



Rekomendacja nr 18/2017

z dnia 17 marca 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Duodopa
(lewodopa + karbidopa) żel dojelitowy, 20 mg/ml
+ 5 mg/ml, 7 kasetek po 100 ml w ramach programu lekowego:
„Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej
choroby Parkinsona (ICD-10 G20)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml, 7 kasetek po 100 ml w ramach programu lekowego: „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G20)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że 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.

Wnioskowany lek w porównaniu z tabletkami o natychmiastowym uwalnianiu wykazał się istotnie statystycznie skuteczniejszy względem takich punktów końcowych jak: ocena jakości życia w skali PDQ-39 (ogólna ocena, sprawność ruchową, aktywności dnia codziennego oraz komunikowanie się) oraz jakości 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 stanie on w skali UPDRS II. Jednakże brak jest danych na temat wpływu wnioskowanej technologii na przeżycie pacjentów. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że horyzont czasowy podstawowego badania wynosił jedynie 12 tygodni co w odniesieniu do charakteru choroby jest krótkim okresem.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że nawet po uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka, inkrementalny współczynnik kosztów



użyteczności kilkakrotnie przekracza ustawowy próg opłacalności. Jednocześnie analiza wpływu na budżet wskazuje na relatywnie wysokie w stosunku do oszacowanej liczby chorych obciążenie płatnika publicznego w związku z rozpoczęciem finansowania technologii ze środków publicznych.

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne, wskazywały one na skuteczność wnioskowanej technologii, jednakże zalecały zawężenie populacji docelowej do wąskiej, wyselekcjonowanej grupy pacjentów. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Duodopa jest obecnie refundowany w 26 krajach UE i EFTA (na 32 wskazane), w tym w 6 krajach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Chorwacja, Estonia, Grecja, Portugalia, Słowacja, Węgry.

Mając na uwadze powyższe oraz ograniczenia dotyczące analizy ekonomicznej oraz klinicznej, wysoki jednostkowy koszt opakowania, rekomendacje kliniczne oraz refundacyjne, ale również biorąc pod uwagę możliwą korzyść jaką może odnieść pacjent, za zasadne wydaje się objęcie refundacją wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka, zapewniającego efektywność kosztową.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Duodopa (levodopum + carbidopum), żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml, 1 szt. – 7 kasetek po 100 ml, kod EAN 5909990419135, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Wnioskowana cena zbytu netto leku [REDACTED]

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona (ChP) jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Wiąże się z uszkodzeniem układu pozapiramidowego. Istotą choroby jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie.

Choroba Parkinsona dotyka zwykle osoby 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. Częstość występowania choroby Parkinsona szacuje się na 120/100 000, z kolei zapadalność roczna wynosi 5-24/100 000. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących liczby pacjentów z zaawansowaną postacią ChP w Polsce.

Charakterystycznymi objawami są: spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu oraz postawy. Natomiast 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).

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.

Alternatywna technologia medyczna

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 (nierefundowane 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 zgłębnik dożołądkowy.

Mając na uwadze powyższe za technologię alternatywną dla systemu Duodopa należy wskazać zoptymalizowaną skojarzoną terapię lekami przeciwparkinsonowskimi o różnych mechanizmach działania, prowadzoną mimo utraty skuteczności, określaną jako najlepsze leczenie objawowe (BSC – ang. *best supportive care*).

Jako BSC należy rozumieć:

- 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

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, wpływa na 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. Dojelitowy wlew, z indywidualnie dostosowanymi dawkami produktu Duodopa, utrzymuje stężenie lewodopy w osoczu na stałym poziomie, w granicach indywidualnego okna terapeutycznego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Duodopa jest wskazana w leczeniu 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.

W porównaniu do wskazania rejestracyjnego wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie populacji do pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analizę skuteczności wnioskowanej technologii oparto na 1 randomizowanym badaniu (RCT – ang. *randomized controled trial*), które zostało opisane w 8 publikacjach, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo systemu Duodopa z BSC u pacjentów z zaawansowaną postacią ChP (Olanow 2014). Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni, włączono do niego 71 pacjentów. Wiarygodność metodologiczna badania została oceniona na 5 z 5 punktów w skali Jadada. Pacjenci, którzy wyrazili chęć uczestnictwa w kontynuacji badania zostali włączeni do jednoramiennego badania Slevin 2015, którego okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. Łącznie takich pacjentów było 62.

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). Badania wykorzystane w analizie uzupełniającej – Nyholm 2003 i Nyholm 2005 wnioskodawca ocenił odpowiednio na 2/5 pkt i 3/5 pkt w skali Jadada. 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.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi narzędziami:

- 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;

- 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.

