive	29	2,3 (1,6)	bd	bd**

*Wyniki dla tego punktu końcowego nie stanowią różnicy między wartością początkową a końcową. Są to wyniki oceny dokonanej na koniec badania.

**Wartość p podana jedynie w bazie ClinicalTrials.gov i odnosi się zarówno do oceny CGI-I, jak i CGI-S dla populacji ogółem. Nieznane są wartości dla podgrup.

Analizując powyższe dane należy mieć na uwadze, że jako dane, względem których obliczano różnicę dla poszczególnych punktów końcowych zostały wykorzystane wyniki pacjentów z ostatniej obserwacji w zaślepionej fazie badania.

Istotnie statystycznie wyniki, wskazujące na skuteczność systemu Duodopa w poprawie stanu klinicznego pacjentów z zaawansowaną postacią ChP otrzymano dla następujących punktów końcowych:

- czas spędzony w stanie off w przypadku wszystkich pacjentów i grupy Duodopa-naive,
- czasu spędzonego w stanie on bez uciążliwych dyskinez we wszystkich grupach.

Istotność kliniczna poprawy w zakresie wskaźnika CGI-I jest dyskusyjna, ponieważ wyniki testu statystycznego zostały przedstawione w sposób niejasny.

Ponadto, istotny klinicznie wynik uzyskano dla zmniejszenia częstości występowania komplikacji późnego okresu choroby wg UPDRS IV.

Wyniki analizy uzupełniającej

W analizie uzupełniającej wnioskodawca uwzględnił 2 dodatkowe badania RCT w układzie grup krzyżowych: Nyholm 2003 i Nyholm 2005 oraz wyniki z kontynuacji badania Nyholm 2005 – Isacson 2008. Wyniki tych badań zostały omówione przez analityków Agencji w analizie weryfikacyjnej dotyczącej leku Duodopa w 2012 r. (AOTM-OT-4351-5/2012). Oprócz wymienionych badań uwzględniono także 4 dodatkowe badania jednoramienne poza Isacson 2008 (Antonini 2008, Honig 2009, Devos 2009 oraz Karlsborg 2010), które oceniały skuteczność systemu Duodopa. W ramach przeprowadzonej analizy, wykazano istotną statystycznie przewagę wnioskowanej technologii nad BSC w zakresie poprawy jakości życia w skali PDQ-39 i PDQ-8, wzrost

częstości występowania stanu on, zmniejszenia częstości umiarkowanych i ciężkich stanów off oraz redukcji ich czasu trwania, poprawy wyników oceny stanu pacjenta w ramach następujących składowych skali UPDRS: I, II, III, IV, poprawy funkcjonowania niemotorycznego w skali NMSS. Jedynie w przypadku dwóch punktów końcowych – częstości występowania stanu funkcjonalnego on oraz oceny komplikacji późnego okresu choroby wg UPDRS IV – istotna statystycznie poprawa została potwierdzona w 2 badaniach RCT.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Olanow 2014

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa, niezwiązane bezpośrednio z PEG.

Tabela 20. Kluczowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa systemu Duodopa pochodzące z badania Olanow 2014

Punkt końcowy	n (%)		RR	Wartość p*	RD	Wartość p*
	Duodopa N = 37	BSC N = 34				
Zgony	0 (0%)	0 (0%)	nd	Nd	nd	nd
Poważne zdarzenia niepożądane	5 (14%)	7 (21%)	0,66 (0,23; 1,87)	0,431	-0,07 (-0,25; 0,1)	0,428
Zdarzenia niepożądane ogółem	35 (95%)	34 (100%)	0,95 (0,88; 1,02)**	0,157	-0,05 (-0,13; 0,02)**	0,146
Zdarzenia prowadzące do przerwania terapii	1 (3%)	2 (6%)	0,46 (0,04; 4,84)	0,517	-0,03 (-0,13; 0,06)	0,511
Ból brzucha	19 (51%)	11 (32%)	1,59 (0,89; 2,83)	0,117	0,19 (-0,04; 0,42)	0,098
Ból związany z procedurą	11 (30%)	12 (35%)	0,84 (0,43; 1,65)	0,617	-0,06 (-0,27; 0,16)	0,617
Nudności	11 (30%)	7 (21%)	1,44 (0,63; 3,3)	0,383	0,09 (-0,11; 0,29)	0,371
Zaparcia	8 (22%)	7 (21%)	1,05 (0,43; 2,59)	0,915	0,01 (-0,18; 0,20)	0,915
Niedociśnienie ortostatyczne	5 (14%)	8 (24%)	0,57 (0,21; 1,59)	0,285	-0,10 (-0,28; 0,08)	0,276
Zakażenie rany	4 (11%)	8 (24%)	0,46 (0,15; 1,39)	0,168	-0,13 (-0,3; 0,05)	0,152
Rumień w miejscu nacięcia	7 (19%)	4 (12%)	1,61 (0,52; 5,01)	0,413	0,07 (-0,09; 0,24)	0,399
Dyskinezy	5 (14%)	4 (12%)	1,15 (0,4; 3,93)	0,825	0,02 (-0,14; 0,17)	0,824
Upadki	4 (11%)	4 (12%)	0,92 (0,25; 3,39)	0,899	-0,01 (-0,16; 0,14)	0,899
Bezsennaść	4 (11%)	4 (12%)	0,92 (0,25; 3,39)	0,899	-0,01 (-0,16; 0,14)	0,899
Wydzielina po zabiegu	4 (11%)	3 (9%)	1,23 (0,3; 5,08)	0,780	0,02 (-0,12; 0,16)	0,778
Depresja	4 (11%)	1 (3%)	3,68 (0,43; 31,28)	0,233	0,08 (-0,04; 0,19)	0,180
Odma otrzewnowa	4 (11%)	1 (3%)	3,68 (0,43; 31,28)	0,233	0,08 (-0,04; 0,19)	0,180

*Wartości p zostały obliczone przez analityków Agencji

**Wynik skorygowany przez analityków Agencji

W ramach analizy weryfikacyjnej, analitycy Agencji zdecydowali o wyszczególnieniu zdarzeń niepożądanych związanych z założeniem i użytkowaniem PEG oraz pompy. Przedstawiono je dla populacji ogólnej, ponieważ w celu utrzymania zaślepienia, u wszystkich pacjentów założono pompę i podawano, w zależności od randomizacji – preparat Duodopa lub placebo. Prezentacja danych dla poszczególnych grup została przedstawiona w AKL wnioskodawcy (Tabela 28, rozdział 7.3.).

Tabela 21. Zdarzenie niepożądane związane z systemem podającym lek Duodopa

Rodzaj zdarzenia	Liczba zdarzeń n/N (%)
Ogółem	63/71 (89%)
Zdarzenia związane z wstawieniem urządzenia*	36/71 (50,7%)
Zdarzenia związane z drenem dojelitowym	26/71 (37%)

Rodzaj zdarzenia	Liczba zdarzeń n/N (%)
Zdarzenia związane z PEG	23/71 (32%)
Zdarzenia związane z funkcjonowaniem pompy	13/71 (18%)
Zdarzenia związane ze stomią	30/71 (42%)

*Na podstawie publikacji SRR R&D/11/995

Podczas trwania badania nie doszło do żadnego zgonu. 2 pacjentów (3%) wycofało się z uczestnictwa w badaniu ze względu na wystąpienie komplikacji po operacji. U 63 (89%) wystąpiły zdarzenia związane z urządzeniem.

Należy zaznaczyć, że w przypadku pacjentów stosujących system Duodopa częściej występowały dyskinezy. Ponadto częściej raportowano wydzielinę po zabiegu, depresję (prawie czterokrotnie częściej niż w grupie BSC), ból brzucha, nudności, rumień w miejscu nacięcia, zaparcia, odmę otrzewnową (również prawie czterokrotnie częściej). Natomiast rzadziej występowały zdarzenia niepożądane ogółem, jak i poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia prowadzące do przerwania terapii, zakażenia rany, upadki, ból związany z procedurą, bezsenność i niedociśnienie ortostatyczne. W żadnym z porównań, nie uzyskano istotności statystycznej.

Wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych znajdują się w rozdziale 7.3. AKL wnioskodawcy.

Badanie Olanow 2014 – extension: Slevin 2015

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze dane dotyczące bezpieczeństwa systemu Duodopa zebrane w trakcie kontynuacji badania Olanow 2014. W tym przypadku wnioskodawca nie podawał wartości RR i RD dla porównania między grupami. Analitycy Agencji postanowili przedstawić jedynie sumaryczne liczby zdarzeń dla obu grup, ponieważ w tej fazie wszyscy pacjenci przyjmowali lewodopę/karbidopę w ramach systemu Duodopa. Należy zaznaczyć, że jak podają autorzy publikacji Slevin 2015, raportowano zdarzenia związane ze stosowaną technologią, które zostały zdefiniowane jako te, które wystąpiły pierwszego lub w kolejnych dniach rozpoczęcia stosowania systemu Duodopa oraz które wystąpiły nie później niż 30 dni po usunięciu systemu. Jednak zgodnie z informacjami z bazy ClinicalTrials.gov, liczba poważnych zdarzeń niepożądanych odnosi się do wszystkich zdarzeń, bez względu na spełnienie powyższej definicji.

Tabela 22. Najważniejsze dane dotyczące bezpieczeństwa systemu Duodopa pochodzące z badania Olanow 2014 – extension

Rodzaj zdarzenia	Liczba zdarzeń n/N (%)
Zgony	0/62 (0%)
Liczba pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane	59/62 (95%)
Liczba pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej 1 poważne zdarzenie niepożądane	14/62 (23%)
Zdarzenie prowadzące do zaprzestania terapii	3/62 (5%)
Zdarzenia związane z założeniem urządzenia*	3/62 (5%)
Rumień w miejscu nacięcia	18/62 (29%)
Upadek	13/62 (21%)
Zakażenie rany	11/62 (18%)
Zaparcia	9/62 (15%)
Bezsenność	9/62 (15%)
Nawrót objawów ChP	8/62 (13%)
Dyskinezy	7/62 (11%)
Zamrożenie chodu	7/62 (11%)

*Zweryfikowane przez analityków Agencji. W AKL określone jako poważne zdarzenia niepożądane u ≥ 2 pacjentów z obu grup.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z 52-tygodniowego okresu obserwacji są spójne z wynikami z RCT. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: rumień w miejscu nacięcia, upadki, zakażenia rany

pooperacyjnej, zparcia oraz bezsenność. Raportowano również dyskinezy oraz stany tzw. zamrożenia chodu (ang. *freezing phenomenon*).

Wyniki analizy uzupełniającej

Tylko w jednym z dodatkowo uwzględnionych przez wnioskodawcę badań dokonano szczegółowej oceny bezpieczeństwa. Jej wyniki oraz wyniki z badań obserwacyjnych, nieanalizowanych w AKL zostały omówione w analizie weryfikacyjnej Agencji z 2012 r. (AOTM-OT-4351-5/2012). W przypadku badania RCT dane dotyczące najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych różnią się od tych przedstawionych wyżej. Oprócz senności i depresji, pacjenci zgłaszali dyskinezy/hiperkinezy, bóle głowy oraz niepokój. Natomiast w badaniach obserwacyjnych zebrane dane dotyczą głównie systemu dojelitowego podawania leku oraz PEG. Do najczęstszych zdarzeń należały: ból, pojawienie się wydzielin, infekcje, hipergranulacja tkanki, zapalenia/zakażenia, zapalenie otrzewnej, przemieszczenie drenu, niedrożność drenu, rozłączenie drenu i wyciek lub konieczność wymiany PEG.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa systemu Duodopa, spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

W Rozdziale 9 AKL wnioskodawca przedstawił wyniki odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lewodopy/karbidopy we wlewie dojelitowym w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Żaden z włączonych do opracowania przeglądów nie stanowił wyłącznie przeglądu badań RCT, do analizy włączano również badania obserwacyjne i serie przypadków. W przeglądach tych uwzględniano również badania porównujące system lewodopa/karbidopa w postaci żelu dojelitowego z technologiami innymi niż BSC określone przez wnioskodawcę. Wśród opisanych przez wnioskodawcę opracowań znalazł się raport HTA L'Espérance 2014, w którym skuteczność i bezpieczeństwo systemu Duodopa oceniano w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli silnych fluktuacji motorycznych i dyskinez/hiperkinez za pomocą terapii skojarzonej lekami przeciwparkinsonowskimi lub u których nie można wykonać DBS. Populacja ta odbiega od wskazanej we wniosku refundacyjnym, ze względu na kryterium przeciwwskazań do DBS. Kryteria włączenia do przeglądu dostępnych dowodów naukowych były jednak zgodne z kryteriami przeglądu wnioskodawcy poza typem publikacji, ponieważ do przeglądu w opracowaniu L'Espérance 2014 włączono również rekomendacje, serie przypadków i opinie ekspertów. Do analizy włączono 1 badanie RCT – Olanow 2014.

Główne wnioski z opracowań wtórnych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa systemu Duodopa zostały przedstawione w Tabeli 32 w AKL wnioskodawcy. W żadnym z włączonych przeglądów nie znaleziono badań RCT porównujących skuteczność i bezpieczeństwo systemu Duodopa i podskórnego wlewu apomorfiny. Najnowsze opracowanie pochodzi z 2016 r. Wg analizowanego w nim badania obserwacyjnego, lewodopa/karbidopa podawana we wlewie dojelitowym wykazuje korzystniejsze działanie na takie niemotoryczne objawy choroby jak te związane ze snem/zmęczeniem, objawy żołądkowo-jelitowe, związane z układem moczowym i funkcjonowaniem seksualnym, natomiast apomorfina lepiej wpływa na symptomy dotyczące nastroju i apatii.

W odpowiedzi na prośbę uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca odniósł się w podsumowaniu AKL do wyników badania obserwacyjnego Fernandez 2014, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo systemu Duodopa w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią ChP. u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe (354 pacjentów, 52 tyg. obserwacji). Wyniki tego badania zasyliły model ekonomiczny analizy wnioskodawcy. Wg wnioskodawcy, populacja włączona do badania lepiej koreluje z populacją docelową niż pacjenci z badania Olanow 2014. Istotnie statystycznie różnice względem parametrów wyjściowych wskazujące na korzystny profil skuteczności wnioskowanej technologii uzyskano dla następujących punktów końcowych: czas spędzony w stanie off, czas spędzony w stanie on bez uciążliwych dyskinez, ocena funkcji motorycznych i aktywności życia codziennego w skali UPDRS, ocena poprawy stanu pacjenta w skali CGI-I, jakość życia w skali PDQ-39,

EQ-5D, EQ-5D VAS. Istotna statystycznie różnica świadcząca na niekorzyść ocenianej interwencji dotyczy wyników odpowiedzi na pytania 32, 33, 34 w skali UPDRS, oceniających nasilenie dyskinez. Należy zwrócić uwagę, że podczas okresu obserwacji odnotowano 7 zgonów, z czego przyczyną 2 było samobójstwo, 3 – wyniszczenie i udar mózgu, powikłania. Przyczyny 2 zgonów nie są znane. Najczęściej wskazywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból brzucha, ból i komplikacje związane z procedurą, nudności, nadmiar tkanki ziarninowej.

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

ChPL Duodopa

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione w ChPL to m.in.:

- Wszystkich pacjentów leczonych produktem Duodopa należy dokładnie monitorować pod kątem rozwoju zaburzeń psychicznych, depresji z tendencjami samobójczymi i innych poważnych zaburzeń psychicznych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z psychozami występującymi w przeszłości lub obecnie.
- Duodopa może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku podawania innych leków o takim działaniu.
- U pacjentów cierpiących na ChP wykazano zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka. Nie wykluczono, że przyczyną są stosowane leki.
- Zaleca się regularną kontrolę pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, m.in: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido i hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, a także kompulsywne lub napadowe objadanie się.
- W celu uniknięcia dyskinez wywołanych przez lewodopę może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Duodopa.
- Podczas długookresowej terapii zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu sercowo-naczyniowego oraz nerek.
- Produkt Duodopa zawiera hydrazynę – związek potencjalnie genotoksyczny i kancerogenny. Zalecana średnia dawka dobową produktu Duodopa wynosi 100 ml i zawiera 2 g lewodopy oraz 0,5 g karbidopy. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 200 ml. Nie jest znane ryzyko związane z równoważną tej dawce ekspozycją na hydrazynę.
- Przeprowadzone w przeszłości zabiegi chirurgiczne w górnej części jamy brzusznej mogą powodować trudności w wytworzeniu gastrostomii lub jejunostomii.
- Obniżona zdolność do obsługiwanego urządzenia (pompa, podłączenia cewnika) może być przyczyną powikłań. W przypadku takich pacjentów, zalecana jest pomoc opiekuna (np. pielęgniarki, pomocnika pielęgniarki lub bliskiego krewnego).
- Nagłe lub stopniowe nasilenie się spowolnienia ruchowego może wskazywać na niedrożność urządzenia.
- W czasie badań klinicznych i po wprowadzeniu preparatu na rynek odnotowano szereg niebezpiecznych powikłań tj. bezoar, czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit, nadżerkę lub wrzód w miejscu założenia cewnika, krwotok jelitowy, niedokrwienie jelita, niedrożność mechaniczną jelit, perforację jelita, wgłobienie jelita, zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, odmę otrzewnową oraz zakażenie rany pooperacyjnej, które mogą prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych w postaci operacji lub zgonu. W związku z tym, należy uświadliwić pacjentów na objawy z nimi związane.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku, wchodzącego w skład systemu Duodopa

Jako bardzo częste działania niepożądane zostały wymienione: zmniejszenie masy ciała, niepokój, depresja, bezsenność, dyskinezy, nasilenie ChP, niedociśnienie ortostatyczne, nudności, zaparcia, upadki.

Do częstych działań niepożądanych należą: niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia aminokwasów (zwiększenie stężenia kwasu metylomalonowego), zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi, zmniejszenie łaknienia, niedobór witaminy B6, niedobór witaminy B12, nienormalne sny, pobudzenie, stan splątania, omamy, impulsywne zachowania, zaburzenie psychotyczne, napady snu, zaburzenie snu, zawroty głowy, dystonia, bóle głowy, hipestezja, zjawisko on-off, parestezje, polineuropatia, senność, omdlenie, drżenie,

nieregularna częstość pracy serca, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, duszność, ból części ustnej gardła, zachłystowe zapalenie płuc, powiększenie obwodu brzucha, biegunka, suchość w jamie ustnej, zaburzenie smaku, niestrawność, utrudnione połykanie, wzdęcie z oddawaniem gazów, wymioty, kontaktowe zapalenie skóry, nadmierna potliwość, obrzęk obwodowy, świąd, wysypka, skurcze mięśni, ból szyi, nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, zmęczenie, ból, astenia.

Działania niepożądane związane z urządzeniem i zabiegiem

Bardzo częste działania niepożądane, związane z urządzeniem i zabiegiem, to: zakażenie rany pooperacyjnej, bóle brzucha, nadmierne ziarninowanie, powikłania założenia cewnika, rumień w miejscu nacięcia, wydzielina po zabiegu, ból związany z zabiegiem, odczyn w miejscu zabiegu.

Jako częste działania niepożądane wymienia się: zapalenie tkanki łącznej w miejscu nacięcia, zakażenia po zabiegu, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, bóle w górnej części jamy brzusznej, zapalenie otrzewnej, odma otrzewnowa, przemieszczenie cewnika, zamknięcie światła urządzenia, powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową, ból w miejscu nacięcia, pooperacyjne czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit, powikłania po zabiegu, uczucie dyskomfortu po zabiegu, krwotok po zabiegu.

Analicy Agencji wykonali kontrolne wyszukiwanie na stronach internetowych wskazanych w AKL wnioskodawcy: URPL, EMA, FDA, MHRA. W jego wyniku odnaleziono dwa sygnały na stronie EMA dotyczące lewodopy/karbidopy podawanych w postaci żelu dojelitowego, których nie zidentyfikował wnioskodawca: sygnał dotyczący przypadków wgłobienia jelita raportowanych do EudraVigilance oraz odpowiedź podmiotu odpowiedzialnego. W sygnale opracowanym w październiku 2015 r. powoływano się na 7 przypadków wgłobienia jelita, do których doszło podczas stosowania żelu dojelitowego lewodopy/karbidopy. Wszystkie zdarzenia zostały określone jako poważne, a w przypadku niektórych zauważono możliwy związek zdarzenia z przyjmowanym lekiem w wyniku prowokacji polegającej na odstawieniu i ponownym podaniu leku. W wyniku tych sygnałów Pharmacovigilance Risk Assessment Committee zalecił producentowi kontakt ze swoimi przedstawicielami w poszczególnych krajach UE w sprawie możliwości zamieszczenia informacji o ryzyku wystąpienia wgłobienia jelita oraz tworzenia bezoarów, które mogą powodować zator lub wgłobienie jelita w ChPL produktu i zamieszczenia wgłobienia na liście zdarzeń niepożądanych.

W bazie MAUDE na stronach FDA analitycy Agencji odnaleźli 2 dodatkowe raporty dotyczące systemu Duodopa, produkowanego przez AbbVie, opublikowane po złożeniu wniosku refundacyjnego. Obydwa raporty pochodzą z 13 grudnia 2016 r., natomiast jeden został przekazany FDA 6 stycznia, a drugi 10 stycznia 2017 r. Pierwsze zgłoszenie dotyczyło zapalenia otrzewnej, wymagającego laparotomii, które rozwinęło się na skutek poszerzenia nacięcia wokół PEG. W wyniku zdarzenia terapia została przerwana. Kolejny raport dotyczył zakażenia w miejscu stomii, które doprowadziło do przyjęcia pacjenta do szpitala i interwencji w postaci dożylnego podania antybiotyku.