Skuteczność – analiza podstawowa

Zgodnie z przedstawionymi wynikami stosowanie systemu Duodopa w porównaniu z BSC wiązało się z korzystniejszą, istotną statystycznie zmianą następujących punktów końcowych:

- w ramach oceny jakości życia w skali PDQ-39:
 - o 7,0 (95% CI: -12,6; -1,4) punktu większa różnica w ocenie ogólnej;
 - o 10,4 (95% CI: -19,1; -1,8) punktu większa różnica w sprawności ruchowej;
 - o 11,6 (95% CI: -20,6; -2,5) punktu większa różnica w aktywności dnia codziennego;
 - o 13,8 (95% CI: -20,8; -6,8) punktu większa różnica w komunikowaniu się;
- w ramach oceny w jakości życia w skali EQ-5D:
 - o 11,4 (95% CI: 4,0; 18,9) punktu większa różnica w ocenie w skali VAS;
- w obrębie punktów związanych z oceną fluktuacji ruchowych typu on-off i dyskinez:
 - o 1,91 (95% CI: -3,05; -0,76) godz/dzień krótszy czas spędzony w stanie *off*
 - o 2,28 (95% CI: 0,47; 4,09) godz/dzień dłuższy czas spędzony w stanie *on* bez dyskinez,
 - o 1,86 (95% CI: 0,56; 3,17) godz/dzień dłuższy czas spędzony w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez,
 - o 1,2 (95% CI: -2,4; -0,1) punktu większa różnica w skali UPDRS IV;
- aktywność życia codziennego w stanie *on*:
 - o 3,0 (95% CI: -5,3; -0,8) punktu większa różnica w skali UPDRS II.

Natomiast dla poniższych punktów nie wykazano różnic istotnych statystycznie:

- Jakość życia wg PDQ-39:
 - stan emocjonalny;
 - poczucie napiętnowania;
 - wsparcie ze strony otoczenia;
 - funkcjonowanie poznawcze;
 - dyskomfort somatyczny;
- Jakość życia wg EQ-5D: ocena ogólna;
- Fluktuacje ruchowe typu on-off i dyskinezy:
 - Czas spędzony w stanie *on* z nieuciążliwymi dyskinezami;
 - Skala UPDRS IV – pyt. 32, 33, 34;
- Funkcje motoryczne w stanie *on*: skala UPDRS III;
- Aktywność życia codziennego w stanie *on*: skala UPDRS II;
- Ocena funkcji neuropoznawczych i nastroju: skala UPDRS I;

- Sumaryczna ocena wg skali UPDRS: skala UPDRS I – III.

Badanie Slevin 2015 – skuteczność praktyczna

W przedłużonej fazie badania wszyscy pacjenci otrzymywali Duodopę w systemie open-label i byli obserwowani przez 52 tygodnie. Analizowano wyniki w 3 populacjach:

- Duodopa – grupa pacjentów przyjmujących Duodopę w fazie zaślepionej badania;
- Duodopa-naive – grupa pacjentów przyjmujących lewodopę/karbidopę o natychmiastowym uwalnianiu w fazie zaślepionej badania;
- populacja ogólna.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami stosowanie systemu Duodopa wiązało się z korzystną, istotną statystycznie średnią zmianą względem początku badania w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- czas spędzony w stanie *off*:
 - krótszy o 1,30 godz/dzień – w populacji ogólnej;
 - krótszy o 2,34 godz/dzień (95% CI: -3,44; -1,24) – w populacji Duodopa-naive;
- czas spędzony w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez:
 - dłuższy o 1,54 godz/dzień – w populacji ogólnej;
 - dłuższy o 1,00 godz/dzień (95% CI: 0,07; 1,93) – w populacji Duodopa;
 - dłuższy o 2,19 godz/dzień (95% CI: 0,72; 3,65) – w populacji Duodopa-naive;

Dla poniższych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic:

- PDQ-39 - ocena ogólna – niezależnie od populacji;
- EQ-5D - ocena ogólna – niezależnie od populacji;
- EQ-5D VAS – niezależnie od populacji;
- Czas spędzony w stanie *off* – populacja Duodopa;
- UPDRS - ocena ogólna – niezależnie od populacji;
- CGI-I – niezależnie od populacji.

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.

Skuteczność – analiza uzupełniająca

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. 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.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania Olanow 2014, porównanie pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję oraz komparator, nie wykazało istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych bezpośrednio z PEG, jednakże warto podkreślić, że u 89% pacjentów wystąpiły zdarzenia związane z urządzeniem podającym lek.

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*).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Duodopa jako bardzo częste działania niepożądane zostały wymienione: zmniejszenie masy ciała, niepokój, depresja, bezsenność, dyskinezy, nasilenie ChP, niedociśnienie ortostatyczne, nudności, zaparcia, upadki. Natomiast 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 psychiatryczne, 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.

Natomiast do bardzo często występujących działań niepożądanych, związanych z faktem, iż konieczne jest zaopatrzenie pacjenta w pompę należy: 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.