3 raporty ze strony FDA przedstawione przez wnioskodawcę dotyczą podania leku Duodopa przez urządzenia wyprodukowane przez inne firmy niż AbbVie: 2 z nich związane są z podawaniem leku z wykorzystaniem akcesoriów firmy Boston Scientific i dotyczyły zgięcia rurki PEG, i związanym z tym zaprzestaniem podaży Duodopy oraz nawracających infekcji, które spowodowane były zagnieżdżeniem rurki PEG w śluzówce żołądka. Trzeci raport związany był z pompą infuzyjną firmy Smiths Medical i dotyczył problemów z działaniem pompy.

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących stosowania systemu Duodopa na stronach URPL i MHRA.

4.3. Komentarz Agencji

Zgodnie z ChPL Duodopa, system ten wpływa na objawy ChP związane z fluktuacjami motorycznymi i dyskinezami/hiperkinezami, spowodowane wahaniami stężenia lewodopy podawanej doustnie. Lewodopa łagodzi tzw. osiowe objawy ChP, czyli sztywność i wzmożone napięcie mięśniowe, a także częściowo drżenie. Nie leczy wszystkich objawów i nie powstrzymuje rozwoju choroby.

Główna analiza kliniczna przedłożona przez wnioskodawcę opiera się na badaniu RCT (Olanow 2014), oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo systemu Duodopa względem lewodopy/karbidopy w postaci doustnej o natychmiastowym uwalnianiu. Zastosowana w badaniu interwencja kontrolna nie jest w pełni zgodna z komparatorem określonym przez wnioskodawcę w APD, definiowanym jako zoptymalizowana skojarzona

terapia lekami przeciwparkinsonowskimi o różnych mechanizmach działania, prowadzona mimo utraty skuteczności. Pacjenci w badaniu Olanow 2014 mogli przyjmować inne leki przeciwparkinsonowskie, ale nie mogli otrzymywać apomorfiny, a podstawą leczenia grupy BSC była lewodopa/karbidopa w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję jako opcję terapeutyczną stosowaną u pacjentów z zaawansowaną ChP wymieniali m.in. postaci lewodopy/karbidopy o zmodyfikowanym uwalnianiu. W ChPL produktów tego typu jako wskazanie do stosowania podane są zaburzenia motoryczne i zespoły przełączenia, charakterystyczne dla tego etapu choroby.

W analizie uzupełniającej AKL uwzględniono również 2 badania RCT typu cross-over, które stanowiły podstawę wniosku podczas oceny systemu Duodopa w 2012 r., a które nie spełniły kryteriów włączenia do obecnego przeglądu. W badaniach tych dojelitowy ciągły wlew lewodopy/karbidopy porównywano z doustnymi tabletkami o zmodyfikowanym uwalnianiu (Nyholm 2003) oraz z indywidualnie dobraną terapią zoptymalizowaną (Nyholm 2005). Zastosowane w tych badaniach komparatory w większym stopniu pokrywają się z rzeczywistą praktyką kliniczną w Polsce. Ponadto, APD wnioskodawcy nie uwzględnia apomorfiny, jako opcji alternatywnej dla systemu Duodopa, wymienianej w wytycznych jako główna technologia alternatywna w tym stadium choroby.

Ponadto, w badaniu Olanow 2014 nie zastosowano kryteriów włączenia uwzględniających przeciwwskazania do DBS. W związku z tym oceniana populacja różni się w pewnym stopniu od populacji docelowej, m.in. pod względem wieku.

Badanie Olanow 2014 charakteryzuje się jednak większą wiarygodnością i jakością niż badania z analizy uzupełniającej, zarówno w ocenie w skali Jadada, jak i wg Cochrane.

Wyniki głównej analizy klinicznej wnioskodawcy wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność systemu Duodopa względem doustnych tabletek lewodopy/karbidopy o natychmiastowym uwalnianiu w zakresie ogólnej oceny jakości życia wg kwestionariusza PDQ-39, a także w obrębie niektórych domen: sprawności ruchowej, aktywności dnia codziennego, komunikowania się. System Duodopa okazał się również istotnie statystycznie skuteczniejszy pod względem poprawy jakości życia ocenianej w skali EQ-5D VAS, wpływu na fluktuacje ruchowe typu on-off i dyskinezy, wyrażonego w różnicy czasu spędzanego w ciągu dnia w stanie off, w stanie on bez dyskinez oraz w stanie on bez uciążliwych dyskinez względem stanu wyjściowego, a także w przypadku aktywności życia codziennego w skali UPDRS, ocenianej w stanie on. Pacjenci z grupy Duodopa przed zastosowaniem interwencji spędzali średnio po 6,3 godz. w stanie off i stanie on bez dyskinez oraz 8,7 godz. w stanie on bez uciążliwych dyskinez. Po 12 tygodniach stosowania ocenianej interwencji pacjenci z tej grupy spędzali o 4 godz. mniej w stanie off, 3,37 godz. dłużej w stanie on bez dyskinez i 4,11 godz. więcej w stanie on bez uciążliwych dyskinez. Należy zauważyć, że różnice w zakresie wymienionych punktów końcowych względem stanu wyjściowego były istotnie statystycznie większe w grupie Duodopa, mimo że charakterystyka wyjściowa pacjentów z tej grupy wyrażona w średnich czasach spędzonych w stanie off i poszczególnych stanach on oraz wyrażona za pomocą wyników kwestionariuszy oceny jakości życia PDQ-39 i oceny stanu pacjenta UPDRS, wskazywała na lepszy stan kliniczny tych pacjentów względem grupy BSC. Różnice w charakterystyce wyjściowej między grupami nie były jednak istotne statystycznie. Wątpliwości analityków budzą rozbieżności w ocenie dyskinez w grupie przyjmującej Duodopę pomiędzy różnicami w średnim (LSM) czasie trwania w ciągu dnia stanów on bez dyskinez, bez uciążliwych dyskinez oraz z uciążliwymi dyskinezami, które wskazują na kliniczną poprawę, a średnim wynikiem (LSM) odpowiedzi na pytania 32, 33 i 34 skali UPDRS IV, które sugerują pogorszenie stanu pacjentów. Podobny wynik (istotny statystycznie) uzyskano w badaniu obserwacyjnym Fernandez 2014.

Ocena skuteczności systemu Duodopa w otwartej fazie, stanowiącej przedłużenie badania Olanow 2014, wyniki której porównywano z wynikami z ostatniej obserwacji z fazy zaślepionej, wskazuje na utrzymywanie się efektu wydłużania czasu spędzanego w stanie on bez uciążliwych dyskinez. Różnice istotne statystycznie dla tego punktu końcowego uzyskano w przypadku wszystkich analizowanych grup. W badaniu tym potwierdzono również wpływ systemu Duodopa na długość czasu spędzanego w stanie off – różnice względem rozpoczęcia otwartej fazy badania były istotne statystycznie dla wszystkich pacjentów analizowanych łącznie oraz dla grupy, która w fazie zaślepionej przyjmowała lewodopę/karbidopę o natychmiastowym uwalnianiu. Chociaż bezwzględna wartość zmiany czasu spędzanego w stanie off dla tej grupy była niższa niż w przypadku grupy

przyjmującej system Duodopa w pierwszej fazie badania, należy zwrócić uwagę, że grupy te różniły się charakterystyką wyjściową.

Wyniki analizy z 2012 r. również wskazywały na istotną statystycznie przewagę systemu Duodopa w zakresie poprawy jakości życia w skali PDQ-39 i PDQ-8, wzrostu częstości występowania stanów on, zmniejszenia częstości umiarkowanych i ciężkich stanów off oraz redukcji ich czasu trwania. Ponadto wnioskowana technologia okazała się istotnie statystycznie skuteczniejsza niż BSC w poprawie wyników oceny stanu pacjenta w ramach składowych I, II, III i IV skali UPDRS, a także w zakresie poprawy funkcjonowania niemotorycznego w skali NMSS.

Analiza skuteczności na podstawie badania Fernandez 2014 potwierdziła wpływ systemu Duodopa na poprawę jakości życia, kontroli fluktuacji on-off oraz aktywności dnia codziennego.

Zarówno w ramach głównej analizy klinicznej, jak i analizy uzupełniającej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa Duodopy i porównywanych technologii. Należy zaznaczyć, że badania te nie były projektowane w celu wykazania takich różnic, a ocena bezpieczeństwa stanowiła ich dodatkowy element. Zarówno w badaniu Olanow 2014, jak i podczas jego przedłużonej fazy, nie odnotowano żadnych zgonów. W badaniu obserwacyjnym Fernandez 2014 zmarło natomiast 7 pacjentów stosujących system Duodopa. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: ból brzucha, ból związany z procedurą, nudności i zaparcia. Ponieważ wszyscy pacjenci w zaślepionej fazie badania, niezależnie od przyjmowanej interwencji mieli założone urządzenie do podawania systemu Duodopa, zdarzenia niepożądane związane z tym urządzeniem przedstawiono bez podziału na grupy. 89% pacjentów w badaniu Olanow 2014 doświadczyło zdarzeń związanych z systemem podającym lek. Na uwagę zasługuje fakt, że wg danych z badania Olanow 2014 pacjenci przyjmujący Duodopę częściej niż pacjenci z grupy BSC doświadczali dyskinez. Natomiast rzadziej występowały zdarzenia niepożądane ogółem, jak i poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia prowadzące do przerwania terapii. Różnice nie są istotne statystycznie.

Wynik dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań obserwacyjnych włączonych do analizy z 2012 r. wskazują, że zdarzenia niepożądane najczęściej związane są z systemem dojelitowego podawania leku oraz PEG. Wg ChPL Duodopa należą do nich: zakażenie rany pooperacyjnej, bóle brzucha, nadmierne ziarninowanie, powikłania założenia cewnika, rumień w miejscu nacięcia, wydzielina po zabiegu, ból związany z zabiegiem, odczyn w miejscu zabiegu.

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

Cel

Celem analizy była ocena opłacalności zastosowania produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (ChP), u których dotychczasowe leczenie nie przynosi zadowalających rezultatów oraz występują przeciwwskazania do głębokiej stymulacji mózgu (DBS) w porównaniu z zastosowaniem zoptymalizowanej doustnej terapii standardowej.

Interwencje

- Duodopa (podawana przez przezskórną gastrostomię (PEG))
- BSC (zoptymalizowana terapia skojarzona lekami doustnymi)

Perspektywa

- NFZ
- Wspólna (NFZ + pacjent)

Dodatkowo w analizie przedstawiono wyniki uwzględniające perspektywę społeczną.

Technika analityczna

- analiza koszty-użyteczność (CUA)

Horyzont czasowy

- 20-letni

Horyzont 20-letni jest w analizie tożsamy z horyzontem dożywotnim.

Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem dostosowanego do warunków polskich modelu Markowa zaimplementowanego w skoroszycie MS Excel.

Model składa się z 5 stanów opisujących poziom zaawansowania choroby mierzonej w skali Hoehn and Yahr (H&Y) oraz 5 stadiów odzwierciedlających stopień nasilenia fluktuacji motorycznych tj. procentową część dnia spędzoną w stanie *off* (OFF). Stadium OFF0 oznacza stan bez fluktuacji ruchowych – 0%. Każdy następny stan OFF stanowi kolejny 25% przedział.

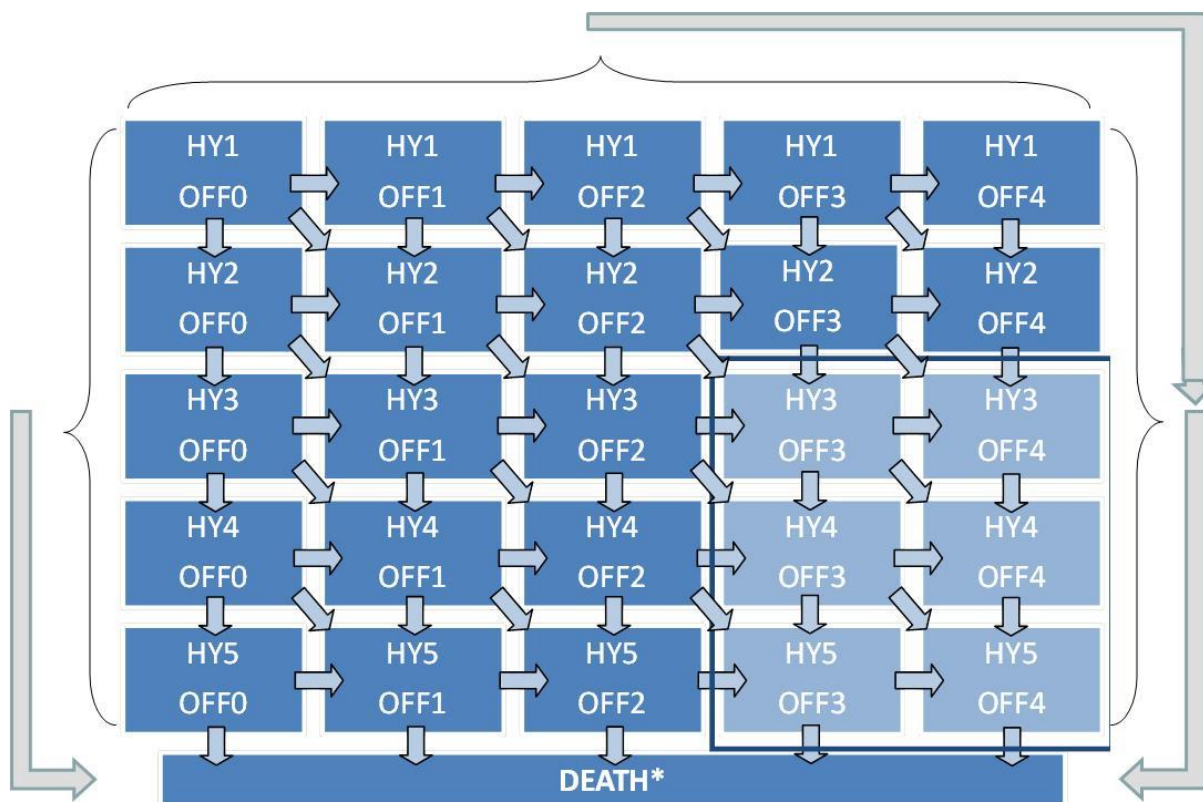
Długość cyklu w modelu wynosi 6 miesięcy. W obliczeniach wnioskodawcy uwzględniono korektę połowy cyklu.

Pierwsze dwa cykle w ramieniu produktu Duodopa wiążą się z poprawą stanu zdrowia pacjentów, natomiast u pacjentów w ramieniu BSC nie następuje poprawa stanu zdrowia.

W kolejnych cyklach pacjenci w ramieniu Duodopa pozostają w tym samym stanie zdrowia lub następuje u nich progresja choroby. W ramieniu produktu Duodopa progresja następuje wolniej niż w ramieniu BSC. W każdym cyklu pacjenci mogą przerwać terapię lekiem Duodopa i kontynuować leczenie z zastosowaniem BSC.

Zgon pacjenta może nastąpić w każdym z analizowanych cykli.

Możliwe przejścia pomiędzy stanami w modelu przedstawia schemat poniżej.



* przejście do stanu Death (zgon) możliwe jest z każdego z 25 powyższych stanów zdrowia

- wnioskodawca wskazał, iż dla uproszczenia nie przedstawiono możliwości poprawy stanu zdrowia w pierwszych 2 cyklach terapii systemem Duodopa

- jaśniejsze elementy modelu reprezentują stany zdrowia, w których znajdują się pacjenci wchodzący do modelu (ocena w skali H&Y wynosi III, a czas off wynosi minimum 50%)

- HY1-5 – stany zdrowia w skali Hoehn and Yahr

- OFF0-OFF4 – stany fluktuacji ruchowych określone jako procentowa część dnia spędzona w stanie off (kolejne numery oznaczają 25% przedziały).

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 152]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Początkowy wiek pacjenta w modelu został ustalony na 65,33 lat na podstawie danych z badania Olanow 2014, badań obserwacyjnych i rejestrów odnalezionych w ramach prowadzonego na potrzeby analizy klinicznej wyszukiwania. Ponadto dokonano oszacowania odsetka mężczyzn w populacji na 57,33%. W oszacowaniach nie uwzględniono danych pochodzących z publikacji, które zostały włączone do analizy klinicznej w ramach uzupełnień dokonanych w odpowiedzi na pismo dotyczące niespełniania wymagań minimalnych (Nyholm 2003, Nyholm 2005, Palhagen 2016 i Zulli 2016).

Skuteczność kliniczna

Efektywność leczenia i progresja choroby

W analizie ekonomicznej w ramach oceny efektywności określono rozkład pacjentów do poszczególnych stanów zdrowia za pomocą skali Hoehn & Yahr oraz do stanów zdrowia określonych na podstawie czasu trwania zaburzeń motorycznych (off). W badaniu Olanow 2014 w oparciu, o które przeprowadzono analizę kliniczną, stan zdrowia pacjentów nie był oceniany za pomocą skali H&Y, co więcej wyniki badania nie pozwoliły na ustalenie rozkładu pacjentów pod względem występowania zaburzeń motorycznych. W związku z powyższym wnioskodawca w analizie ekonomicznej wykorzystał niepublikowane dane dotyczące efektywności

klinicznej pochodzące z jednoramiennego badania S187-3-004. Dane te przedstawiają rozkład pacjentów do poszczególnych stanów zdrowia przed rozpoczęciem leczenia, po 6. miesiącach i po 12. miesiącach dla populacji ogólnej z badania i populacji pacjentów, u których czas off wynosił min. 50%, a ocena w skali H&Y min. III. W AE wnioskodawcy wykorzystano dane uzyskane dla grupy 65 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona z punktacją H&Y \geq III i czasem off dłuższym niż 50%, jako odzwierciedlającej efekty kliniczne uzyskiwane u pacjentów, włączanych do programu lekowego (szczegółowe zestawienie rozkładu pacjentów do poszczególnych grup znajduje się w rozdziale A.3.2 AE wnioskodawcy, str. 113).

[redacted]. W AE wnioskodawcy przyjęto, iż Duodopa nie wpływa na spowolnienie progresji choroby według skali H&Y po 12. miesiącach terapii, a jedynie na spowolnienie pojawiania się objawów motorycznych. Tym samym dla czasu trwania stanów off u pacjentów stosujących lek Duodopa w porównaniu z pacjentami przyjmującymi BSC przyjęto wartość współczynnika RR na poziomie 0,5. Wnioskodawca zaznaczył przy tym, iż takie samo założenie przyjęto w analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Duodopa z 2012 r. (dalej zwana Aestimo 2012) oraz w analizie ekonomicznej Lowin 2011. W modelu pacjenci, nieodnoszący korzyści z leczenia, przerywają je, a kolejne przejścia między stanami zdrowia przyjmują prawdopodobieństwo przejść z ramienia BSC.

Badanie S187-3-004 jest badaniem jednoramiennym, stąd brak jest danych dotyczących skuteczności BSC. W związku z tym w AE wnioskodawcy przyjęto, iż w momencie wejścia do modelu pacjentów z grupy BSC charakteryzuje taki sam rozkład jak pacjentów z grupy przyjmującej lek Duodopa. Prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami zdrowia określonymi w skali H&Y w wariacie podstawowym przyjęto takie samo dla obu grup na podstawie publikacji Johnson 2013. Prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami off dla populacji stosującej BSC przyjęto na podstawie badania Palmer 2000 (dla populacji stosującej system Duodopa jest ono o połowę mniejsze). Szczegóły przedstawiono w Tabeli 24. Wartości parametrów przyjęte w wariacie podstawowym modelu ekonomicznym.

Zdarzenia niepożądane

Częstość zdarzeń niepożądanych w analizie wnioskodawcy przyjęto na podstawie niepublikowanych danych z badania S187-3-004 oraz jego przedłużonej fazy S187-3-005. [redacted]

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wykorzystane w wariacie podstawowym w AE wnioskodawcy

Zdarzenie	Cykle w modelu			Źródło
	1	2	3+	
Wymiana/repozycja urzędnika z hospitalizacją	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wymiana/repozycja urzędnika bez hospitalizacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W AE wnioskodawcy nie uwzględniono zdarzeń i działań niepożądanych związanych z terapią BSC. Wnioskodawca wskazał natomiast, iż koszty z nimi związane najprawdopodobniej uwzględnione są w kosztach wynikających ze stanu zdrowia, w którym znajduje się pacjent i związanych z nim hospitalizacji, rehabilitacji

Przerwanie terapii

Pacjenci w modelu mogą przerwać leczenie z następujących przyczyn: brak efektywności leczenia, zdarzenia niepożądane, brak chęci pacjenta do kontynuacji leczenia. Przyjęte w AE w wariacie podstawowym prawdopodobieństwa przerwania leczenia w ramieniu terapii produktem Duodopa w pierwszym cyklu przyjęto na podstawie badania GLORIA (Antonini 2014) na poziomie 12,79%, natomiast prawdopodobieństwo w kolejnych cyklach obliczono na podstawie badania Nyholm 2012 i wynosi ono 1,66%.

Śmiertelność

W wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy śmiertelność określono na podstawie polskich tablic trwania życia publikowanych przez GUS oraz publikacji Johnson 2013.

Prawdopodobieństwo zgonu wzrasta wraz z progresją choroby.

Tabela 24. Wartości parametrów przyjęte w wariantcie podstawowym modelu ekonomicznym wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Naturalna progresja choroby – prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami zdrowia		
HY1 -> HY2	0,120	Johnson 2013
HY2 -> HY3	0,064	
HY3 -> HY4	0,092	
HY4 -> HY5	0,146	
OFF0 -> OFFI	0,379	Palmer 2000
OFFI -> OFFII	0,126	
OFFII -> OFFIII	0,077	
OFFIII -> OFFIV	0,047	
RR dla śmiertelności związanej z ChP		
HY1	1,18	Dane GUS oraz publikacja Johnson 2013
HY2	1,18	
HY3	1,18	
HY4	2,37	
HY5	3,34	

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty produktu leczniczego Duodopa, koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego, koszty hospitalizacji prowadzonej w ramach programu lekowego, koszty monitorowania leczenia w programie, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt przerwania terapii lekiem Duodopa oraz koszty terapii BSC, obejmujące koszty stosowania leków przeciwparkinsonowskich, koszty monitorowania terapii, a także koszty stanów zdrowia oraz koszty społeczne.

Zużycie leków

Wnioskodawca, zgodnie z ChPL dla produktu Duodopa, przyjął, iż kasety leku są jednorazowe i powinny zostać zużyte w ciągu jednej doby. Oszacowania liczby kaset wykorzystywanych przez pacjenta w ciągu doby dokonano w oparciu o publikację Pickut 2014 i Bohlega 2016 (obliczono średnią z badań). W analizie przyjęto tym samym, iż 1 kasetę wykorzystywana jest przez 92,7% pacjentów, natomiast 2 kasety przez 7,3% pacjentów. Dane te są zbliżone do założeń analizy ekonomicznej Lowin 2011, w której odsetek pacjentów wykorzystujących 2 kasety leku wynosił 10% oraz analizy Aestimo 2012, w której przyjęto, iż 2 kasety zużywane są przez 11% pacjentów.

Koszty leków

Cenę leku Duodopa uzyskano od podmiotu odpowiedzialnego. W wariantcie uwzględniającym proponowany RSS

Tabela 25. Cena jednostkowa preparatu Duodopa – źródło AE wnioskodawcy

Nazwa produktu leczniczego	RSS	Postać farmaceutyczna	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena brutto
Duodopa	Bez RSS	żel dojelitowy	7 kaset po 100 ml	████████ zł / opakowanie ████████ zł / kasetka	████████ zł / opakowanie ████████ zł / kasetka
	Z RSS			████████ zł / opakowanie ████████ / kasetka	████████ zł / opakowanie ████████ zł / kasetka

Koszty leków doustnych obliczono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. oraz danych DGL. Dawkowanie leków przyjęto na poziomie zdefiniowanej dobowej dawki (DDD). W celu obliczenia kosztu stosowania terapii doustnej dodanej do leku Duodopa w 6-miesięcznym cyklu koszty leków doustnych ważono ich udziałem w terapii. Częstość stosowania leków zarówno w grupie pacjentów stosujących lek Duodopa, jak i BSC przyjęto na podstawie badań Fernandez 2014, Devos 2009, Zibetti 2014 i Boungirno 2015. Zużycie leków w grupie pacjentów stosujących BSC przyjęto na podstawie danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem leku Duodopa. W scenariuszu podstawowym wnioskodawca za autorami powyższych publikacji przyjął, iż część pacjentów zarówno w ramieniu Duodopy, jak i BSC przyjmują również inhibitory COMT, które nie są refundowane w Polsce. Koszt inhibitorów COMT obliczono jako średni koszt leków przeciwparkinsonowskich refundowanych w Polsce.

Koszty kwalifikacji do terapii

Koszty całkowite kwalifikacji do programu obliczono jako sumę świadczeń realizowanych w ramach AOS: W11 Świadczenia specjalistycznego 1-go typu, W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu oraz badania rezonansu magnetycznego głowy.

Koszty hospitalizacji

Koszt hospitalizacji w modelu obejmuje hospitalizację pacjenta w fazie testowej oraz hospitalizację związaną z przezskórnym endoskopowym wytworzeniem przetoki żołądka (PEG) i optymalizacją dawki.

Przyjęto założenie, że czas trwania fazy testowej wynosi 4 dni, a jego koszty będą rozliczane w ramach świadczenia „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (kod: 5.08.06.0000001). Dodatkowo do pełnego kosztu fazy testowej w modelu naliczony jest koszt brutto produktu leczniczego Duodopa.

Przyjęto, iż faza związana z wytworzeniem PEG i optymalizacją dawki będzie trwała 14 dni (założenie zgodne z analizą Aestimo 2012 i badaniem Olanow 2014). Każdy dzień hospitalizacji będzie rozliczany w ramach świadczenia „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Dodatkowo do pełnego kosztu fazy testowej w modelu naliczony jest koszt brutto produktu leczniczego Duodopa.

Koszty monitorowania terapii

Wnioskodawca wskazał, iż koszt monitorowania pacjenta otrzymującego leczenie w ramach programu lekowego odbywa się na zasadzie rocznego ryczału. Ze względu na fakt, iż koszt ryczału nie został ustalony, w modelu koszt ten obliczono jako sumę kosztów wizyt specjalistycznych wykonywanych w ramach AOS oraz hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem rutynowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, odbywającej się 4 razy w roku.

W przypadku monitorowania terapii BSC przyjęto arbitralnie, iż pacjenci korzystają z wizyty specjalistycznej 2-go typu 4 razy w roku.

Koszty leczenia działań niepożądanych

W AE wnioskodawcy uwzględniono koszty leczenia działań niepożądanych w ramach hospitalizacji pacjenta oraz w przypadkach gdy hospitalizacja nie jest wymagana. Założono, że koszty hospitalizacji rozliczane będą w ramach JGP F04 „Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego”, natomiast koszty leczenia w ramach wizyt ambulatoryjnych – 5.08.06.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”.

Koszty związane z przerwaniem leczenia

Uwzględniony koszt przerwania leczenia w modelu stanowi koszt usunięcia urządzenia. Koszt ten obliczono na podstawie wyceny JGP F04 „Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego”.

Koszty stanów zdrowia

Wnioskodawca wskazał, iż nie odnaleziono polskich publikacji, pozwalających ocenić koszty stanów zdrowia, w których znajdują się pacjenci. Odnaleziono natomiast dwa źródła, na podstawie których dokonano dwóch alternatywnych oszacowań. W badaniu Findley 2011 (badanie sponsorowane przez Abbott Products Operations AG) oceniano koszty leczenia pacjentów z zaawansowaną ChP (H&Y \geq 3) w zależności od długości czasu trwania stanu *off* oraz stopnia zaawansowania choroby w skali H&Y. Drugie źródło danych stanowi analiza ekonomiczna dla leku Duodopa z 2012 r. (Aestimo 2012), w której wykorzystano dane kosztowe uzyskane w ramach portugalskiego, retrospektywnego badania ankietowego na 154 chorych. W AE wnioskodawcy zdecydowano się na przedstawienie obu źródeł danych, ze względu na trudności z ustaleniem, które z badań najlepiej odzwierciedla zużycie zasobów w polskich warunkach. W badaniu Findley 2011, w odróżnieniu od analizy Aestimo 2012, uwzględniono koszty badań diagnostycznych, natomiast nie uwzględniono kosztów rehabilitacji. Szczegółowe dane kosztowe przedstawiono w AE wnioskodawcy str. 129-138.

Tabela 26. Wartości parametrów kosztowych przyjęte w modelu ekonomicznym wnioskodawcy

Parametr	Średnia	Źródło
Koszty stanów zdrowia w zł – perspektywa NFZ i wspólna		
HY1 – <i>off</i> 0	10 743 / 404	Dwie równoważne opcje oszacowane na podstawie: Aestimo 2012 / Findley 2011. Dane kosztowe – NFZ. Koszt hospitalizacji: JGP A35D „Choroby zwyrodnieniowe OUN >3 DNI”, koszty wizyt specjalistycznych w ramach AOS: W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu, koszty świadczeń w POZ: świadczenie lekarza i pielęgniarki POZ, Koszty badań rezonansu magnetycznego, tomografii komputerowej, tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów uwzględnione w analizie Findley 2011 oszacowano na podstawie danych NFZ i średniej wartości punktu dla kilkunastu świadczeniodawców. Koszty rehabilitacji uwzględnione w analizie Aestimo 2012 przyjęto na podstawie katalogu NFZ – świadczenie stacjonarnej rehabilitacji leczniczej: procedura RNOS01.
HY1 – <i>off</i> I	10 743 / 404	
HY1 – <i>off</i> II	10 743 / 328	
HY1 – <i>off</i> III	10 743 / 187	
HY1 – <i>off</i> IV	10 743 / 432	
HY2 – <i>off</i> 0	14 520 / 581	
HY2 – <i>off</i> I	14 520 / 581	
HY2 – <i>off</i> II	14 520 / 605	
HY2 – <i>off</i> III	14 520 / 473	
HY2 – <i>off</i> IV	14 520 / 700	
HY3 – <i>off</i> 0	19 624 / 786	
HY3 – <i>off</i> I	19 624 / 786	
HY3 – <i>off</i> II	19 624 / 1 208	
HY3 – <i>off</i> III	19 624 / 1 174	
HY3 – <i>off</i> IV	19 624 / 1056	
HY4 – <i>off</i> 0	30 836 / 1357	
HY4 – <i>off</i> I	30 836 / 1357	
HY4 – <i>off</i> II	30 836 / 1750	
HY4 – <i>off</i> III	30 836 / 3133	
HY4 – <i>off</i> IV	30 836 / 2126	
HY5 – <i>off</i> 0	30 836 / 1626	
HY5 – <i>off</i> I	30 836 / 1626	
HY5 – <i>off</i> II	30 836 / 4101	

Parametr	Średnia	Źródło
HY5 – off III	30 836 / 7487	
HY5 – off IV	30 836 / 2777	
Koszty działań niepożądanych (zł)		
Koszt wymiany / relokacji urządzenia (z operacją)	572,00	Katalog JGP F04
Koszt wymiany / relokacji urządzenia (bez relokacji)	104,00	Katalog NFZ: procedura 5.08.06.0000004
Koszt leków (zł)		
Średni roczny koszt leków wspomagających w terapii Duodopą – perspektywa NFZ*	879,83	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. oraz dane DGL, założenia na podstawie publikacji: Fernandez 2014, Devos 2009, Zibetti 2014 i Boungirno 2015
Średni roczny koszt leków wspomagających w terapii Duodopą – perspektywa NFZ + pacjent / społeczna*	1 004,99	
Średni roczny koszt leków w terapii BSC – perspektywa NFZ*	2 014,46	
Średni roczny koszt leków w terapii BSC – perspektywa NFZ + pacjent / społeczna*	2 431,57	
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	575,65	Koszty świadczeń realizowanych w ramach AOS (świadczenie specjalistyczne 1-go i 2-go typu oraz koszt wykonania rezonansu magnetycznego głowy).
Koszt endoskopowego wytworzenia przetoki żołądkowej (PEG)	1 872,00	Katalog NFZ: „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”
Koszt fazy dostosowania dawki	8 320,00	JGP F13 i hospitalizacja związana z wykonaniem programu
Koszt monitorowania terapii dla Duodopy	2 215,57	AOS (świadczenie 1-go i 2-go typu) oraz hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu
Koszt monitorowania terapii dla BSC	250,40	AOS (koszty 4 wizyt 2-go typu)
Koszt przerwania terapii Duodopą	572,00	JGP F04 „Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego”

*koszt z uwzględnieniem inhibitorów COMT

Koszty społeczne

W analizie wnioskodawcy uwzględniono również koszty społeczne na podstawie publikacji Findley 2011 oraz analizy ekonomicznej z 2012 r. (Aestimo 2012). Koszty społeczne na podstawie publikacji Findley 2011 obejmują koszty opieki wyręczającej, opieki instytucjonalnej i opieki domowej, natomiast koszty uwzględnione w analizie Aestimo 2012 obejmują koszty dodatkowej opieki przez wykwalifikowaną pielęgniarkę, dodatkową opiekę w domu, koszty dojazdów, prywatnych wizyt i absencji opiekunów w pracy. Szczegółowa charakterystyka powyższych kosztów znajduje się w rozdziale A.3.9.4. Perspektywa społeczna, AE wnioskodawcy na str. 138-150. Na uwagę zasługuje fakt, iż koszty stanów zdrowia H&Y 1 oraz H&Y 2 wyznaczono z wykorzystaniem regresji wykładniczej.

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca do podstawowego wariantu AE włączył badania, w których zestawy użyteczności odpowiadały wybranym do modelu zestawom stanów zdrowia. W dwóch badaniach, które kwalifikowały się do analizy informacje dotyczące użyteczności nie zawierały wszystkich stanów zdrowia, stąd połączono pochodzące z nich informacje.

Tabela 27. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w AE wnioskodawcy

Stan zdrowia	Czas trwania off					Źródło
	0%	1-25%	26-50%	51-75%	76-100%	
H&Y 1	0,850	0,780	0,740	0,680	0,510	Palmer 2000*
H&Y 2	0,780	0,720	0,720	0,660	0,490	
H&Y 3	0,643	0,643	0,555	0,467	0,379	Lowin 2011
H&Y 4	0,387	0,387	0,299	0,211	0,123	
H&Y 5	0,131	0,131	0,043	-0,045	-0,133	

*wykorzystano dane dotyczące użyteczności uzyskane metodą Standard Gamble

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytocznymi HTA.

Zestawienie parametrów wejściowych do modelu wykorzystanych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości znajduje się w AE wnioskodawcy (str. 56-63 oraz 101–150).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę.

Przedstawiono w niej wyniki analizy w dwóch równorzędnych opcjach, uwzględniając różne źródła danych dla kosztów: analizę ekonomiczną z 2012 r. (Aestimo 2012) i brytyjskie badanie Findley 2011. Wnioskodawca wskazał, iż istnieje znaczna rozbieżność w zależności od wykorzystanego źródła danych. Niemniej rozbieżności te dotyczą przede wszystkim kosztów wpływających na różnicę w oszacowaniach z perspektywy społecznej. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki analizy opartej na danych kosztowych z publikacji Findley 2011, ze względu na wyższe koszty inkrementalne w perspektywie NFZ (wariant bardziej konserwatywny).

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej AE na podstawie badania Findley 2011, perspektywa NFZ

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	Duodopa	BSC	Duodopa	BSC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [LY]				
Efekt inkrementalny [LY]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	574 357		502 183	

LY – lata życia; QALY – lata życia skorygowane o jakość

Stosowanie leku Duodopa w miejsce BSC, według założeń dotyczących kosztu stanów zdrowia przyjętych na podstawie badania Findley 2011, wiąże się z wyższymi kosztami inkrementalnymi po stronie płatnika w porównaniu z obliczeniami dokonanyymi na podstawie założeń analizy Aestimo 2012. Oszacowany ICUR dla porównania Duodopa vs BSC wynosi w tym przypadku 574 357 zł/QALY bez uwzględnienia RSS i 502 183

zł/QALY przy uwzględnieniu RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, który w momencie przygotowywania analizy przez wnioskodawcę wynosił 125 955 zł¹.

Przedstawione w AE wnioskodawcy koszty z perspektywy wspólnej różnią się jedynie nieznacznie od kosztów z perspektywy NFZ, stąd nie przedstawiono ich w niniejszej analizie. Ze względu na wyższe koszty związane z prowadzeniem leczenia BSC oszacowany ICUR w perspektywie społecznej jest niższy niż w perspektywie NFZ o 52 308 zł/QALY niezależnie od przyjętego wariantu.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przeprowadzonymi na podstawie założeń dotyczących kosztów stanów zdrowia z analizy ekonomicznej z 2012 r. (Aestimo 2012) stosowanie leku Duodopa w miejsce BSC także jest droższe, lecz wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy z perspektywy społecznej dla tego scenariusza. Terapia BSC wiąże się w nim wyższymi kosztami ze względu na wyższe koszty społeczne związane z prowadzeniem leczenia BSC, oszacowany ICUR jest niższy niż w perspektywie NFZ i wynosi w wariantcie bez RSS 445 458 zł/QALY i przy uwzględnieniu RSS 373 284 zł/QALY. Różnica pomiędzy ICUR oszacowanym w perspektywie NFZ a oszacowanym w perspektywie społecznej wynosi 125 388 zł i jest ponad dwukrotnie wyższa niż w oszacowaniach dokonanych na podstawie publikacji Findley 2011.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, obliczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla wariantu Findley 2011 729,21 zł (zarówno z RSS, jak i bez RSS). Dla wariantu opartego na kosztach z analizy ekonomicznej z 2012 r. jest wyższa o 16,54 zł.

W przypadku perspektywy społecznej cena progowa dla wariantu Findley 2011 wynosi 1034,22 zł, natomiast dla wariantu Aestimo 2012 1480,83 zł.

Oszacowane wartości ceny progowej dla wszystkich scenariuszy są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto ([redacted] zł).

W związku z wykazaniem przewagi leku Duodopa nad BSC w zakresie skuteczności w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości dla parametrów, które jego zdaniem obarczone były niepewnością.

W analizie jednokierunkowej testowano zmiany następujących parametrów:

- wieku i rozkładu pacjentów wchodzących do modelu zgodnego z publikacją Olanow 2014 (wiek: 64,37; odsetek mężczyzn 64,8%);
- efektywności terapii lekiem Duodopa na podstawie niepublikowanych danych z badania S187-3-004 bez względu na wynik H&Y;
- przerwania terapii lekiem Duodopa na podstawie niepublikowanego badania S-187-3-004, zamiast badania GLORIA;

¹ aktualna na dzień złożenia wniosku i uwzględniona w analizie wnioskodawcy wysokość progu wynosiła 125 955 zł/QALY; obecna jego wartość to 130 002 zł/QALY

- prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami H&Y na podstawie publikacji Davey 2001 i Eggington 2014;
- zmniejszenia RR progresji H&Y w ramieniu produktu Duodopa vs BSC;
- śmiertelności na podstawie badania Eggington 2014;
- nieujemnych użyteczności stanów zdrowia;
- dawkowania Duodopy: 1,11 kasetek (zgodnie z analizą ekonomiczną z 2012 r. 11% pacjentów wykorzystuje 2 kasetki leku dziennie)/ dobę oraz 1 kasetka/ dobę;
- zerowego kosztu dla inhibitorów COMT;
- nieuwzględnienia kosztów monitorowania terapii BSC;
- przyjęcia ceny zbytu netto za opakowanie leku Duodopa w wariacie z RSS w wysokości [REDACTED]
- przyjęcia 10-letniego horyzontu czasowego;
- przyjęcia dyskontowania na poziomie: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych, 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Do największego wzrostu wartości ICUR w stosunku do analizy podstawowej prowadzi przyjęcie:

- efektywności leku Duodopa przy przyjęciu całej badanej populacji w badaniu S187-3-004 bez względu na wynik H&Y (wzrost ICUR o ok. 39%).

Do największego spadku wartości ICUR prowadzi przyjęcie:

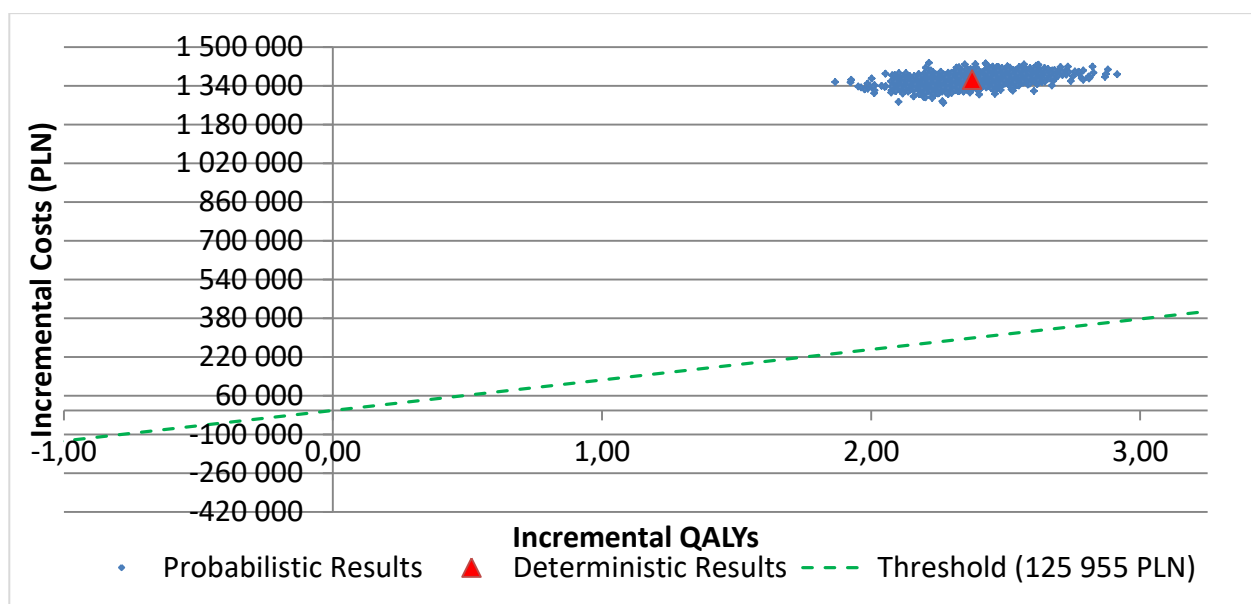
- niższego RR dla progresji H&Y względem BSC (spadek ICUR o ok 20%).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości pominięto ważny parametr dotyczący czasu pozostawania w czasie *off*. Wartości tego parametru w analizie zostały sczytane z wykresu zamieszczonego w badaniu Merola 2016. Niemniej jednak przyjęcie braku różnic w prawdopodobieństwie progresji w zakresie czasu trwania fazy *off* (RR=1) dla porównania Duodopa vs BSC jedynie nieznacznie wpływa na zmniejszenie efektu inkrementalnego dla QALY [REDACTED] i wzrost ICUR względem scenariuszy podstawowych z RSS lub bez RSS w granicach 50-60 tys. zł. W analizie nie testowano również sytuacji braku poprawy w zakresie stanu H&Y u pacjentów stosujących system Duodopa w 2 pierwszych cyklach terapii.