W ramach analizy bezpieczeństwa dodatkowo odnaleziono:

- dwa sygnały na stronie EMA dotyczące lewodopy/karbidopy podawanych w postaci żelu dojelitowego:
 - 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. Uwaga ta została już uwzględniona w aktualnej ChPL;

- Dwa raporty dotyczące systemu Duodopa, produkowanego przez AbbVie w bazie MAUDE na stronach FDA pochodzące 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 dotyczące podania leku Duodopa przez urządzenia wyprodukowane przez różne firmy: 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.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, że jedyne dostępne badanie RCT posiada krótki okres obserwacji względem charakteru choroby.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- przeprowadzenie badania Olanow 2014 w modelu podwójnie pozorowanym umożliwiła 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;
- do badania Olanow 2014 włączani byli pacjenci z zaawansowaną postacią PD, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło zadowalających efektów. Natomiast wnioskowane wskazanie zakłada objęcie populacją pacjentów z przeciwwskazaniem do głębokiej stymulacji mózgu (DBS – ang. *deep brain stimulation*). Co sprawia, że populacja z głównego badania nie odpowiada w pełni wnioskowanej;
- zgodnie z informacjami podanymi przez wnioskodawcę, jedyną alternatywną terapią, 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



[Redacted text block]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę użyteczności kosztów z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w 20 letnim horyzoncie czasowym (należy go uznać za tożsamy z horyzontem dożywoć). Ze względu na bezpłatne wydawanie pacjentom wnioskowanego leku koszty z perspektywy wspólnej różnią się jedynie nieznacznie od kosztów z perspektywy NFZ, dlatego też nie przedstawiono ich poniżej.

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich:

- 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
- koszty terapii BSC:
 - koszty stosowania leków przeciwparkinsonowskich,
 - koszty monitorowania terapii;
- koszty stanów zdrowia;
- koszty społeczne.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił wyniki 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. Poniżej przedstawiono wyniki analizy opartej na danych kosztowych z publikacji Findley 2011, ze względu na wyższe koszty inkrementalne w perspektywie NFZ (wariant bardziej konserwatywny).

Na podstawie powyższych założeń oraz według założeń dotyczących kosztu stanów zdrowia przyjętych na podstawie badania Findley 2011 ICUR wynosił:

- 574 357 PLN – bez uwzględnienia RSS;
- 502 183 PLN – z uwzględnieniem RSS.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości 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 w skali Hoehm and Yahr (H&Y) (wzrost ICUR o ok. 39%). Natomiast do największego spadku wartości ICUR prowadzi przyjęcie niższego ryzyka względnego dla progresji H&Y względem BSC (spadek ICUR o ok 20%).

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, obliczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku wynosi 729,21 PLN (zarówno z RSS, jak i bez RSS).

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności powinny mieć również zastosowanie do oceny efektywności kosztowej. 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. Należy mieć jednak na uwadze, że 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.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- brak jest danych długookresowych, dlatego też oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym są obarczone pewną niepewnością.
- dane o efektywności klinicznej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy zostały zaczerpnięte z jednoramiennego badania open-label;
- brak jest badań klinicznych potwierdzających wyniki dotyczące zyskanych lat życia;

- w ramach wyszukiwania innych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanych wskazań odnaleziono rekomendację Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016 oceniającą Duodopę. 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 omawianej 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;
- 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;
- jako technologię alternatywną wnioskodawca wskazał BSC wykluczając apomorfina gdyż nie jest aktualnie refundowana jednakże w świetle wytycznych HTA z sierpnia 2016 r. zasadne byłoby porównanie również z tą interwencją, która nie jest technologią refundowaną.

Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą wartości progu 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 progu 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 ().

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną, dlatego też nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach oceny wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w trzyletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która ze względu na sposób finansowania była tożsama z perspektywą wspólną. 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,
- koszty stanów zdrowia.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach zależnych od przyjętych kosztów stanów zdrowia, na podstawie badania Findley 2011 oraz 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.

Według wnioskodawcy liczba pacjentów, którzy rozpoczną leczenie systemem Duodopa w danym roku wynosić będzie 30 chorych w 1. roku, 48 chorych w 2. roku oraz 53 chorych w 3 roku analizy.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że w lek Duodopa spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- koszty stanów zdrowia, na podstawie badania Findley 2011:
 - bez uwzględnienia RSS:
 - 4,6 mln PLN w I roku;
 - 12,7 mln PLN w II roku
 - 21,6 mln PLN w III roku
 - Z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted]
 - [redacted]
- koszty stanów zdrowia, na podstawie analizy Aestimo 2012:
 - bez uwzględnienia RSS:
 - 4,6 mln PLN w I roku;
 - 12,4 mln PLN w II roku