Należy również zauważyć, iż w analizie wrażliwości testowano warianty, w których Duodopa była bardziej skuteczna od BSC w zakresie zmniejszenia RR progresji H&Y, pomimo braku jakichkolwiek danych wskazujących na jej większą skuteczność w dłuższej perspektywie w tym zakresie.

Wnioskodawca w analizie wrażliwości testował zmniejszenie ceny leku w związku z uzyskaniem maksymalnego RSS, co wpływa na obniżenie kosztów względem ramienia BSC.

W analizie probabilistycznej, bez względu na perspektywę oraz uwzględnienie lub nie RSS, 100% symulacji dla porównania Duodopa vs BSC znajdowało się powyżej progu opłacalności. Wnioskodawca wskazał, iż 100% wyników symulacji znajdowało się w pierwszej ćwiartce opłacalności, co wskazuje, iż z takim prawdopodobieństwem Duodopa jest opcją droższą i bardziej skuteczną od BSC. Wyniki dla scenariusza uwzględniającego koszty na podstawie badania Findley 2011, bez uwzględnienia RSS przedstawia poniższy rysunek.



Rysunek 2 Wyniki PSA – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS; wariant Findley 2011

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	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	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną. Dodatkowo wnioskodawcy przyjęli perspektywę społeczną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W analizie skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki badania Olanow 2014, w którym wykazano przewagę terapii produktem Duodopa nad BSC. Niemniej jednak efekty zdrowotne brane pod uwagę w analizie ekonomicznej nie zostały zaczerpnięte z badania stanowiącego główną publikację analizy klinicznej. Szerszy komentarz zamieszczono w rozdziale 5.3.1.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont 20-letni, który zgodnie z założeniem wnioskodawcy jest tożsamy z horyzontem dożywnym.
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	Zgodnie z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna i horyzont czasowy

Wybór techniki analitycznej jako analizy kosztów użyteczności przez wnioskodawcę jest zasadny, ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad komparatorem – BSC, m.in. w zakresie pkt. końcowych związanych m.in. z jakością życia. Jednakże wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z głównej analizy klinicznej nie zostały zaimplementowane do modelu, ze względu na brak odpowiednich danych. Podstawą założeń o efektywności klinicznej terapii systemem Duodopa vs BSC w analizie ekonomicznej były dane kliniczne pochodzące z badania S-187-3-004, które zostały również przedstawione w AK wnioskodawcy w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych (badanie Fernandez 2014). Ze względu na brak dostępu do nieopublikowanych wyników powyższego badania, brak jest możliwości pełnej weryfikacji, czy w modelu nie pominięto danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analizy. Stąd wnioskowanie na ich podstawie pozostaje wątpliwe.

Przedstawienie w wariacie podstawowym dwóch równorzędnych analiz, w których koszty stanów zdrowia oparto na różnych założeniach budzi wątpliwości. Zdaniem analityków Agencji model w wariacie podstawowym powinien uwzględniać wariant najbardziej prawdopodobny. Tymczasem zarówno dane dotyczące zużycia zasobów pochodzące z analizy ekonomicznej z 2012 r., jak i badania Findley 2011 nie odzwierciedlają warunków polskich. Wyniki analizy przygotowanej w oparciu o dane kosztowe z analizy ekonomicznej z 2012 r. oparte są o wyniki badania portugalskiego, natomiast badania Findley 2011 na wynikach uzyskanych w Wielkiej Brytanii. Stąd wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest dużą niepewnością.

Wnioskodawca jako komparator wybrał optymalną terapię lekami przeciwparkinsonowskimi, wśród których w analizie ekonomicznej uwzględnił również nier refundowane inhibitory COMT (cena inhibitorów COMT została oszacowana jako średnia cena innych refundowanych leków przeciwparkinsonowskich). W analizie nie uwzględniono natomiast leków zawierających substancję czynną apomorfinę podawaną podskórnie. Szerszy komentarz odnoszący się do wyboru komparatorów przez wnioskodawcę znajduje się w rozdziale 3.6.

Wybór dożywnego 20-letniego horyzontu czasowego, który zdaniem wnioskodawcy jest tożsamy z horyzontem dożywnym w tej jednostce chorobowej należy uznać za właściwy, ze względu na fakt, iż ChP jest chorobą przewlekłą, a koszty terapii ponoszone są do końca życia pacjenta.

Ze względu na brak danych długookresowych, oszacowania w dożywnym horyzoncie czasowym są obarczone pewną niepewnością.

Ograniczenia założeń i struktury modelu

Istotnym ograniczeniem wnioskowania na podstawie przeprowadzonej analizy jest fakt, iż dane o efektywności klinicznej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy zostały zaczerpnięte z jednoramiennego badania open-label.

Należy zauważyć, iż wyniki dotyczące zyskanych lat życia () nie znajdują potwierdzenia w badaniach klinicznych.

W ramach wyszukiwania innych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanych wskazań odnaleziono rekomendację SMC 2016 oceniającą wnioskowany lek. Zwrócono w niej uwagę, iż w analizie podstawowej założono 50% redukcję w progresji stanów off w ramieniu leku Duodopa w całym 20-letnim horyzoncie

czasowym. Takie samo założenie wnioskodawca przyjął w niniejszej analizie ekonomicznej. Powyższe założenie wiąże się z dużą niepewnością. Przyjęcie w modelu braku redukcji progresji stanów *off* w ramieniu leku Duodopa nie wpływa jednak na wnioskowanie z analizy.

W analizie wnioskodawcy początkowe efekty leczenia systemem Duodopa (niższy H&Y niż 3 oraz skrócenie się czasu trwania stanów *off*) są widoczne u niewielkiego odsetka pacjentów do końca trwania modelu. Powyższe oszacowanie pozostaje wątpliwe ze względu na brak badań o dłuższym czasie obserwacji oceniających skuteczność leczenia produktem Duodopa.

Uzyskanie w modelu niższego ICUR w perspektywie społecznej niż w perspektywie płatnika wynikają z faktu, iż koszty związane z przebywaniem pacjenta w określonym stanie zdrowia są niższe w przypadku niższych stopni zaawansowania choroby Parkinsona. Biorąc pod uwagę, iż pacjenci z ramienia leku Duodopa na początku terapii uzyskują poprawę i przechodzą do niższych stadiów zaawansowania choroby według skali H&Y, opieka nad nimi generuje mniejsze koszty. Oszacowania te cechują się jednak dużą niepewnością, ze względu na fakt, iż główne założenia dotyczące kosztów stanów zdrowia oparto na danych zagranicznych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- *W niniejszej analizie wykorzystano niepublikowane dane z badania S187-3-004 (...), które pozwoliły na określenie rozkładu pomiędzy stanami zdrowia wyróżnionymi w modelu w ciągu pierwszych 12 miesięcy trwania terapii Duodopą. Dane te obejmują stosunkowo niewielką grupę (65 osób) pacjentów.*
- *W modelu przyjęto, że u pacjenta leczonego BSC nie ma możliwości poprawy stanu zdrowia. Prawdopodobieństwa przejść do wyższych stadiów zaawansowania choroby określono na podstawie odnalezionych źródeł danych. W przypadku pacjentów leczonych Duodopą założono wolniejszą progresję choroby (ze względu na czas trwania fazy *off*) w całym okresie leczenia, brak jest jednak długoterminowych badań, które potwierdzałyby zasadność tego założenia w całym horyzoncie czasowym analizy.*
- *Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz danych medycznych. W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono badań określających użyteczności stanów zdrowia dla polskich pacjentów z PD. Ponadto odnaleziono tylko dwa badania, na podstawie których możliwe było określenie wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia w modelu.*
- *Koszty związane z diagnostyką, monitorowaniem i kwalifikacją do programu lekowego przyjęto na podstawie wyceny procedur z katalogu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W rzeczywistości koszty te w przypadku utworzenia nowego programu lekowego będą wycenione w ramach nowej procedury.*
- *Nie odnaleziono polskich danych określających zużycie zasobów przez pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach zdrowia. Z tego względu zużycie zasobów przez pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia wyznaczono w oparciu o dane z badań przeprowadzonych w innych krajach. Analogiczne ograniczenie dotyczy oszacowania kosztów z perspektywy społecznej.*
- *Brak jest jednoznacznych danych określających zużycie zasobów w poszczególnych stanach zdrowia. Z tego względu analizę przeprowadzono w dwóch równoważnych wariantach.*
- *W analizie koszty leków refundowanych przyjęto na podstawie wykazu leków refundowanych. Nie uwzględniono ewentualnych rabatów lub umów podziału ryzyka zawartych pomiędzy producentami tych leków a Ministerstwem Zdrowia.*
- *Dla kosztów ponoszonych w całym horyzoncie czasowym analizy (leki, koszty stanów zdrowia, itp.) przyjęto, że będą one stałe w czasie. W rzeczywistości wartości te mogą ulec zmianie.*

Ocena analityków Agencji:

- Dane dotyczące czasu trwania czasu *off* z badania Merola 2016 zostały sczytane z wykresu, co utrudnia ich weryfikację.
- Wnioskodawca wskazał, iż ograniczeniem analizy jest fakt połączenia danych dotyczących zestawu użyteczności pochodzących z dwóch badań. Przyjęcie takiej metody związane jest z licznymi ograniczeniami, wynikającymi m.in. stąd, że skumulowano dane z badań, w których wykorzystano różne metody pomiaru. Uznano jednak, że wobec braku alternatywnych źródeł danych podejście takie jest akceptowalne.
- Obliczenie kosztów inhibitorów COMT na podstawie średnich ważonych kosztów innych leków refundowanych budzi wątpliwości, gdyż nie jest znany rozkład stosowanych terapii w polskiej populacji pacjentów z zaawansowaną ChP. Wydaje się, iż bardziej zasadnym byłoby przyjęcie braku stosowania tej terapii w warunkach polskich. Niemniej wnioskodawca w analizie wrażliwości dokonał obliczeń dla takiego założenia i nie ma ono znaczącego wpływu na wartość ICUR (przyjęcie zerowego kosztu inhibitorów COMT wpływa na wzrost ICUR w wariancie Findley 2011 w wersji z RSS o 705 zł, natomiast w wariancie bez RSS o 534 zł).
- Zidentyfikowano rozbieżność pomiędzy modelem elektronicznym a papierową wersją analizy w zakresie rozkładu pacjentów po 12. miesiącach z badania S187-3-004. W wersji elektronicznej analizy w stanie H&Y przebywało [redacted] pacjentów, natomiast w wersji papierowej [redacted]. Zmiana powyższej wartości nie wpływa na wnioskowanie z analizy.
- Ze względu na fakt, iż wnioskodawca nie dostarczył Agencji danych pierwotnych pozwalających na weryfikację danych pochodzących z badania S187-3-004 wprowadzonych do modelu, analitycy Agencji nie są w stanie ocenić ich wiarygodności.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu poprzez testowanie modelu, wprowadzenie skrajnych wartości parametrów, sprawdzenie kodu źródłowego pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowanie powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca przeprowadził również walidację konwergencji poprzez wyszukanie innych analiz ekonomicznych, które mogłyby być porównane z wynikami ocenianej analizy.

W publikacji Lowin 2011, która dotyczy populacji pacjentów z Wielkiej Brytanii i również porównuje terapię Duodopa vs BSC uzyskano niższe wyniki w zakresie QALY (Duodopa vs BSC odpowiednio: 1,88 i 0,78) niż w analizie wnioskodawcy (Duodopa vs BSC odpowiednio: [redacted]). Różnice te zdaniem wnioskodawcy wynikają z innego sposobu modelowania śmiertelności, która jest wyższa w analizie Lowin 2011.

Publikacja Walter 2014 dotyczy porównania terapii lekiem Duodopa, BSC, DBS i ciągłego wlewu podskórnego apomorfiny w populacji pacjentów z Niemiec i Wielkiej Brytanii. W powyższej analizie uzyskano wyższe wyniki w zakresie QALY dla BSC niż wyniki przedstawione w analizie wnioskodawcy (2,62 dla populacji Wielkiej Brytanii i 2,73 dla populacji Niemiec vs [redacted] w niniejszej analizie). Wnioskodawca wskazał, iż powyższe różnice mogą wynikać z przyjęcia innych wartości użyteczności. W analizie Walter 2014 przyjęto bowiem wyższe wartości użyteczności dla stanów zdrowia z przedziału H&Y 4 OFF I do H&Y 5 OFF I. Założenie to nie było testowane w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

Wnioskodawca zidentyfikował również inne analizy ekonomiczne, które ze względu na inną metodykę lub brak określenia horyzontu czasowego nie mogły zostać porównane do modelu wnioskodawcy.

Ze względu na nieodnalezienie badań obserwacyjnych i rejestrów, wnioskodawca przeprowadził walidację zewnętrzną, porównując rozkład pacjentów leczonych lekiem Duodopa do poszczególnych stanów zdrowia

przed rozpoczęciem i po 6. miesiącach leczenia na podstawie danych z publikacji Lowin 2011 i analizy ekonomicznej Aestimo 2012. Wnioski płynące z tego porównania wskazują, że populacja analizowana w niniejszym opracowaniu charakteryzowała się niższym poziomem zaawansowania choroby niż populacje w dwóch porównywanych analizach. W AE wnioskodawcy pacjenci przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6. miesiącach leczenia charakteryzowali się większym nasileniem objawów motorycznych niż pacjenci w analizie Lowin 2011 i Aestimo 2012. Wnioskodawca wskazał, iż w odróżnieniu od pozostałych analiz dane uwzględnione w obecnie analizowanym opracowaniu pochodzą z badania klinicznego, podczas gdy w pozostałych analizach stanowiły jedynie założenia autorów.

W celu walidacji porównano również uśrednioną charakterystykę pacjentów (średni H&Y i średni stan *off*) w poszczególnych cyklach modelu z wynikami badań obserwacyjnych. Wyniki te były zbliżone.

Wnioskodawca wskazał, iż nie odnalazł danych, które umożliwiłyby walidację parametrów efektywności BSC, które zostały włączone do modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą wartości proggu efektywności kosztowej określonego w ustawie o refundacji po przedłożeniu analiz przez wnioskodawcę w ramach obliczeń własnych wyznaczono cenę progową w perspektywie NFZ w odniesieniu do aktualnej wartości proggu wynoszącej 130 002 zł/QALY. Oszacowana cena progowa w scenariuszu Findley 2011 752,81 zł, natomiast w scenariuszu Aestimo 2012 wyniosła 769,35 zł. Obydwie ceny są niższe niż proponowana cena zbytu netto leku Duodopa ([REDACTED]).

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystano dane dotyczące cen leków refundowanych pochodzące z Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r. W obecnie obowiązującym Obwieszczeniu z dnia 27 lutego 2017 r. refundacją objęte są leki zawierające substancję czynną: pramipexolum, które zgodnie z Obwieszczeniem obowiązującym w lipcu 2016 r. nie były refundowane. Ponadto obniżeniu uległy ceny następujących leków: Aparxon PR (3 prezentacje), Aropilo i Aropilo SR (3 prezentacje) oraz Repirol SR (3 prezentacje). Niemniej jednak analitycy Agencji odstąpili od wykonania obliczeń własnych w tym zakresie, ze względu na niewielki wpływ kosztów leków stosowanych w ramach BSC na wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, iż terapia produktem Duodopa jest droższa i bardziej efektywna w porównaniu z zoptymalizowaną terapią skojarzoną lekami doustnymi. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazały, iż ze 100% prawdopodobieństwem Duodopa jest nieopłacalna kosztowo.

Wyniki analizy odznaczają się niepewnością, związaną z kilkoma ograniczeniami. Dane dotyczące skuteczności klinicznej zostały zaczerpnięte z badania niepublikowanego, stąd nie ma możliwości weryfikacji poprawności danych zawartych w modelu. Liczba pacjentów, których stan kliniczny odpowiadał wnioskowanemu wskazaniu wynosiła jedynie 65 pacjentów, jednak jest to uzasadnione rzadkością występowania analizowanego stanu klinicznego.

Odnosząc się do analizy ekonomicznej z 2012 r. należy zauważyć, iż w wariantcie podstawowym założono, że w skutek utraty ochrony patentowej w 2015 r. i wprowadzenia preparatów generycznych począwszy od 2016 r. nastąpi 50% redukcja ceny leku. Wprawdzie dotychczas nie wprowadzono produktów generycznych dla leku Duodopa, jednakże lek stracił ochronę patentową, [REDACTED]

W związku z tym, że system Duodopa stanowił już obiekt oceny Agencji, poniżej zaprezentowano porównanie wyników obecnych scenariuszy wariantu podstawowego z perspektywy płatnika publicznego i wyników analizy z 2012 r.

Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy vs wyniki analizy ekonomicznej z 2012 r. – Aestimo 2012

Parametr	Wyniki bez RSS	Wyniki z RSS
Analiza ekonomiczna wnioskodawcy na podstawie Findley 2011		
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	██████████
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████	██████████
ICUR [zł/QALY]	574 357	502 183
Analiza ekonomiczna wnioskodawcy na podstawie analizy ekonomicznej z 2012 (Aestimo 2012)		
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	██████████
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████	██████████
ICUR [zł/QALY]	571 521	499 347
Analiza ekonomiczna z 2012 r. (Aestimo 2012)		
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	██████████
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████	██████████
ICUR [zł/QALY]	██████████	██████████

W analizie ekonomicznej z 2012 r. oszacowany ICUR jest niższy od obliczonych w niniejszej analizie w scenariuszu Aestimo o ██████████ w wariancie bez RSS i o ██████████ w wariancie z RSS, oraz w scenariuszu Findley 2011 o ██████████ w wariancie bez RSS i o ██████████ w wariancie z RSS. Koszt inkrementalny związany ze stosowaniem terapii lekiem Duodopa w miejsce terapii BSC w analizie z 2012 r. wynosił ██████████ (w zależności od uwzględnienia bądź nie RSS), podczas gdy w obecnej analizie koszt ten niezależnie od przyjętego scenariusza wynosi około ██████████ w wariancie bez RSS i około ██████████. Niższy koszt terapii produktem Duodopa w analizie z 2012 r. wynikał m.in. z założenia, iż od 5 roku terapii nastąpi 50% redukcja jego ceny. Ponadto w modelu z 2012 r. pacjenci odznaczali się wyższą śmiertelnością. W modelu uwzględniono również inny rozkład pacjentów do stanów zdrowia.

Efekt inkrementalny QALY w analizie z 2012 r. znacznie różnił się od założeń niniejszej analizy (██████████). ██████████ były znacznie niższe niż obecnie oszacowane przez wnioskodawcę, odpowiednio ██████████. Przyczyną osiągnięcia wyższych efektów QALY w niniejszej analizie w porównaniu z analizą z 2012 r. może być oszacowanie niższej śmiertelności pacjentów. W modelu z 2012 r. wszyscy pacjenci zarówno z ramienia leku Duodopa, jak i z ramienia optymalnej terapii doustnej po 20 latach umierają, natomiast w obecnym modelu w ramieniu leku Duodopa przeżywa 11,3% pacjentów, natomiast w ramieniu BSC 7,6%. Uzyskanie niemal 2 krotnie większych efektów w niniejszej analizie względem przeprowadzonej w 2012 r. budzi poważne zastrzeżenia Agencji, ponieważ nie opublikowano w tym okresie badań klinicznych, które wpłynęłyby w tak istotny sposób na zmianę wnioskowania o skuteczności leku. Tym samym modelowane efekty zdrowotne w obecnej analizie mogą być zawyżone a tym samym wyniki ICUR są zaniżone.

W przypadku przyjęcia wartości QALY na podstawie analizy z 2012 r. obliczony w niniejszej analizie ICUR uległby znacznemu wzrostowi. W scenariuszu Aestimo 2012 z uwzględnionym RSS wynosiłby on 932 729 zł, natomiast w scenariuszu Findley 2011 938 028 zł.

W ramach wyszukiwania innych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanych wskazań wnioskodawca odnalazł publikację Lowin 2011 (badanie sponsorowane przez Abbott Healthcare Products Ltd.) oraz publikację Walter 2015 (badanie sponsorowane przez producenta leku Dacepton – EVER Neuro Pharma), oceniające efektywność kosztową wnioskowanego leku. W analizie Lowin 2011 koszt uzyskania QALY wyniósł 36 024 GBP (181 284 zł według kursu z dnia 1.03.2017 r.). W analizie Walter 2015 terapia dojelitowym żelom zawierającym lewodopę z karbidopą wiązała się z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu z terapią BSC, DBS i podskórnymi wlewami apomorfiny. Obliczony na podstawie danych z publikacji ICUR dla terapii z użyciem żelu dojelitowego prowadzonej w warunkach brytyjskich wyniósł 120 949,66 GBP (608 657,59 zł według kursu z dnia

1.03.2017 r.), natomiast w warunkach niemieckich 188 872,27 EUR (813 308 zł według kursu z dnia 1.03.2017 r.)

Wnioskodawca przedstawił również uzasadnienie ceny, w której przedstawiono i omówiono czynniki wpływające na cenę systemu Duodopa.

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

Cel analizy

Ocena skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Duodopa (levodopum+carbidopum) w ramach programu lekowego: Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G20).

Horyzont czasowy analizy

1 stycznia 2017 r. - grudzień 2019 r. (3 lata).

Perspektywa

Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej – płatnika i pacjentów. Przeprowadzono także obliczenia z perspektywy społecznej.

Porównywane scenariusze

Scenariusz „istniejący”

Zakłada brak refundacji systemu Duodopa.

Scenariusz „nowy”

Zakłada objęcie refundacją systemu Duodopa od 1 stycznia 2017 r. w ramach programu lekowego.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt systemu Duodopa, koszty leków (BSC), koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia, koszty hospitalizacji, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty przerwania leczenia oraz koszty stanów zdrowia.

Warianty analizy

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach zależnych od przyjętych kosztów stanów zdrowia, na podstawie badania Findley 2011 i na podstawie badania portugalskiego i analizy ekonomicznej z 2012 r.

Wyniki analizy przedstawiono dla wariantów z RSS i bez RSS, przy czym wyniki dla III roku refundacji są takie same dla obu wariantów – umowa podziału ryzyka obejmuje dwuletni okres począwszy od momentu rozpoczęcia refundacji, co jest zgodne z okresem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

W scenariuszach aktualnych zakłada się utrzymanie aktualnego statusu refundacyjnego leku, tj. brak finansowania Duodopy w leczeniu ChP, pacjenci otrzymują tylko BSC. W scenariuszu prognozowanym zakłada się, że system Duodopa będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla zmiennych, które zdaniem wnioskodawcy w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz tych, których oszacowania, zdaniem wnioskodawcy, charakteryzują się największą niepewnością: liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem systemu Duodopa, liczba kaset leku Duodopa zażywanych na dobę przez pacjenta, parametry z analizy wrażliwości analizy ekonomicznej determinujące rozkład pacjentów między stany zdrowia w kolejnych okresach, a przez to koszty stanów zdrowia, koszty monitorowania BSC, koszty leków stosowanych w ramach BSC.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowo obliczenia z perspektywy społecznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji

Populacja docelowa analizy obejmuje pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których dotychczasowe leczenie nie przynosi zadowalających efektów, oraz u których występują przeciwwskazania do przeprowadzenia głębokiej stymulacji mózgu (DBS). Została ona wyznaczona jako suma: pacjentów z ciężką postacią ChP nieodpowiadających na leczenie doustne lewodopą, z ciężkimi powikłaniami ruchowymi, bez przeciwwskazań do leczenia systemem Duodopa, w wieku powyżej 70 lat oraz różnicy liczby pacjentów z ciężką postacią ChP nieodpowiadających na leczenie doustne lewodopą, z ciężkimi powikłaniami ruchowymi bez przeciwwskazań do leczenia systemem Duodopa, w wieku poniżej 70 lat i liczby pacjentów kwalifikujących się do zabiegu DBS. Do tego oszacowania wykorzystano dane epidemiologiczne z następujących źródeł:

- raport GUS „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r.”,
- metaanaliza – Pringsheim 2014, brytyjskie badanie – General Practice Research Database 2009,
- badanie Budzianowska 2008,
- badania Coelho 2010 i Papapetropoulos 2007,
- badania Aarsland 2010, Coelho 2010, Sławek 2001, Sławek 2003, Sławek 2003a, Giladi 2001,
- badanie Morgante 2007, dane NFZ dotyczące hospitalizacji umożliwiających wykonanie zabiegu DBS.

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie systemem Duodopa oszacowano na podstawie danych o rzeczywistym zużyciu leku w państwach europejskich zawartych w badaniach: Bajenaru 2016 (Rumunia), Pickta 2014 (Belgia), Pursiainen 2012 (Finlandia) oraz Devos 2009 (Francja), zestawiając je z opinią polskich ekspertów, którzy potwierdzili słuszność oszacowań.

Koszty

W modelu wnioskodawcy uwzględniono koszty bezpośrednie produktu leczniczego Duodopa, pozostałe koszty obejmujące: koszty kwalifikacji, hospitalizacji, monitorowania i przerwania leczenia, a także koszty leczenia standardowego, stanów zdrowia oraz działań niepożądanych. Dane kosztowe zostały zaczerpnięte wprost z analizy ekonomicznej, lub w przypadku kosztów stanów zdrowia i leczenia działań niepożądanych, oszacowane na jej podstawie.

W wariantcie podstawowym w scenariuszu prognozowanym, założono, że 93% pacjentów będzie zużywać 1 kasetę leku Duodopa na dobę, a 7% pacjentów dwie kasety. W scenariuszu prognozowanym pacjenci rozpoczynający leczenie lekiem Duodopa stosują doustne leki przeciwparkinsonowe, ale ze zmniejszoną częstotliwością.

Średni roczny koszt BSC na pacjenta wynosi 2 016,53 zł i obejmuje koszty: lewodopy i pochodnych, antagonistów dopaminy, amantadyny, inhibitorów MAO-B, inhibitorów COMT oraz amin trzeciorzędowych, obliczone na podstawie wykazu leków refundowanych zamieszczonych w Obwieszczeniu MZ z dnia 29 czerwca 2016 r. oraz danych dotyczących wielkości sprzedaży w okresie od kwietnia 2015 do marca 2016 r. (Inhibitorom COMT, które nie są refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu, przypisano średni koszt refundowanych leków przeciwparkinsonowych w analizie podstawowej lub koszt zerowy w analizie wrażliwości.) Dawkowanie przyjęto na poziomie DDD. Szczegółowe dane kosztowe omówiono w rozdziale 5.1.2 w analizie ekonomicznej.

Warianty analizy

W AWB wnioskodawca przedstawił warianty analizy wrażliwości na podstawie danych z analizy ekonomicznej Aestimo 2012 oraz badania Findley 2011. Uwzględniono wariant minimalny, maksymalny i podstawowy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	2017 r.	2018 r.	2019 r.
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	673 (674)	699 (700)	726 (728)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	30 (min. 17 – max. 54)	48 (min. 20 – max. 61)	53 (min. 22 – max. 68)

*Wartości zostały wykorzystane w scenariuszu aktualnym. Wartości podane w nawiasie zostały uwzględnione w scenariuszu prognozowanym

**jest to liczba pacjentów, którzy rozpoczną leczenie systemem Duodopa w danym roku

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ- koszty [zł]				
	Bez RSS			Z RSS	
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok
scenariusz istniejący					
Duodopa - lek	0	0	0	0	0
Pozostałe koszty*					
Leczenie standardowe					
Stany zdrowia					
Działania niepożądane	0	0	0	0	0
Razem					
scenariusz nowy					
Duodopa - lek					
Pozostałe koszty					
Leczenie standardowe					
Stany zdrowia					
Działania niepożądane					
Razem					
koszty inkrementalne					
Duodopa - lek					
Pozostałe koszty					
Leczenie standardowe					
Stany zdrowia					
Działania niepożądane					
Razem	4 638 120	12 662 644	21 546 207		

*Obejmują koszty kwalifikacji, hospitalizacji, monitorowania i przerwania leczenia.

Objęcie refundacją systemu Duodopa przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika. Z racji tego, że wydatki inkrementalne są wyższe w przypadku szacowania kosztów stanów zdrowia na podstawie badania Findley 2011 w niniejszym opracowaniu przedstawiono oszacowane na jego podstawie wyniki. Koszty płatnika wzrosną o ok. 4,64 mln PLN w I roku, 12,66 mln PLN w II roku i 21,55 mln PLN w III roku refundacji w przypadku braku RSS, a o ok. [] PLN w I roku, [] PLN w II roku refundacji, uwzględniając proponowany RSS przy szacowaniu kosztów na podstawie badania Findley 2011. Z racji tego, że wnioskodawca zaproponował RSS obejmujący dwa lata refundacji, koszty dla III roku będą takie same jak w przypadku braku uwzględnienia RSS.

W przypadku perspektywy wspólnej koszty inkrementalne będą niższe o kilkadziesiąt tysięcy złotych (10 tys. - 40 tys.) w wariancie bez i z RSS, co oznacza, że refundacja leku Duodopa wpłynie na obniżenie kosztów ponoszonych przez pacjenta. W przypadku szacowania kosztów na podstawie analizy Aestimo 2012 wydatki inkrementalne są niższe. Różnice w kosztach inkrementalnych wahają się w granicach 10 tys. – 50 tys. PLN.

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Definicja populacji jest zgodna z Programem Lekowym, aczkolwiek zdaniem wnioskodawcy niemożliwe było uwzględnienie wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia z proponowanego PL. Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie systemem Duodopa oszacowano na podstawie danych o rzeczywistym zużyciu Duodopy w państwach europejskich. Zdaniem wnioskodawcy przyjęte założenie może być niewłaściwe ze względu na różnicę w stopniu rozwoju opieki medycznej w Polsce i państwach, w których Duodopa jest już finansowana. Liczba pacjentów może być przeszacowana – terapia wymaga odpowiednio przeszkolonego personelu medycznego i obecnie jedynie w 3–4 ośrodkach w Polsce mogłoby być realizowane świadczenie wszczęcia systemu Duodopa. Według obliczeń własnych, wykonanych w rozdziale 3.3 na podstawie danych NFZ dotyczące wszczęcie stymulatora struktur głębokich mózgu / stymulatora nerwu błędnego i opinii ekspertów, liczba pacjentów objętych leczeniem systemem Duodopa może wynosić ok. 23 chorych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Okres analizowany obejmuje 3 lata (od stycznia 2017 r.). Wybór dłuższego horyzontu czasowego niż 2 lata, tj. okres wymagany w wytycznych AOTMiT, wynika z dostępności danych dotyczących pacjentów rozpoczynających leczenie systemem Dudopa za granicą w dłuższym okresie.
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	Założenia dotyczące finansowania leków są zgodne z wykazem leków refundowanych, zamieszczonym w Obwieszczeniu MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca nie uwzględnił apomorfiny, która nie jest refundowana w Polsce, ale jest dostępna na rynku. Zgodnie z opinią dr Anny Bajer – Czajkowskiej apomorfina jest stosowana w Polsce w pojedynczych przypadkach i finansowana przez pacjenta.
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?	?	Wnioskowanie na podstawie NFZ nie jest możliwe, gdyż nie uwzględniają apomorfiny, która jest komparatorem niepodlegającym refundacji w Polsce.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Proponowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw przy przyjętych założeniach nie jest spójna z danymi z wniosku.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
		Dostawca zadeklarował się dostarczyć w I roku refundacji 800 opakowań Duodopy, zawierających po 7 kaset preparatu, czyli łącznie 5600 kaset. Biorąc pod uwagę, że w I roku jest leczonych Duodopą średnio 20 pacjentów, potrzebne jest 7300 kaset. Sytuacja jest podobna w kolejnych dwóch latach refundacji.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Kwestia ta została omówiona w rozdziale 3.1.2 AWA Wnioskowane warunki objęcia refundacją.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Kwestia ta została omówiona w rozdziale 3.1.2 AWA Wnioskowane warunki objęcia refundacją.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Z uwagi na znaczną różnicę w rocznym koszcie terapii systemem Duodopa w porównaniu do optymalnej terapii doustnej, każda zmiana liczby pacjentów, którzy będą stosować system Duodopa, będzie w znaczący sposób wpływać na wydatki inkrementalne. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił warianty skrajne. Minimalna liczba pacjentów, którzy rocznie rozpoczynają terapię stanowi wariant minimalny analizy, zaś maksymalna liczba pacjentów, którzy rocznie rozpoczną leczenie stanowi wariant maksymalny analizy. W AW uwzględniono także takie parametry jak: liczebność populacji docelowej, zużycie systemu Duodopa, parametry AW z CUA, koszt monitorowania BSC, koszt leków BSC.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

AW – analiza wrażliwości

BSC – zoptymalizowana terapia standardowa (ang. Best Supportive Care)

6.2.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- Wnioskodawca wskazał, iż oszacowanie populacji docelowej obarczone jest dużą niepewnością i ma charakter przybliżony ze względu na brak odpowiednich danych epidemiologicznych dla Polski (raport GUS z 2004 r.) oraz niską wiarygodność części badań zagranicznych. Zdaniem wnioskodawcy wielkość oszacowanej populacji docelowej nie ma wpływu na wyniki inkrementalne analizy oraz ma znikomy wpływ na wydatki całkowite płatnika.
- Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie systemem Duodopa oszacowano na podstawie danych o rzeczywistym zużyciu leku w państwach europejskich, zestawiając je z opinią polskich ekspertów. Doświadczenie państw, w których Duodopa jest finansowana może nie mieć przełożenia na doświadczenia w kraju.
- W analizie założono, że wszyscy pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie systemem Duodopa, leczeni są co najmniej przez pół roku (odpowiada to sytuacji, w której wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie na początku roku lub w połowie roku). W rzeczywistości pacjent może przerwać leczenie w dowolnym momencie. Przyjęcie powyższego założenia wpływa na przeszacowanie kosztu ocenianej interwencji.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

- Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej założono brak wykonywania zabiegu DBS u pacjentów powyżej 70. roku życia, podczas gdy dane NFZ wskazują, że zabieg ten jest wykonywany w tej grupie pacjentów. Powyższe może wpływać na przeszacowanie populacji docelowej.

- Z racji tego, że nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, którzy rozpoczną leczenie systemem Duodopa na podstawie polskich danych epidemiologicznych, wnioskodawca posłużył się różnymi źródłami danych, co może prowadzić do nieprecyzyjnego oszacowania liczby tych pacjentów.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości, z uwzględnieniem następujących parametrów:

- liczebność populacji docelowej,
- liczba pacjentów rozpoczynających leczenie systemem Duodopa w kolejnych latach,
- zużycie systemu Duodopa,
- parametry z CUA (dotyczące przerywania leczenia),
- koszt monitorowania BSC,
- koszt leków BSC.

Parametrem w największym stopniu wpływającym na wyniki analizy okazała się liczba pacjentów rozpoczynających leczenie systemem Duodopa w kolejnych latach. W wariantcie minimalnym założono, że w kolejnych latach liczba pacjentów rozpoczynających leczenie systemem Duodopa wyniesie: 17, 20, 22 osoby. W wariantcie maksymalnym natomiast: 54, 61, 68 osób. Liczba pacjentów w wariantcie podstawowym, którzy rozpoczną leczenie systemem Duodopa w kolejnych latach wynosiła 30, 48, 53.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości BIA (Findley 2011) – koszty inkrementalne.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]				
	I rok		II rok		III rok
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez/z RSS
Wariant podstawowy					
Razem	4 638 120		12 662 644		21 546 207
Wariant minimalny					
Duodopa - lek					
Pozostałe koszty					
Leczenie standardowe					
Stany zdrowia					
Działania niepożądane					
Razem	2 704 117		6 088 952		9 666 141
Wariant maksymalny					
Duodopa - lek					
Pozostałe koszty					
Leczenie standardowe					
Stany zdrowia					
Działania niepożądane					
Razem	8 364 369		18 834 336		29 899 292

Koszty inkrementalne w perspektywie NFZ przy uwzględnieniu scenariusza Findley 2011 będą niższe w wariantcie minimalnym w porównaniu do wariantu podstawowego o ok. 1,9 mln w I roku refundacji, 6,6 mln w II roku i 11,8 mln w III roku, a wyższe w wariantcie maksymalnym o ok. 3,7 mln, 6,2 mln i 8,4 mln bez uwzględnienia RSS. W przypadku szacowania kosztów na podstawie analizy Aestimo 2012 koszty w wariantcie

minimalnym będą niższe o 1,9 mln, 6,4 mln i 11,6 mln PLN, a w wariantcie maksymalnym o 3,3 mln, 6,0 mln i 8,4 mln PLN bez uwzględnienia RSS.

W przypadku uwzględnienia RSS zarówno w przypadku szacowania kosztów na podstawie badania Findley 2011, jak i analizy Aestimo 2012, koszty inkrementalne w scenariuszu minimalnym będą niższe o ok. [redacted] PLN w I roku refundacji i ok. [redacted] PLN w II roku refundacji, natomiast w scenariuszu maksymalnym niższe o ok. [redacted] w I roku refundacji i ok. [redacted] PLN w II roku refundacji w porównaniu do wariantów minimalnego i maksymalnego bez RSS. Wnioskodawca nie zaproponował RSS dla III roku refundacji, dlatego koszty inkrementalne będą takie same jak w wariantach bez RSS.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono także obliczenia uwzględniające koszty społeczne. Całkowite wydatki inkrementalne w tej perspektywie ulegną zmniejszeniu o ok. 13% przy kosztach stanów zdrowia wyznaczonych na podstawie publikacji Findley 2011, a o ok. 21% przy kosztach stanów zdrowia wyznaczonych na podstawie analizy ekonomicznej Aestimo 2012. Szacując koszty na podstawie badania Findley 2011 koszty inkrementalne dla płatnika bez uwzględnienia RSS wyniosą 4,2 mln, 11,1 mln i 18,8 mln zł odpowiednio w I, II i III roku refundacji, a z uwzględnieniem RSS [redacted], [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji. Koszty inkrementalne z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia RSS wyniosą 3,88 mln, 9,89 mln i 16,26 mln zł, a z uwzględnieniem RSS [redacted], [redacted], [redacted] zł odpowiednio w I, II i III roku refundacji, przy oszacowaniach kosztów na podstawie analizy Aestimo 2012. Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika i pacjentów nieznacznie różniły się od przedstawionych powyżej kosztów inkrementalnych płatnika – były to różnice rzędu 10 tys. – 30 tys. PLN.

6.2.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzając weryfikację poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu, odstąpiono od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Szczegółowe ograniczenia analizy wnioskodawcy zostały omówione w rozdziale 6.3.1.

6.3. Komentarz Agencji

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Duodopa dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego zarówno w przypadku nieuwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka jak i przy jego uwzględnieniu.

W przypadku szacowania kosztów na podstawie badania Findley 2011 koszty płatnika wzrosną o ok. 4,6 mln PLN w I roku, 12,7 w II roku i 21,6 mln PLN w III roku refundacji w przypadku braku RSS, a o ok. [redacted] PLN w I roku, [redacted] PLN w II roku oraz [redacted] PLN w III roku refundacji, uwzględniając proponowany RSS.

W przypadku szacowania kosztów na podstawie analizy Aestimo 2012 wzrost kosztów płatnika wyniesie ok. 4,6 mln PLN w I roku, 12,4 w II roku i 21,0 mln PLN w III roku refundacji, zakładając brak RSS, a ok. [redacted] PLN w I roku, [redacted] PLN w II roku oraz [redacted] PLN w III roku refundacji przy uwzględnieniu RSS.

Do wzrostu kosztów płatnika dochodzi zarówno w przypadku wariantu minimalnego, jak i maksymalnego. Przy szacowaniu kosztów na podstawie badania Findley 2011 koszty inkrementalne leżą w granicach 2,7 mln – 8,4 mln PLN w I roku refundacji, 6,1 mln – 18,9 mln PLN w II roku refundacji oraz 9,7 – 29,9 mln w III roku refundacji, nie uwzględniając RSS. Przy szacowaniu kosztów na podstawie analizy Aestimo. koszty inkrementalne leżą w granicach 2,7 mln – 8,2 mln PLN w I roku refundacji, 5,9 mln – 18,3 mln PLN w II roku refundacji oraz 9,4 mln – 29,1 mln w III roku refundacji, nie uwzględniając RSS

Do głównych ograniczeń modelu wnioskodawcy, wpływających na wiarygodność ostatecznych oszacowań wpływu na budżet płatnika publicznego należy oszacowanie liczby pacjentów, którzy rozpoczną leczenie systemem Duodopa na podstawie zagranicznych publikacji oraz założenie modelu, że wszyscy pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie systemem Duodopa, leżeni są co najmniej przez pół roku.

Zwrócono także uwagę na różnice między analizami wnioskodawcy dotyczącymi rozpatrywanego aktualnie wniosku, a wniosku z 2012 r. Przede wszystkim istnieje różnica w liczbie pacjentów i sposobie jej szacowania.

Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie zastosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku w 2012 r. wynosiła 22, 74 i 148 w kolejnych latach refundacji, natomiast według obecnych oszacowań: 30, 48 i 53. Liczbę tych pacjentów w 2012 r. oszacowano na podstawie danych sprzedażowych dotyczących zużycia systemu Duodopa w 5 największych krajach europejskich – Francji, Hiszpanii, Niemczech, Wielkiej Brytanii i we Włoszech. W 2016 r. liczbę pacjentów oszacowano na podstawie publikacji dotyczących zużycia preparatu Duodopa w Rumunii, Belgii, Francji i Finlandii.

Różnice pomiędzy analizami dotyczą także kosztów. W 2012 r. w analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty zabiegu DBS, których nie uwzględniono w analizie z 2016 r. W 2012 r. koszty kwalifikacji i rozpoczęcia terapii systemem Duodopa uwzględniono tylko w analizie wrażliwości, a nie uwzględniono ich w wariancie podstawowym, jak w roku 2016.