- 21,0 mln PLN w III roku
- Z uwzględnieniem RSS:



Ograniczenia analizy

Podstawą wiarygodnej analizy jest oszacowanie liczebności populacji jak najbliższe rzeczywistego. Niestety brak jest odpowiednich danych epidemiologicznych dla Polski (raport GUS z 2004 r.) pozwalających tego dokonać. Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie systemem Duodopa oszacowano na podstawie danych o rzeczywistym zużyciu leku w państwach europejskich, zestawiając je z opinią polskich ekspertów. Jednakże doświadczenia innych państw, w których Duodopa jest finansowana mogą nie mieć przełożenia na warunki polskie. W ramach wniosku z 2012 populacja pacjentów u których wnioskowana technologia byłaby stosowana wynosiła [redacted].

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do progu opłacalności, bądź też zaproponował instrument podziału ryzyka oparty o efekty zdrowotne.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach przedstawionego programu lekowego nie doprecyzowano interpretacji 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.

W ocenie Prezesa, w związku z wymienionymi powyżej wątpliwościami, przedstawiony program lekowy powinien zostać doprecyzowany.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanej substancji – trastuzumabu (Herceptin, grupa limitowa 1082.0).

Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami wnioskodawcy, wprowadzenie tych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń (PTChP) 2014;
- Swiss Neurological Society (SNS) 2014;
- American Academy of Family Physicians 2013;
- European Federation of Neurological Societies/ Movement Disorder Society–European Section (EFNS/ MDS-ES) 2013;
- Parkinson Society Canada (PSC) 2012;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2010;
- National Institute for Health and Care Excellence (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 zapewnia bardziej stabilne dostarczanie leków. Jednocześnie jednak wymaga specjalistycznego zespołu do rozpoczęcia leczenia i obserwacji. Rekomendacja dotycząca 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.

Odnaleziono łącznie 8 najaktualniejszych rekomendacji refundacyjnych:

- 4 pozytywne:
 - SMC 2016 – wskazano na ograniczenie populacji do pacjentów z przeciwwskazaniami do DBS;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016 – Duodopa rekomendowana u pacjentów z poważnymi fluktuacjami ruchowymi, niereagującymi na leczenie doustne. ICER jest wysoki, ale dopuszczalny w porównaniu ze standardowym leczeniem – lekami doustnymi, apomorfiną i DBS;
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2013 – zgodnie z rekomendacją lek został zatwierdzony do użytku w szpitalach;
 - Dental and Pharmaceutical Benefits Agency in Sweden (TLV) 2005 – zgodnie z rekomendacją lek nie jest efektywny kosztowo, ale ze względu na to, że jest to lek sierocy, a pacjenci odnoszą korzyści, decyzja dotycząca refundacji była pozytywna;
- 4 negatywne:
 - National Centre of Pharmacoeconomics (NCPE) 2013 – nie rekomenduje refundacji leku Duodopa w proponowanej cenie. Nie ma pewności co do długoterminowego działania leku na stany „on”;
 - Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG) 2013 – negatywna rekomendacja została uzasadniona ograniczoną liczbą dowodów dotyczących długoterminowej efektywności klinicznej i kosztowej. Duodopa zalicza się do leków o niskim priorytecie finansowania;
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2009 – negatywna rekomendacja została uzasadniona wysokim kosztem terapii w porównaniu z terapią standardową, a także niską jakością dostępnych badań;
 - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2007 – zgodnie z treścią rekomendacji dane dotyczące efektywności klinicznej i kosztowej są niewystarczające, aby AWMSG mogło rekomendować ich stosowanie.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Duodopa jest obecnie refundowany w 25 krajach UE i EFTA (na 31 wskazane): Austria, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. W tym w 6 krajach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Chorwacja, Estonia, Grecja, Portugalia, Słowacja, Węgry. We wszystkich krajach, w których lek jest refundowany pacjent otrzymuje lek bezpłatnie oraz wprowadzony został instrument dzielenia ryzyka (wnioskodawca nie przekazał informacji dotyczącej ceny oraz instrumentu dzielenia ryzyka w Chorwacji). W 17 krajach (w tym w 5 krajach o podobnym do Polski PKB *per capita*) kwota refundacji jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto w Polsce.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.09.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.345.2016.9.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Duodopa (levodopum + carbidopum) kod EAN: 5909990419135, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po

uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 27/2017 z dnia 13 marca 2017 roku w sprawie oceny leku Duodopa (levodopum + carbidopum) kod EAN: 5909990419135, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2017 z dnia 13 marca 2017 roku w sprawie oceny leku Duodopa (levodopum + carbidopum) kod EAN: 5909990419135, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20)”
2. Raport nr OT.4351.42.2016. Wniosek o objęcie refundacją leku Duodopa (levodopum + carbidopum) we wskazaniu: „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G20)”