W analizie z 2012 r. koszty inkrementalne bez RSS są nieznacznie niższe w I roku refundacji i wynoszą ok. ■■■■■, a wyższe w kolejnych latach – ok. ■■■■■ w II roku i ■■■■■ zł w III roku refundacji. Jest to związane inną niż w 2016 r. liczbą pacjentów leczonych systemem Duodopa w kolejnych latach.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono rozwiązania, których zastosowanie w latach 2017 – 2019 spowoduje oszczędności w ramach budżetu na refundację, pozwalające na pokrycie kosztów refundacji wnioskowanej terapii. Źródłami oszczędności pozwalającymi na pokrycie wydatków związanych z refundacją leku Duodopa są – proponowany przez wnioskodawcę RSS oraz wprowadzenie na rynek leku generycznego zawierającego trastuzumab. Wydatki inkrementalne w analizie racjonalizacyjnej oszacowano na podstawie danych z analizy ekonomicznej Aestiomo 2012, ze względu na wyższą różnicę między wydatkami w scenariuszu aktualnym i prognozowanym w porównaniu do badania Findley 2011. Z racji tego, że koszty stanów zdrowia zostały oszacowane na podstawie zagranicznych doświadczeń, mogą nie odzwierciedlać faktycznych kosztów ponoszonych w kraju. W konsekwencji wyniki analizy racjonalizacyjnej mogą być niewiarygodne.

Zgodnie z ustawą o refundacji „Urzędowa cena zbytu, [...] z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu”. Zdaniem wnioskodawcy w związku z tym, że preparat Herceptin jest jedynym refundowanym preparatem w grupie limitowej 1082.0, wprowadzenie leku generycznego spowoduje spadek kosztów refundacji leków ze wspomnianej grupy limitowej o przynajmniej 25%. Analizując dane sprzedażowe preparatu Herceptin w okresie od lipca 2012 do marca 2016 r. wnioskodawca założył, że miesięczne zużycie trastuzumabu w okresie kwiecień 2016 – grudzień 2019 r. będzie równe średniemu zużyciu z ostatnich 12 miesięcy (kwiecień 2015 – marzec 2016 r.). Założenie to jest uproszczeniem i rozwiązaniem konserwatywnym, gdyż zauważalna jest tendencja do wzrostu zużycia danego leku. Wnioskodawca zaprognozował wydatki płatnika, zakładając, że wprowadzenie leku generycznego obniży obecny limit finansowania o 25%.

Pozytywna decyzja refundacyjna spowoduje wzrost wydatków płatnika o 4,5 mln zł w 2017 r., 12,3 mln zł w 2018 r. oraz 21,0 mln zł w 2019 r., czyli łącznie 37,9 mln zł. W przypadku

Refundacja leku generycznego spowoduje obniżenie kosztów ponoszonych na refundację o zł. Obydwa działania mogą spowodować oszczędności dla płatnika pozwalające na pokrycie wydatków związanych z refundacją systemu Duodopa.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 37. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL i uwagami ekspertów oraz analityków Agencji

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
Uwagi ekspertów Agencji		
Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.	-	Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz: <i>Konieczne jest stworzenie odpowiedniego systemu Kwalifikacji chorych do DBS-u, systemu Duodopa oraz wlewów apomorfiny. Pacjenci powinni być diagnozowani w ośrodkach, w których lekarze mają doświadczenie w kwalifikacji chorych do DBS-u. W procedurze kwalifikacji poza neurologiem mającym co najmniej 5-letnie doświadczenie w leczeniu chorych z chorobą Parkinsona, powinien brać udział neurochirurg mający doświadczenie w zakresie w głębokiej stymulacji mózgu, psycholog celem diagnostyki otępienia i psychiatra oceniający chorego pod kątem ewentualnego występowania zaburzeń emocjonalnych (depresja).</i>
	-	Dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal: <i>Proponuję rozważenie doprecyzowania kwestii zespołów koordynacyjnych kwalifikujących do terapii Duodopą w celu zorganizowania ich w ramach działalności ośrodków z największym doświadczeniem w leczeniu choroby Parkinsona.</i>
1. Kryteria kwalifikacji: 6) obecność przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu;	-	Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz: <i>Proponuję w kolumnie świadczeniobiorcy w 1) Kryteria kwalifikacji pkt. 6 dopisać konsultacja neurochirurga mającego doświadczenie w wykonywaniu DBS.</i>
Uwagi Analityków Agencji		
1. Kryteria kwalifikacji: 5) wyczerpanie możliwości prowadzenia skutecznej terapii co najmniej dwoma lekami doustnymi o różnych mechanizmach działania lub wystąpienie działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tych leków;	Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona odpowiadającej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i (lub) dyskinezy, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników.	Zapis w programie powinien być zgodny z zapisem ChPL i wskazywać na stosowanie terapii skojarzonej.
1. Kryteria kwalifikacji: 8) ocena nastroju w skali Becka oraz badanie psychologiczne – ocena funkcji poznawczych wg. Kryteriów rozpoznania otępienia w chorobie Parkinsona (Emre et al. Mov Disord 2007)	-	W zapisie nie doprecyzowano jaki zakres wyników kwalifikuje chorych do włączenia do programu lekowego.

Większość ekspertów, którzy przekazali swoją opinię podczas prac nad niniejszą analizą nie zgłosiła uwag do zapisów programu lekowego. Dr n. med. Bożena Adamkiewicz wskazała, iż *warunki programu są jasno określone i są zgodne z obowiązującymi standardami.*

Dwóch ekspertów zgłosiło uwagi dotyczące doprecyzowania kwestii Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona.

Analicy Agencji zwrócili ponadto uwagę na brak doprecyzowania wyników uzyskanych przez pacjenta w skali Becka oraz w badaniach psychologicznych, które kwalifikują pacjenta do programu. Zauważyć należy, iż we wniosku z 2012 r. podano szczegółową interpretację wyników kwalifikujących pacjenta do leczenia systemem Duodopa według kryteriów UKPDS Brain Bank Criteria, w przypadku których wskazano, iż wynik > 20 punktów w kwestionariuszu Becka świadczy o umiarkowanej lub głębokiej depresji. W poprzedniej wersji programu podano również szczegółowo interpretację oceny zaburzeń poznawczych „otępienie lekkie nie stanowi przeciwwskazania do leczenia; umiarkowane lub nasilone zaburzenia poznawcze stanowią przeciwwskazanie”. W obecnym programie w kryteriach uniemożliwiających kwalifikację do programu wskazano natomiast ciężką depresję w skali Becka lub znaczne nasilenie dysfunkcji poznawczych, uniemożliwiające dalszą współpracę chorego, a tym samym skuteczną kontynuację terapii.

Proponowany w 2012 r. Program lekowy w badaniach przeprowadzanych w ramach kwalifikacji pacjenta do leczenia uwzględniał również ocenę radiologiczną położenia cewnika w jelicie, co zostało uwzględnione w obecnie proponowanym Programie w informacji o badaniach wykonywanych podczas monitorowania leczenia. W treści obecnego programu znajduje się natomiast informacja o konieczności wykonania oceny stanu ruchowego (czas spędzany w stanie off/on z uciążliwymi dyskinezami i ocena zaburzeń poznawczych (skala Addenbrooke's Cognitive Examination), które nie były wymieniane we wcześniejszej propozycji. W nowym programie w kryteriach kwalifikacji wprowadzono również zapis zgodny z ChPL leku Duodopa dotyczący codziennej obecności i pomocy ze strony opiekuna, który będzie w stanie obsłużyć PEG oraz pompę.

Program z 2012 r. uwzględniał również wymagania wobec świadczeniodawców realizujących program terapeutyczny.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych, w wyniku którego odnalazł 7 rekomendacji 4 organizacji, w tym cztery pozytywne: dwie francuskie – HAS 2013 (2006 i 2007), jedną australijską – PBAC 2010 oraz trzy negatywne: jedną kanadyjską – CADTH 2009 oraz dwie szkockie – SMC 2015 i 2006.

W dniu 24.02.2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia aktualnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu Duodopa:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) – Irlandia
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Dental and Pharmaceutical Benefits Agency in Sweden (TLV) – Szwecja;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Danish Medicines Agency – Dania;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia.

Zastosowano słowa kluczowe: *Duodopa*

Odnaleziono łącznie 13 rekomendacji opracowanych przez 8 różnych organizacji. Ostatecznie, po uwzględnieniu aktualizacji rekomendacji, 4 organizacje wydały negatywną opinię (NCPE 2013, GMMMG 2013,

CADTH 2009 oraz AWMSG 2007), natomiast 4 pozytywną (SMC 2016, PBAC 2016, HAS 2013, TLV 2005). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

W pozytywnej rekomendacji szkockiego SMC 2016 wskazano na ograniczenie populacji pacjentów do osób z przeciwwskazaniami do DBS. Natomiast w rekomendacji szwedzkiego TLV zwrócono uwagę na fakt, że lek nie jest efektywny kosztowo, ale ze względu na to, że jest lekiem sierocym powinien być refundowany.

W negatywnych rekomendacjach wskazuje się na niepewność w zakresie długotrwałej skuteczności klinicznej i kosztowej (NCPE 2013, AWMSG 2007 i GMMG 2013) oraz wysokie koszty w porównaniu z terapią standardową (CADTH 2009).

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla leku Duodopa

Organizacja, rok, kraj/region	Decyzja	Treść i uzasadnienie
SMC 2016, 2015, 2006 (Szkocja)	Pozytywna	2016 r. Treść: Duodopa w postaci żelu jest akceptowalna do stosowania w ograniczonych przypadkach we wskazaniu: leczenie zaawansowanej postaci ChP u pacjentów, którzy pozytywnie odpowiadali na lewodopę, z poważnymi fluktuacjami motorycznymi, i hiperkinezą/dyskinezą, kiedy dotychczasowe leczenie skojarzone nie przynosi już zadowalających efektów. Ograniczenie: tylko dla pacjentów z przeciwwskazaniami do DBS.
	Negatywna	Wskazanie: jak powyżej. Uzasadnienie: Zbyt wysoki koszt terapii w stosunku do uzyskiwanych efektów klinicznych
PBAC 2016, 2010 (Australia)	Pozytywna	Treść: Duodopa jest rekomendowana w leczeniu zaawansowanej postaci ChP u pacjentów z poważnymi fluktuacjami ruchowymi, nieodpowiadającymi na leczenie doustne. Uzasadnienie: ICER jest wysoki, ale dopuszczalny w porównaniu ze standardowym leczeniem – lekami doustnymi, apomorfiną i DBS.
NCPE 2013 (Irlandia)	Negatywna	Treść: NCPE nie rekomenduje refundacji leku Duodopa w proponowanej cenie. Uzasadnienie: Nie ma pewności co do długoterminowego działania leku na stany „on”.
HAS 2013, 2007, 2006 (Francja)	Pozytywna	Treść: dopuszczenie do umieszczenia na liście leków zatwierdzonych do użytku w szpitalach. Wskazanie: leczenie zaawansowanej ChP u pacjentów reagujących na lewodopę, u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe oraz hiperkineza i dyskineza, a dostępne skojarzenia leków nie przynoszą zadowalających wyników.
GMMG 2013 (Wielka Brytania)	Negatywna	Treść: GMMG nie rekomenduje stosowania produktu Duodopa w postaci żelu dojelitowego do leczenia zaawansowanej ChP. Uzasadnienie: Istnieje ograniczona ilość dowodów dotyczących długoterminowej efektywności klinicznej i kosztowej. Według ustalonych kryteriów Duodopa zalicza się do leków o niskim priorytecie finansowania.
CADTH 2009 (Kanada)	Negatywna	Treść: CADTH nie rekomenduje umieszczenia Duodopy na liście leków refundowanych. Uzasadnienie: Wysoki koszt terapii w porównaniu z terapią standardową, a także niska jakość dostępnych badań.
AWMSG 2007 (Wielka Brytania)	Negatywna	Treść: Duodopa nie powinna być rekomendowana do leczenia pacjentów z zaawansowaną ChP, odpowiadających na lewodopę. Uzasadnienie: Dane dotyczące efektywności klinicznej i kosztowej są niewystarczające, aby AWMSG mogło rekomendować ich stosowanie.
TLV 2005 (Szwecja)	Pozytywna	Uzasadnienie: lek nie jest efektywny kosztowo, ale ze względu na to, że jest to lek sierocy, a pacjenci odnoszą korzyści decyzja dotycząca refundacji jest pozytywna

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	100 % refundacji	TAK
Belgia	TAK	100 % refundacji	TAK
Bułgaria	TAK	100 % refundacji	TAK
Chorwacja	TAK	100 % refundacji	brak danych
Cypr	NIE	N/D	NIE
Czechy	TAK	100 % refundacji	TAK
Dania	TAK	100 % refundacji	TAK
Estonia	TAK	N/D	TAK
Finlandia	TAK	100 % refundacji	TAK
Francja	TAK	100 % refundacji	TAK
Grecja	TAK	100 % refundacji	TAK
Hiszpania	TAK	100 % refundacji	TAK
Holandia	TAK	100 % refundacji	TAK
Irlandia	TAK	100 % refundacji	TAK
Islandia	NIE	N/D	NIE
Liechtenstein	NIE	N/D	NIE
Litwa	NIE	N/D	NIE
Luksemburg	TAK	100 % refundacji	TAK
Łotwa	NIE	N/D	NIE
Malta	NIE	N/D	NIE
Niemcy	TAK	100 % refundacji	TAK
Norwegia	TAK	100 % refundacji	TAK
Portugalia	TAK	N/D	TAK
Rumunia	TAK	100 % refundacji	TAK
Słowacja	TAK	100 % refundacji	TAK
Słowenia	TAK	100 % refundacji	TAK
Szwajcaria	TAK	100 % refundacji	TAK
Szwecja	TAK	100 % refundacji	TAK
Węgry	TAK	100 % refundacji	TAK
Wielka Brytania	TAK	100 % refundacji	TAK
Włochy	TAK	100 % refundacji	TAK

*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Duodopa jest obecnie refundowany w 26 krajach UE i EFTA (na 32 wskazane), w tym w 5 krajach o zbliżonym do Polski PKB. Krajami o podobnym PKB, gdzie system Duodopa nie jest dostępny na rynku jest Litwa i Łotwa. We wszystkich krajach, w których lek jest

refundowany pacjent otrzymuje lek bezpłatnie oraz wprowadzony został instrument dzielenia ryzyka (wnioskodawca nie przekazał informacji dotyczącej instrumentu dzielenia ryzyka w Chorwacji). W 17 krajach (w tym w 5 krajach o podobnym do Polski PKB) kwota refundacji jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto w Polsce.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 7 opinii ekspertów klinicznych dotyczących finansowania terapii systemem Duodopa we wnioskowanym wskazaniu.

Eksperci opowiadają się za finansowaniem leku Duodopa ze środków publicznych, zwracając uwagę, że kwalifikacja do terapii powinna być zgodna z Programem Lekowym, tj. obejmować pacjentów, którzy rzeczywiście mają przeciwwskazania do DBS. Pacjenci powinni być diagnozowani w ośrodkach, w których lekarze mają doświadczenie w kwalifikacji chorych do DBS. Dr Anna Bajer-Czajkowska zwraca jednak uwagę, że dane dotyczące skuteczności leczenia i bezpieczeństwa długotrwałej terapii lekiem Duodopa są ograniczone. Co więcej występuje duża liczba powikłań związanych z procedurą PEG lub pompą.

Jako argumenty za finansowaniem eksperci wymieniają poprawę funkcjonowania pacjentów i możliwe zmniejszenie kosztów związanych z opieką nad pacjentami. Podkreślają oni, że jest to jedyna możliwość terapii dla chorych z zaawansowaną ChP, u których istnieją przeciwwskazania do DBS. Eksperci zwracają jednak uwagę, że system Duodopa powinien być stosowany u wyselekcjonowanej grupy pacjentów.

Jako argumenty przeciw finansowaniu systemu Duodopa prof. Danuta Ryglewicz wymieniła wysokie koszty.

Tabela 39. 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>Dr n. med. Bożena Adamkiewicz</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>Neurologiczny Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi</p>	<p><i>Metoda ta ma zastosowanie w skrajnie zaawansowanej ChP. Należy do leczenia „rescue therapy”, u chorych, u których nie można zastosować DBS.</i></p>	<p><i>DBS jest metodą refundowaną stosowaną we wskazaniach jak Duodopa. Należy jednak zauważyć, że przeciwwskazaniem do DBS jest depresja i otępienie – DBS może być stosowana z powodzeniem u ok 10-20% chorych.</i></p>	<p><i>Powinna być prężna refundacja metody- dotyczy osób ze skrajnie zaawansowaną ChP, chorzy Ci wymagają pomocy innych osób, nie są aktywni zawodowo, przyjmują też inne leki. Docelowa grupa objęta leczeniem tą metodą będzie stosunkowo nieliczna.</i></p>
<p>Dr n. med. Anna Bajer-Czajkowska</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>Klinika Neurologii SPSK NR 1 w Szczecinie</p>	<p><i>Wnioskowana technologia powinna być refundowana ze środków publicznych. Dotychczas udowodniono, że stosowanie tej metody leczenia (LCIG: levodopa-carbidopa intestinal gel) u ściśle określonej grupy chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona skutkuje lepszą kontrolą fluktuacji ruchowych i redukcją dyskinez, jednocześnie poprawiając sprawność ruchową i jakość życia pacjentów. Poprawa funkcjonowania powinna skutkować zmniejszeniem kosztów opieki nad tymi chorymi zarówno finansowanych ze środków publicznych, jak i ze środków chorego i jego rodziny.</i></p>	<p><i>Brak</i></p>	<p><i>Dane dotyczące skuteczności leczenia i bezpieczeństwa długotrwałej terapii LCIG są ciągle ograniczone. Uwagę zwraca duża liczba powikłań związanych z procedurą PEG lub pompą, w wynikach niektórych badań odsetek chorych, którzy doznali zdarzeń niepożądanych wynosił nawet 76% a w przypadku 17% były to zdarzenia ciężkie. Zdarzenia niepożądane były przyczyną przerwania terapii u 17% chorych. Uważam, że rzeczywistą korzyść z takiego leczenia mogą odnieść tylko precyzyjnie wyselekcjonowani chorzy przez zespół doświadczonych w zakresie leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona klinicystów.</i></p>
<p>Dr hab. n. med. Maria Ejma</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>Uniwersytecki Szpital Kliniczny</p>	<p><i>Dojelitowe podawanie preparatu Duodopa jest leczeniem skutecznym w zaawansowanej postaci choroby Parkinsona i jego koszty będą istotnie niższe niż koszty długoterminowej opieki</i></p>	<p><i>Brak</i></p>	<p><i>Leczenie preparatem Duodopa powinno być finansowane ze środków publicznych a kwalifikacja chorego do takiego leczenia winna być przeprowadzona przez lekarza specjalistę, zajmującego się</i></p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. Finansowania ze środków publicznych
im. Jana M kulicza-Radeckiego we Wrocławiu	nad niesprawnym pacjentem		schorzeniami pozapiramidowymi. Korzyści uzyskane leczeniem preparatem Duodop (poprawa jakości życia chorego, brak konieczności rozszerzonej, długotrwałej opieki nad chorym) przewyższają jego koszty. Opracowanie dokładnych wytycznych dotyczących podania leku i zorganizowanie specjalistycznego nadzoru nad kwalifikacją i dalszą opieką nad chorym zapewni odpowiednio wysoki standard leczenia. Finansowanie leczenia ze środków publicznych zapewni wszystkim potrzebującym pacjentom równy dostęp do terapii
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>- System Duodopa (levodopum+carbidopum) ma udokumentowaną skuteczność w leczeniu choroby Parkinsona</p> <p>- Skuteczność w leczeniu objawów ruchowych choroby nie jest mniejsza niż dostępnego na rynku systemu DBS</p> <p>-Unikalna cechą jest możliwość zastosowania u osób które mają zaburzenia poznawcze gdzie wszczepienie DBS jest przeciwwskazane</p> <p>- Nieznacznie inny profil działań niepożądanych: niekorzystny wpływ na objawy neuropsychiatryczne, funkcje poznawcze wydają się być nieco większy w przypadku leczenia DBS do STN, natomiast działania niepożądane systemu Duodopa są związane przede wszystkim z implantacją samego układu.</p>	Brak	System Duodopa (levodopum+carbidopum), żel dojelitowy pozwala uzyskać bardzo stabilne, w porównaniu z obserwowanymi po doustnych postaciach leku, stężenia lewodopy w osoczu. Stabilizacja osoczowych stężeń lewodopy prowadzi do bardzo znacznej poprawy w zakresie fluktuacji i dyskinez. Analiza danych z dużego badania prospektywnego wykazała, istotne skrócenie czasu „off” w ciągu dnia średnio o 69%, skrócenie stanów „on” z uciążliwymi dyskinezami o 47% oraz wydłużenie łącznego czasu trwania stanów „on” bez dyskinez lub z nieuciążliwymi dyskinezami o 69%. Rezultaty wcześniejszych badań wykazywały poprawę wyrażającą się istotnym obniżeniem wyników pełnej skali Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) oraz jej podskal. Ciągły dojelitowy wlew lewodopy pozwala również uzyskać znamienne zredukowanie nasilenia objawów pozaruchowych choroby Parkinsona, w tym lęku i zaburzeń snu. Zastosowanie Systemu Duodopa w sposób istotny poprawia jakość życia pacjentów z chorobą Parkinsona.
<p>Dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>Górnos Śląskie Centrum Medyczne im. prof. L. Gieca w Katowicach</p>	<p>Wskazania do finansowania terapii Duodopą ze środków publicznych wynikają z poniższych:</p> <p>- skuteczność leku potwierdzona w wiarygodnych badaniach oraz praktyką kliniczną</p> <p>- akceptowalne ryzyko powikłań</p> <p>- terapia alternatywna dla stosowanej w Polsce (przy przeciwwskazaniach do głębokiej</p>	Brak	Popieram wysiłki na rzecz poszerzenia możliwości terapii w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona przy wyczerpaniu skuteczności terapii doustnej/transdermalnej w kontroli stanów on-off i/lub przy obecności dyskinez u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu. Dystrybucja wnioskowanego produktu w ramach programu

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. Finansowania ze środków publicznych
	<p>stymulacji mózgu) - poszerzenie bardzo skromnych możliwości terapii w zaawansowanej chorobie Parkinsona</p>		<p>lekowego zapewni objęcie terapią pacjentów mogących odnieść z niej największe korzyści oraz zapewni monitorowanie efektów i bezpieczeństwa leczenia.</p>
<p>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p> <p>Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie</p>	<p>W zaawansowanej chorobie Parkinsona występują fluktuacje ruchowe i dyskinezy, które nie poddają się terapii lekami dopaminergicznymi podawanymi doustnie lub transdermalnie. Podawanie w ciągłym wlewie dojelitowym żelu zawierającego lewodopę i kabidopę pozwala utrzymać stabilne stężenie lewodopy w osoczu co prowadzi do istotnego zmniejszenia fluktuacji i dyskinez. Aktualnie dostępną w kraju metodą leczenia tej grupy chorych jest głęboka stymulacja mózgu (DBS — deepbrain stimulation). Dla chorych, którzy mają przeciwwskazania do DBS-u, nie ma alternatywnych metod terapii jakimi są terapie infuzyjne: podawanie dojelitowe przez PEG żelu zawierającego lewodopę i karbidopę (System Duodopa) lub podskórnie podawanie apomorfiny we wlewie ciągłym.</p>	<p>Poza wysokimi kosztami: nie ma przeciwwskazań merytorycznych dla stosowania systemu Duodopa</p>	<p>System Duodopa powinien być finansowany ze środków publicznych, ale tylko w odniesieniu do grupy chorych u których rzeczywiście stwierdza się przeciwwskazania do DBS. Pacjenci powinni być diagnozowani w ośrodkach, w których lekarze mają doświadczenie w kwalifikacji chorych do DBS-u..</p>
<p>Dr n. med. Sławomir Wawrzyniak</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ w Bydgoszczy</p>	<p>Wzrastająca liczba pacjentów z ChP zgłaszających się do specjalisty, a co za tym idzie – większa liczba osób podejmująca leczenie farmakologiczne i chirurgiczne – DBS. Postępujący przebieg schorzenia i ewentualne przeciwwskazania do DBS stanowią w wybranych sytuacjach klinicznych metodę DD- Duodopy dojelitowej jako jedyłą możliwą alternatywę leczenia.</p>	<p>Brak</p>	<p>Zgodna z programem lekowym.</p>

Dodatkowo otrzymano 4 opinie ekspertów klinicznych dotyczące głównych uciążliwości związanych z ChP i wymaganej opieki.

Zdaniem ekspertów do najbardziej uciążliwych i dotkliwych objawów zaawansowanej postaci choroby Parkinsona należą fluktuacje ruchowe i dyskinezy. Eksperci wymieniają także zaburzenia poznawcze i nastroju, w tym depresję. Dr Bożena Adamkiewicz wymienia ponadto zaburzenia połykania i związane z nimi problemy z przyjmowaniem leków doustnych, pokarmów i płynów, które prowadzą do odwodnienia, nasilonego drżenia i zaburzeń autonomicznych (hipotonia ortostatyczna, zaparcia).

Zdaniem 2 ekspertów stosowanie systemu Duodopa, będzie się wiązało ze zmniejszeniem potrzeby sprawowania opieki nad pacjentem dzięki poprawie sprawności pacjenta, w tym skróceniu czasu stanów „off”. Zdaniem [REDACTED] opieka pielęgniarska polegałaby na kontroli sprawności systemu Duodopa – wizytach ambulatoryjnych, w domu pacjenta, a także zapewniona byłaby poprzez funkcjonowanie pielęgniarskiej linii telefonicznej/ internetowej. Zdaniem Prof. Ryglewicz opieka pielęgniarska przy stosowaniu systemu Duodopa może być wymagana w okresie wstępnym procedury oraz w innych przypadkach zależnych

od stanu klinicznego chorego. Zdaniem Dr Ejmy pacjenci stosujący system Duodopa będą wymagać okresowej dodatkowej opieki pielęgniarskiej.

Tabela 40. Opinie ekspertów dotyczące głównych uciążliwości związanych z ChP i wymaganej opieki

Ekspert	Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na zaawansowaną postać choroby Parkinsona?	Czy pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona wymagają całodobowej opieki pielęgniarskiej i czy taka opieka jest im zapewniana?	Czy pacjenci stosujący produkt leczniczy Duodopa wymagają dodatkowej opieki pielęgniarskiej w ramach opieki domowej?
<p>Dr n. med. Bożena Adamkiewicz</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>Neurologiczny Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi</p>	<p>Głównymi, sprawiającymi problemy objawami u osób z zaawansowaną chorobą Parkinsona są: fluktuacje ruchowe zwłaszcza: on-off czy zespół wearing off, dyskinezy (pląsawicze dystoniczne, zamrożenia), zaburzenia połykania i związane z tym problemy z przyjmowaniem leków doustnych pokarmów i płynów prowadzące do odwodnienia, nasilone drżenie, zaburzenia autonomiczne (hypotonia ortostatyczna, zaparcia), zaburzenia nastroju, brak samodzielności w czynnościach życia codziennego, spadek ogólnej wydolności.</p>	<p>Takiej opieki pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona wymagają – wymagają założenia/wymiany cewnika, zmiany pozycji ciała, pomocy w czynnościach higienicznych, w karmieniu, pojeniu. Obowiązki te w warunkach domowych są wypełniane przez członków rodziny chorego, o ile to możliwe lub też są prowadzone w ramach pobytu w DPS. Niestety całodobowa opieka pielęgniarska nie jest zapewniana. Jedyne tylko niewielka grupa pacjentów korzysta z formy pobytu dziennego.</p>	<p>Dojelitowe podawanie Duodopy skraca okresy off, zmniejszając nasilenie fluktuacji i dyskinez. Istotną zaletą jest możliwość prowadzenia chorych tą metodą w monoterapii. Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona nadal będą potrzebowali pomocy w pielęgnacji, jednakże w mniejszym zakresie i wymiarze czasowym, pielęgnacja ta będzie łatwiejsza np. do tej pory była stosowana u pacjenta leżącego, a obecnie leżącego Duodopa- u pacjenta siedzącego; poprawie ulega jakość życia chorego.</p>
<p>Dr hab. n. med. Maria Ejma</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p> <p>Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana M. Kulicza-Radeckiego we Wrocławiu</p>	<p>Najbardziej dotkliwymi objawami zaawansowanej choroby Parkinsona są fluktuacje ruchowe (objawy końca dawki, zespół przełączeń on-off, napady akinezy) oraz dyskinezy (pląsawicze i toniczne)</p>	<p>Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona nie wymagają okresowej opieki pielęgniarskiej, natomiast całodobowej opieki członka rodziny lub opiekuna.</p>	<p>Pacjenci stosujący produkt leczniczy Duodopa wymagają okresowej dodatkowej opieki pielęgniarskiej w ramach opieki domowej</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>Jakość życia kształtują zarówno objawy ruchowe, jak i pozaruchowe.</p> <p>Występowanie zaawansowanego stadium choroby Parkinsona wyznacza pojawienie się takich powikłań ruchowych choroby jak dyskinezy i fluktuacje. Niestety w tej fazie choroby mamy do czynienia również z pojawieniem się zaburzeń poznawczych, depresji, które są przeciwwskazaniem do wykonania zabiegu z wszczepieniem elektrod do głębokiej stymulacji mózgu (DBS) natomiast nie wykluczają metod infuzyjnych. Daje to szansę wyrównania powikłań ruchowych, poprawę sprawności w tej grupie chorych. Dowiedzono również, że zastosowanie systemu Duodopa poprawia jakość życia chorych.</p>	<p>Jak napisałem wyżej występowanie zaawansowanego stadium choroby Parkinsona jest związane z pojawieniem się powikłań ruchowych choroby takich jak dyskinezy i fluktuacje. Nie u wszystkich chorych jest to równoznaczne z koniecznością korzystania z całodobowej opieki pielęgniarskiej. Niewątpliwie chorzy, którzy mają zaburzenia poznawcze większą niesprawność i inne nasilone objawy pozaruchowe takiej opieki wymagają. W Polsce nie ma systemu specjalnej opieki pielęgniarskiej dla osób z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Chorzy są obsługiwani w ramach istniejących systemów: pielęgniarka środowiskowa oraz opieka instytucjonalna.</p>	<p>Prawdopodobnie ciężar opieki w przypadku takich chorych uległby zmniejszeniu, ze względu na poprawę sprawności chorych. Opieka pielęgniarska polegałaby na okresowych wizytach ambulatoryjnych lub domu chorego – kontrolujących sprawność systemu oraz pielęgniarskiej linii telefonicznej/internetowej (cały kraj) gdzie rodziny mogłyby uzyskać informację telefoniczną lub „on line”.</p>
<p>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz</p> <p>Konsultant Krajowy</p>	<p>Zaburzenia ruchowe.</p>	<p>W zdecydowanej większości nie, czasami są kierowani do Zakładów Opiekuńczo-leczniczych.</p>	<p>W okresie wstępnym procedury (pierwsze 7-10 dni) w niektórych przypadkach tak, to zależy od stanu klinicznego.</p>

Ekspert	Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na zaawansowaną postać choroby Parkinsona?	Czy pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona wymagają całodobowej opieki pielęgniarstwa i czy taka opieka jest im zapewniana?	Czy pacjenci stosujący produkt leczniczy Duodopa wymagają dodatkowej opieki pielęgniarstwa w ramach opieki domowej?
w dziedzinie neurologii Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie DPS – Dom Pomocy Społecznej			

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W procesie przygotowywania Analizy nie zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.12.2016 r., znak PLA.4600.419.2016.7.MB (data wpływu do AOTMiT 22.12.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Duodopa (levodopum + carbidopum), żel dojelitowy, 20 mg/ml+ 5 mg/ml, 1 szt. – 7 kasetek po 100 ml, kod EAN 5909990419135 we wskazaniu: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20).

Lek Duodopa utracił status leku sierocznego w 2015 r. Niemniej jednak biorąc pod uwagę oszacowania wnioskodawcy, według których populacja docelowa nie przekracza 700 osób, wnioskowane wskazanie pozostaje wskazaniem ultrazadkiem (nie więcej niż 700 osób w kraju).

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek stosowany w ramach programu lekowego. Proponowana cena zbytu netto to [REDAKTOWANE] PLN za opakowanie zawierające 7 kasetek po 100 ml, zawierających 20 mg/m lewodopy i 5 mg/ml karbidopy. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Lek Duodopa podlegał ocenie Agencji w 2012 r. we wskazaniu leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona, reagującej na lewodopę, u pacjentów u których występują ciężkie fluktuacje motoryczne oraz hiperkineza i dyskineza, w przypadku, gdy dostępne połączenia leków, stosowanych w chorobie Parkinsona, nie przynoszą zadowalających wyników. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne finansowanie leku Duodopa. Przy czym Rada zaznaczyła konieczność zawężenia wskazań do osób mających przeciwwskazania do głębokiej stymulacji mózgu. W opinii Prezesa Agencji wskazano konieczność obniżenia ceny produktu. Lek pomimo uzyskania pozytywnej opinii nie jest refundowany.

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych OUN. Wiąże się z uszkodzeniem układu pozapiramidowego. Istotą choroby jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie. Charakterystycznymi objawami są: spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu oraz postawy. U chorych występują również omamy wzrokowe lub słuchowe, deficyt uwagi, zaburzenia funkcji poznawczych oraz zaburzenia vegetatywne. U połowy pacjentów z ChP dochodzi do rozwoju otępienia. Choroba Parkinsona dotyka zwykle osób po 50. r.ż. i dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet (3:2). U osób po 70. r.ż. częstość zachorowań na ChP jest dziesięciokrotnie wyższa w porównaniu do populacji ogólnej. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących liczby pacjentów z zaawansowaną postacią ChP w Polsce.

Część późnych objawów ChP wiąże się z wieloletnim leczeniem lewodopą lub agonistami receptora dopaminowego. Należą do nich specyficzne zaburzenia ruchowe zwane fluktuacjami i dyskinezami. Fluktuacje polegają na występowaniu wyraźnych zmian sprawności ruchowej chorych w ciągu doby, natomiast dyskinezy to niekontrolowane przez chorego, mimowolne ruchy kończyn i tułowia występujące najczęściej w szczycie działania leku, w okresie najlepszej sprawności (tzw. dyskinezy szczytu dawki).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologią alternatywną dla systemu Duodopa wskazał zoptymalizowaną skojarzoną terapię lekami przeciwparkinsonowskimi o różnych mechanizmach działania, prowadzoną mimo utraty skuteczności, określaną jako BSC.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w zaawansowanej postaci ChP z komplikacjami ruchowymi, nieodpowiadającymi na standardowe leczenie w pierwszej kolejności stosowana jest głęboka stymulacja mózgu

(zabieg refundowany w Polsce). Do innych opcji leczenia należą: podskórne wlewy apomorfiny (nier refundowane w warunkach polskich) oraz dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą. Eksperci kliniczni wymieniają dodatkowo przezskórne podawanie agonistów receptorów dopaminergicznych, farmakoterapię doustną oraz podawanie standardowych leków przeciwparkinsonowskich przez zgłąbnyk dożołądkowy.

Jedyna alternatywna terapia mająca zastosowanie we wnioskowanej populacji, która nie stanowi leczenia typu BSC, jaką jest apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, nie jest technologią refundowaną ze środków publicznych. Dlatego porównanie z BSC jest podejściem słusznym. Jednak w świetle wytycznych HTA z sierpnia 2016 r. zasadne byłoby porównanie również z tą interwencją, która nie jest technologią refundowaną.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

System Duodopa wpływa na objawy ChP związane z fluktuacjami motorycznymi i dyskinezami/hiperkinezami, spowodowane wahaniami stężenia lewodopy podawanej doustnie. Nie leczy wszystkich objawów i nie powstrzymuje rozwoju choroby.

Wnioskodawca przeprowadził główną analizę kliniczną opartą na jednym badaniu RCT (Olanow 2014) i wynikach jego przedłużonej fazy open-label, którą na prośbę Agencji uzupełnił o analizę badań RCT stanowiących podstawę wnioskowania podczas oceny systemu Duodopa w 2012 r. oraz dane z badania obserwacyjnego Fernandez 2014, które zostało wykorzystane do zaimplementowania danych w modelu ekonomicznym. Nowe dowody wyższej jakości (badanie Olanow 2014) przedstawione w obecnej analizie, potwierdzają wnioski płynące z analizy z 2012 r.

Głównymi ograniczeniami przeprowadzonej analizy są krótki horyzont głównego badania RCT, nieuwzględnienie najistotniejszych komparatorów (lewodopa/karbidopa w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu, apomorfina), niezgodności populacji włączonej do badania z populacją docelową w zakresie wieku i sprawności związanej z codziennym funkcjonowaniem. Ponadto w badaniu nie oceniano wpływu stosowanych interwencji na przeżycie. Jednak, zgodnie z zaleceniami EUnetHTA wskazywanymi przez Wytyczne HTA z sierpnia 2016 r., punkty końcowe oceniane w badaniu Olanow 2014 dotyczące wpływu leczenia na jakość życia, czas trwania i rodzaj fluktuacji typu on-off i ogólny stan pacjenta można uznać za istotne klinicznie.

Wyniki głównej analizy klinicznej wskazują, że system Duodopa jest istotnie statystycznie skuteczniejszy niż BSC w zakresie poprawy jakości życia, mierzonej za pomocą skal PDQ-39 i EQ-5D VAS, kontroli fluktuacji typu on-off, wyrażonej w ilości godzin spędzanych w ciągu dnia w stanie off i on z dyskinezami o różnym stopniu nasilenia, a także poprawy aktywności życia codziennego w skali UPDRS. Analitycy Agencji zwrócili jednak uwagę na rozbieżności w ocenie dyskinez w grupie przyjmującej Duodopę pomiędzy różnicami w średnim (LSM) czasie trwania w ciągu dnia stanów on z różnym stopniem nasilenia dyskinez, który sugeruje kliniczną poprawę, a średnim wynikiem (LSM) odpowiedzi na pytania 32, 33 i 34 skali UPDRS IV, które wskazują na pogorszenie stanu pacjentów. Wyniki z otwartej fazy badania Olanow 2014 potwierdzają skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie wpływu na fluktuacje typu on-off.

W analizie uzupełniającej wnioskodawca uwzględnił badania RCT stanowiące podstawę analizy z 2012 r. Badania te charakteryzują się niższą jakością niż badanie Olanow 2014. Ich wyniki również wskazują na istotną statystycznie przewagę systemu Duodopa nad BSC w zakresie poprawy jakości życia, poprawy kontroli fluktuacji on-off, oceny stanu pacjenta wg skali UPDRS oraz funkcjonowania motorycznego wg NMSS. Wyniki z badania obserwacyjnego Fernandez 2014, opisane dodatkowo przez wnioskodawcę, również wskazują na wpływ systemu Duodopa na poprawę jakości życia, kontroli fluktuacji on-off oraz aktywności dnia codziennego.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Należy jednak podkreślić, że badania włączone do analizy nie zostały zaprojektowane w celu oceny bezpieczeństwa systemu Duodopa i brak istotności statystycznej może być związany ze zbyt małą liczebnością pacjentów. Zgodnie z wynikami badania Olanow 2014, jak i badań obserwacyjnych z analizy z 2012 r. wśród pacjentów stosujących Duodopę najczęściej występują zdarzenia niepożądane związane z systemem podającym lek. Wśród uczestników badania Olanow 2014 tego typu zdarzenia odnotowano w 89% przypadków. Najczęstsze zdarzenia niepożądane to: ból brzucha, ból związany z procedurą, nudności i zaparcia. Nieistotne

statystycznie różnice, na które należy zwrócić uwagę, to częstsze dyskinezy w przypadku pacjentów stosujących Duodopę oraz rzadziej występujące w tej grupie zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane i zdarzenia prowadzące do przerwania terapii.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA). Ze względu na różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem wykazane w randomizowanym badaniu klinicznym przedstawionym w analizie klinicznej, wybór techniki analitycznej jest prawidłowy. W zakresie wyboru komparatorów wnioskodawca pominął leki zawierające apomorfinę, która nie jest refundowana, jednak zgodnie z nowymi Wytycznymi oceny technologii medycznych mogłaby stanowić komparator.

Według oszacowań wnioskodawcy zastosowanie systemu Duodopa w miejsce terapii BSC wiąże się ze wzrostem kosztów oraz uzyskaniem większych efektów zdrowotnych. Oszacowana w analizie podstawowej wartość ICUR dla scenariusza opartego na kosztach stanu zdrowia z publikacji Findley 2011 wynosi 574 357 zł/QALY bez RSS i 502 183 zł/QALY z RSS. Cena progowa przy uwzględnieniu proggu opłacalności wynoszącego 130 002 zł wynosi 752,81 zł. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, iż wnioskowana technologia ze 100% prawdopodobieństwem jest technologią nieefektywną kosztową, ale jednocześnie bardziej skuteczną od BSC.

Zdaniem analityków Agencji wyniki analizy wnioskodawcy cechują się bardzo dużą niepewnością, wynikającą m.in. oparcia założeń analizy o efektywności klinicznej leku na niepublikowanych danych z badania jednoramiennego, braku danych dotyczących długotrwałych efektów stosowania terapii, przyjęcia wyższego RR dla czasu pozostawania w czasie off na podstawie danych szcзыtanych z wykresu.

Analitycy Agencji testowali główny wątpliwy parametr analizy w ramach obliczeń własnych. Przyjęcie założeń o niższym QALY na podstawie analizy ekonomicznej z 2012 r. prowadzi do prawie dwukrotnego wzrostu ICUR. Wynika to z faktu, iż [REDAKTOWANE] były znacznie niższe niż obecnie oszacowane przez wnioskodawcę, odpowiednio [REDAKTOWANE]. Przyczyną osiągnięcia wyższych efektów QALY w niniejszej analizie w porównaniu z analizą z 2012 r. może być oszacowanie niższej śmiertelności pacjentów. Powyższe budzi poważne zastrzeżenia, ponieważ nie opublikowano w tym okresie badań klinicznych, które wpłynęłyby w tak istotny sposób na zmianę wnioskowania o skuteczności leku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

AWB wnioskodawcy przeprowadzono w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym, uwzględniających różną liczbę pacjentów rozpoczynających terapię systemem Duodopa w I, II i III roku refundacji. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych systemu Duodopa spowoduje w wariantcie bez RSS, według szacunków wnioskodawcy, wzrost wydatków płatnika publicznego o około 4,6 mln PLN w I roku, 12,7 w II roku i 21,6 mln PLN w III roku refundacji, a o ok. [REDAKTOWANE] w I roku, [REDAKTOWANE] w II roku oraz [REDAKTOWANE] w III roku refundacji, uwzględniając proponowany RSS.

W analizie z 2012 r. koszty inkrementalne bez RSS są nieznacznie niższe w I roku refundacji i wynoszą ok. [REDAKTOWANE], a wyższe w kolejnych latach – ok. [REDAKTOWANE] w II roku i [REDAKTOWANE] zł w III roku refundacji. Jest to związane z inną niż w aktualnie rozpatrywanym wniosku liczbą pacjentów rozpoczynających leczenie systemem Duodopa w kolejnych latach refundacji.

Zidentyfikowano ograniczenia modelu wnioskodawcy wpływające na wiarygodność ostatecznych oszacowań wpływu na budżet płatnika publicznego. Oszacowanie populacji docelowej obarczone jest dużą niepewnością ze względu na brak odpowiednich danych epidemiologicznych dla Polski. Natomiast oszacowanie liczby pacjentów, którzy rozpoczną leczenie systemem Duodopa cechuje się ograniczoną wiarygodnością ze względu na wykorzystanie w celu oszacowania tej populacji badań dotyczących zużycia systemu Duodopa w państwach europejskich. Niemniej eksperci kliniczni potwierdzili prawidłowość założeń dotyczących oszacowań populacji. Do ograniczeń AWB wnioskodawcy należy również uproszczenie w modelu dotyczące czasu trwania terapii.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Obecnie oceniany program lekowy w dużej mierze zbliżony jest do treści proponowanego programu z 2012 r. Największą różnicę stanowi zamieszczenie w obecnym projekcie informacji o konieczności wykonania oceny stanu ruchowego (czas spędzany w stanie off/on z uciążliwymi dyskinezami i ocena zaburzeń poznawczych (skala Addenbrooke's Cognitive Examination) oraz wprowadzenie do kryteriów kwalifikacji zapisu zgodnego z ChPL leku Duodopa dotyczącego codziennej obecności i pomocy ze strony opiekuna, który będzie w stanie obsłużyć PEG oraz pompę.

W toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencja otrzymała uwagi do zapisów programu lekowego od ankietowanych ekspertów klinicznych. 2 ekspertów zgłosiło uwagi dotyczące doprecyzowania kwestii Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona. Ich zdaniem kwestią kluczową jest kwalifikowanie pacjentów przez specjalistów z największym doświadczeniem.

Analitycy Agencji mają wątpliwości co do zapisów dotyczących wyczerpania możliwości prowadzenia terapii lekami doustnymi. Nie jest jasne, czy proponowany zapis należy rozumieć jako przyjmowanie dwóch leków w ramach terapii skojarzonej czy dwie linie leczenia oparte na doustnych produktach leczniczych stosowanych w monoterapii lub terapii skojarzonej. Ponadto zwrócono uwagę na brak precyzyjnie określonych zakresów wyników oceny nastroju w skali Becka i badania psychologicznego, kwalifikujących chorych do programu. Należy zauważyć, że kryteria te były określone z większą dokładnością w programie proponowanym w 2012 r. Program z 2012 r. uwzględniał również wymagania wobec świadczeniodawców realizujących program terapeutyczny.

Prezes NFZ w uwagach do Programu lekowego przekazanych Ministerstwu Zdrowia zaproponował rozważenie możliwości refundacji leku Duodopa jako leku dostępnego w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Swoją sugestię motywował nadmiernym skomplikowaniem procesu kontraktacji i realizacji projektu, ze względu na udział wielu podmiotów, którzy w rzeczywistości nie będą realizatorami programu oraz kategorią dostępności leku Duodopa (Rp). Ponadto wskazał, że alternatywna technologia, jaką jest wlew podskórny apomorfiny, została pozytywnie zarekomendowana przez Prezesa AOTM jako lek dostępny w aptece na receptę.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 13 rekomendacji opracowanych przez 8 różnych organizacji. 4 organizacje wydały negatywną opinię, 4 pozytywną. W pozytywnej rekomendacjach zwrócono uwagę, że jest to lek sierocy oraz na potrzebę ograniczenia populacji pacjentów do osób z przeciwwskazaniami do DBS. W negatywnych rekomendacjach zwrócono uwagę na wysokie koszty oraz na niepewność w zakresie długotrwałej skuteczności klinicznej i kosztowej.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Antonini 2014** Antonini A, Odin P, Opiano L, Tomantschger V, Pacchetti C, Pickut B, Gasser UE, Calandrella D, Mancini F, Zibetti M, Minafra B, Bertaina I, De Deyn P, Cras C, Wolf E, i in. Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: a retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care. *J Neural Transm (Vienna)*, 2013, 120(11):1553–1558
- Bohlega 2016** Bohlega S, Abou Al-Shaar H, Alkhairallah T, Al-Ajlan F, Hasan N, Alkahtani K. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion Therapy in Advanced Parkinson's Disease: Single Middle Eastern Center Experience. *Eur. Neurol.* 2015, 74(5-6):227–236
- Devos 2009** Devos D, French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009, 24(7):993–1000
- Eggington 2014** Eggington S, Valldeoriola F, Chaudhuri KR, Ashkan K, Annoni E, Deuschl G. The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2014, 261(1):106–116
- Fernandez 2014** Fernandez H, Krueger R, Slevin J, Hall C, Eaton S, Dubow J, Chatamra K, Benesh J. Long-Term Safety and Maintenance of Efficacy From an Open-Label Extension of the Double-Blind Pivotal Study of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel (LCIG) in Advanced Parkinson's Disease Patients (P7.081). *Neurology* 2014, 82(10 Supplement P7.081)
- Findley 2011** Findley LJ, Wood E, Lowin J, Roeder C, Bergman A, Schifflers M. The economic burden of advanced Parkinson's disease: an analysis of a UK patient dataset. *J Med Econ* 2011, 14(1):130–139
- Johnson 2013** Johnson SJ, Diener MD, Kaltenboeck A, Birnbaum HG, Siderowf AD. An economic model of Parkinson's disease: implications for slowing progression in the United States. *Mov. Disord.* 2013, 28(3):319–326
- Lowin 2011** Lowin J, Bergman A, Chaudhuri KR, Findley LJ, Roeder C, Schifflers M, Wood E, Morris S. A costeffectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's disease in the UK. *J Med Econ* 2011, 14(5):584–593
- Merola 2016** Merola A, Espay AJ, Romagnolo A, Bernardini A, Rizzi L, Rosso M, Espay KJ, Zibetti M, Lanotte M, Lopiano L. Advanced therapies in Parkinson's disease: Long-term retrospective study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016
- NCT00357994** Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Subjects, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00357994?term=NCT00357994&rank=1>, data dostępu: 3.3.2017 r.
- NCT00360568** Safety/Efficacy Study of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Parkinson's Subjects, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00360568?term=NCT00360568&rank=1>, data dostępu: 3.3.2017 r.
- NCT00660387** Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Subjects, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00660387?term=NCT00660387&rank=1>, data dostępu: 3.3.2017 r.
- Nyholm 2012** Nyholm D, Klangemo K, Johansson A. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease: Long-term levodopa gel infusion. *European Journal of Neurology* 2012, 19(8):1079–1085
- Nyholm 2003** Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs H, Nyström C, Aquilonius S-M. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 2003, 26(3):156–163
- Nyholm 2005** Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, Aquilonius S-M, Askmark H Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005, 64(2):216–223
- Olanow 2014** Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A, i in. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014, 13(2):141–149
- Palhagen 2016** Pålhagen S.E I in... Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment in routine care of patients with advanced Parkinson's disease: An open-label prospective observational study of effectiveness, tolerability and healthcare costs, *Parkinsonism and Related Disorders* 29 (2016) 17e23
- Palmer 2000** Palmer CS, Schmier JK, Snyder E, Scott B. Patient preferences and utilities for «off-time» outcomes in the treatment of Parkinson's disease. *Qual Life Res* 2000, 9(7):819–827
- Pickut 2014** Pickut BA, van der Linden C, Dethy S, Van De Maele H, de Beyl DZ. Intestinal levodopa infusion: the Belgian experience. *Neurol. Sci.*, 2014, 35(6):861–866
- Zibetti 2014** Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, De Angelis C, Rizzone M, Lopiano L. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur. J. Neurol.* 2014, 21(2):312–318

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2007** All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Final Appraisal Report, Co-careldopa intestinal gel (Duodopa®) Solvay Healthcare, Advice No: 0807 – August 2007.
- CADTH 2009** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Cedac final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation levodopa/carbidopa, Common drug Review, Lipiec 2009
- GMMG 2012** Great Manchester Medicines Management Group, Co-Careldopa (Duodopa) Intestinal Gel for the treatment for advanced Parkinson's disease. *Wzrosień* 2012
- HAS 2006** Haute Autorité de santé (HAS). DUODOPA, gel intestinal, 7 sachets PVC de 100 ml, CIP : 365 110-0, kwiecień 2006
- HAS 2007** Haute Autorité de santé (HAS). DUODOPA, gel intestinal Sachet PVC de 100 ml de gel (2000 mg de lévodopa et 500 mg de carbidopa sous forme monohydratée) contenu dans une cassette protectrice en plastique dur Boîte de 7 cassettes, CIP : 365 110-0, październik 2007.

HAS 2013	Haute Autorité de santé (HAS), DUODOPA, gel intestinal B/7 sachets PVC (CIP : 34009 365 110 0 2), lipiec 2013
NCPE 2013	National Centre of Pharmacoeconomics, Cost effectiveness of Duodopa in the management of advanced Parkinson's patients 2013..
PBAC 2016	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee November 2016 PBAC Meeting – Positive Recommendations, listopad 2016
PBAC 2010	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2010 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium (SMC). Re-Submission co-careldopa (levodopa 20mg/mL and carbidopa monohydrate 5mg/mL) intestinal gel (Duodopa) SMC No. (316/06), maj 2016
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium (SMC). Re-Submission co-careldopa (levodopa 20mg/mL and carbidopa monohydrate 5mg/mL) intestinal gel (Duodopa) SMC No. (316/06), listopad 2015
SMC 2006	Scottish Medicines Consortium (SMC). co-careldopa intestinal gel, 20mg/5mg levodopa/carbidopa per ml for continuous intestinal infusion, (Duodopa) No. (316/06), wrzesień 2006
TLV 2005	Dental and Pharmaceutical Benefits Agency in Sweden Läkemedelsförmånsnämndens Beslut, 1680/2004, 31.01.2005

Pozostałe publikacje

AOTM-OT-4351-5/2012	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) w ramach programu lekowego Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona. Analiza weryfikacyjna. 30 sierpnia 2012 r.
Aarsland 2010	Aarsland D, Kurz MW. (2010) The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. <i>Brain Pathol.</i> 20(3):633–639.
Bajenaru 2016	Băjenaru O, Ene A, Popescu BO, Szász JA, Sabău M, Mureșan DF, Perju-Dumbrava L, Popescu CD, Constantinescu A, Buraga I, Simu M. (2016) The effect of levodopa–carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy on motor complications in advanced Parkinson's disease: a multicenter Romanian experience. <i>Journal of Neural Transmission</i> 123(4):407–414.
Budzianowska 2008	Budzianowska A, Honczarenko K. Assessment of rest tremor in Parkinson's disease. <i>Neurol. Neuroch. Pol.</i> 42(1):12–21.
ChPL Duodopa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Duodopa, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=15043 , data dostępu: 3.3.2017 r.
Coelho 2010	Coelho M, Marti MJ, Tolosa E, Ferreira JJ, Valldeoriola F, Rosa M, Sampaio C. (2010) Late-stage Parkinson's disease: the Barcelona and Lisbon cohort. <i>J. Neurol.</i> 257(9):1524–1532.
Devos 2009	Devos D, French DUODOPA Study Group. (2009) Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. <i>Mov. Disord.</i> 24(7):993–1000. [
Giladi 2000	Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, Simon ES, Korczyn AD. (2000) Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. <i>J Neural Transm (Vienna)</i> 107(1):59–71.
GUS 2014	Główny Urząd Statystyczny, Stan zdrowia ludności Polski w 2004r. Dostęp: http://stat.gov.pl/cps/rde/xbr/gus/stan_zdrowia_2004.pdf (15.6.2016).
MAUDE 2017	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/detail.cfm?mdrfoi_id=6229370&pc=KNT , data dostępu: 1.3.2017 r.
MAUDE 2017b	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/detail.cfm?mdrfoi_id=6237644&pc=KNT , data dostępu: 1.3.2017 r.
Morgante 2006	Morgante L, Morgante F, Moro E, Epifanio A, Girlanda P, Ragonese P, Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Contarino MF, Capus L, Ceravolo MG, Marconi R, Ceravolo R, D'Amelio M, i in. (2007) How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. <i>Parkinsonism Relat. Disord.</i> 13(8):528–531.
OT.434.4.2017	Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia, 25 stycznia 2017
Pickut 2014	Pickut BA, van der Linden C, Dethy S, Van De Maele H, de Beyl DZ. (2014) Intestinal levodopa infusion: the Belgian experience. <i>Neurol. Sci.</i> 35(6):861–866.
Pursiainen 2012	Pursiainen V, Pekkonen E. (2012) [Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease in Finland 2006-2010]. <i>Duodecim</i> 128(16):1707–1715.
Rudzińska 2007	M. Rudzińska, I. Gatkowska, E. Mirek, A. Szczudlik; Poradnik Choroba Parkinsona Leczenie Farmakologiczne i Rehabilitacja; Kraków, 1 sierpnia 2007 roku
Sławek 2001	Sławek J, Bojko E, Szady J. Częstość występowania otępienia u chorych z chorobą Parkinsona. <i>Neurol. Neuroch. Pol.</i> 2001 35(4):569–581.
Sławek 2003	Sławek J, Derejko M. Depresja i otępienie - najczęstsze pozaruchowe objawy choroby Parkinsona. <i>Neurol. Neuroch. Pol.</i> 2003 (Suplement 5):103–1158.
Sławek 2003 a	Sławek J, Derejko M, Lass P. Depresja w chorobie Parkinsona. <i>Neurol. Neuroch. Pol.</i> 2003 37(2):351–364
Sławek 2008	J. Sławek; Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona; Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 3, 119–124
Stępień 2014	Neurologia, Tom II, Wydawnictwo Medical Tribune Polska
Szczeklik 2015	Cybulska B., Szostak W.B., Kłosiewicz-Latoszek L. Dyslipidemie. w: Gajewski P.(red.) i wsp., Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015, str. 156-165
Szczeklik 2011	Szczeklik A red., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011
Aarsland 2010	Aarsland D, Kurz MW. (2010) The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. <i>Brain Pathol.</i> 20(3):633–639.

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego produktu leczniczego Duodopa w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu, wersja 2.0 [redacted], lipiec 2016
- Załącznik 2. Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny produktu leczniczego Duodopa w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu, wersja 2.0, [redacted], lipiec 2016
- Załącznik 3. Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Duodopa w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu, wersja 2.0, [redacted], lipiec 2016
- Załącznik 4. Analiza Racjonalizacyjna produktu leczniczego Duodopa w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu, [redacted], lipiec 2016

Siła zaleceń

Siła zaleceń wg EFNS 2013

Siła rekomendacji: **A** – rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej przekonującego badania klasy I lub co najmniej dwóch, spójnych, przekonujących badań klasy II. **B** – rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej jednego badania klasy II lub jednoznacznie przekonujących dowodów naukowych klasy III. **C** – rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako możliwie skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej dwóch przekonujących badań klasy III. **GPP** – rekomendacja dotycząca metody leczniczej, na podstawie osiągniętego konsensusu panelu ekspertów, w przypadku dostępnych jedynie badań klasy IV. Klasa dowodów naukowych: **I** – prospektywne badania z grupą kontrolną i randomizacją (RCT), o właściwej mocy statystycznej, z zaślepioną oceną wyników, przeprowadzone w reprezentatywnej próbie pacjentów lub przegląd systematyczny o właściwej mocy statystycznej w/w badań. Badania muszą spełniać następujące kryteria: a. ukrycie kodu randomizacji, b. precyzyjnie zdefiniowany/e pierwszorzędowy/e punkt/y końcowy/e, c. precyzyjne zdefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia, d. właściwe podejście w analizie, uwzględniające utratę pacjentów z badania i przypadki zmiany leczenia, przy liczbie takich przypadków nieprzekraczającej poziomu minimalnego ryzyka błędów systematycznych, e. przedstawienie we właściwym zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów, przy zdecydowanej równowadze charakterystyki wyjściowej pomiędzy porównywanymi grupami lub właściwa statystyczna korekta wyjściowych różnic. **II** – prospektywne badania kohortowe z dopasowaniem grup, przeprowadzone w reprezentatywnej próbie, z zaślepioną oceną wyników, spełniające w/w kryteria a-e lub RCT przeprowadzone w reprezentatywnej próbie, niespełniające jednego z kryteriów a-e. **III** – Wszystkie inne badania z grupą kontrolną (w tym porównujące leczenie do prawidłowo zdefiniowanej, historycznej grupy pacjentów, w których obserwowano naturalny przebieg choroby lub pacjentów stanowiących kontrolę dla siebie), przeprowadzone w reprezentatywnych próbach, w których ocena wyników jest niezależna od stosowanego leczenia. **IV** – dane z badań niekontrolowanych, serii przypadków, opisów przypadków lub opinia eksperta.

Siła zaleceń wg SIGN 2010

Stożek rekomendacji: **A** - Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT sklasyfikowane na poziomie 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub pula dowodów naukowych, z przewagą badań sklasyfikowanych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników. **B** - Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ lub 1+. **C** - Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2++. **D** - Dowody naukowe z poziomem 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2+. **GPP** - Dobra praktyka, rekomendowana na podstawie doświadczenia klinicznego zespołu opracowującego wytyczne. Poziom dowodów naukowych: **1++** Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badanie typu RCT

obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych. **1+** Poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych. **1** - Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badanie typu RCT obciążone wysokim ryzykiem błędów systematycznych. **2++** Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone bardzo niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających i błędów systematycznych, przy wysokim prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa. **2 +** Poprawnie przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających lub błędów systematycznych, przy umiarkowanym prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa. **2 -** Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone wysokim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających, przy istotnym ryzyku, że badana zależność nie jest przyczynowo-skutkowa. **3** Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków. **4** opinia eksperta.

Siła zaleceń wg NICE 2006

Stopień rekomendacji: **A** – co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT, sklasyfikowane 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub pula dowodów naukowych z przewagą badań sklasyfikowanych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub dowody naukowe zaczerpnięte z raportu *NICE technology appraisal*. **B** - Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ lub 1+. **C** - Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2++. **D** - Dowody naukowe z poziomu 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2+. **D(GPP)** - Dobra praktyka, rekomendowana na podstawie doświadczenia klinicznego zespołu opracowującego wytyczne. **Poziom dowodów naukowych:** **1++** Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badanie typu RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych. **1+** Poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych. **1** - Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badanie typu RCT obciążone wysokim ryzykiem błędów systematycznych. [Nie stosowane jako podstawa rekomendacji przez NCCC] **2++** Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone bardzo niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających i błędów systematycznych, przy wysokim prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa. **2+** Poprawnie przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających lub błędów systematycznych, przy umiarkowanym prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa. **2-** Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone wysokim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających, przy istotnym ryzyku, że badana zależność nie jest przyczynowo-skutkowa. [Nie stosowane jako podstawa rekomendacji przez NCCC]. **3** Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków). **4** opinia eksperta, formalny konsensus.

Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W związku z obowiązującymi od sierpnia 2016 roku wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych.

Informacje wstępne:

- W analizie nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów autorów analizy oraz autorów rekomendacji klinicznych;

Analiza kliniczna z analizą problemu decyzyjnego:

- W APD nie przedstawiono środków ostrożności wymienionych w ChPL ocenianego leku.
- Wnioskodawca nie uwzględnił nierefundowanej technologii, która wg wytycznych i wskazań ekspertów stanowi technologię alternatywną dla interwencji wnioskowanej.
- W badaniach klinicznych włączonych do analizy wnioskodawca zastosowano stosunkowo krótki okres obserwacji, który mógł uniemożliwić wykrycie wszystkich różnic między interwencjami.
- Nie przedstawiono ograniczeń opracowań wtórnych, wykorzystanych w AKL.
- Nie przedstawiono współczynnika zgodności między analitykami dokonującymi selekcji badań do przeglądu.
- Nie przeprowadzono pełnej oceny wiarygodności zewnętrznej włączonych badań – nie porównano wyników badania RCT i wyników opracowań wtórnych.
- Nie opisano postępowania z danymi utraconymi.
- Nie przeprowadzono analizy porównawczej innych raportów HTA dot. rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

Analiza ekonomiczna:

- Istniejącą analizę dostosowano do aktualnych lokalnych warunków w zakresie danych dotyczących kosztów, natomiast informacja o zużyciu zasobów pochodzi z publikacji zagranicznych.
- W modelu nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów.

Analiza wpływu na budżet:

- Oszacowanie populacji docelowej obarczone jest dużą niepewnością i ma charakter przybliżony ze względu na brak odpowiednich danych epidemiologicznych dla Polski, oszacowanie liczby pacjentów, którzy skorzystają z wnioskowanej technologii opiera się na badaniach zagranicznych, które mogą nie mieć odzwierciedlenia w polskich realiach.