



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa)  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu  
zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.49.2023

Data ukończenia: 22 lutego 2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (Adverse Drug Reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AE/AEs</b>	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Event/s)
<b>AESI</b>	zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. Adverse Event Of Special Interest)
<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>APO</b>	apomorfina
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginowa
<b>AW</b>	analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BMT</b>	najlepsza opieka medyczna (ang. Best Medical Therapy)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CAR</b>	karbidopa (ang. carbidopa)
<b>CCA</b>	analiza konsekwencji kosztów (ang. Cost-Consequence Analysis)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CGI-C</b>	skala ogólnego wrażenia klinicznego w kontekście poprawy (ang. Clinical Global Impression – Improvement Scale)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. Confidence Interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. Cost Minimization Analysis)
<b>C-SSRS</b>	skala oceny zachowań samobójczych Columbia (ang. Columbia Suicide Severity Rating Scale)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>ICUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. Incremental Cost-Utility Ratio)
<b>DBS</b>	głęboka stymulacja mózgu (ang. Deep Brain Stimulation)
<b>DD</b>	Duodopa
<b>DDD</b>	dawka dobową definiowaną (DDD, ang. Daily Defined Dose)
<b>DDS</b>	zespół dysregulacji dopaminowej (ang. Dopamine Dysregulation Syndrome)
<b>EAN/MDS-ES</b>	European Academy of Neurology/Movement Disorder Society European Section
<b>EQ-5D-5L</b>	pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia (ang. The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FAS</b>	pełny zestaw do analizy (ang. Full Analysis Set)
<b>FCD</b>	foskarbidopa (ang. foscarbidopa)

<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FLD</b>	foslewodopa (ang. foslevodopa)
<b>GDS-15</b>	skala depresji u osób w podeszłym wieku (ang. Geriatric Depression Scale)
<b>GPI-DBS</b>	głęboka stymulacja mózgu wewnętrznej części gałki bladej (ang. deep brain stimulation, łac. globus pallidus interna)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	współczynnik ryzyka (ang. Hazard Ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>JGP</b>	jednorodne grupy pacjentów
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KPPS</b>	kliniczna skala bólu specyficzna dla Choroby Parkinsona (ang. King's Parkinson's Disease Pain Scale)
<b>LCIG</b>	lewodopa i karbidopa w postaci żelu dojelitowego (ang. levodopa, carbidopa intestinal gel)
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LEV</b>	lewodopa (ang. levodopa)
<b>MAO</b>	inhibitory monoaminooksydazy
<b>MD</b>	średnia różnica (ang. Mean Difference)
<b>MDS-UPDRS</b>	skala oceny choroby Parkinsona stworzona przez Movement Disorder Society (ang. Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
<b>M-EDL</b>	ruchowe aspekty codziennego funkcjonowania (ang. Motor Aspects Of Experiences Of Daily Living)
<b>MMSE</b>	skala oceny stanu psychicznego (ang. Mini-Mental State Examination)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NMS</b>	złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome)
<b>NMSS</b>	skala objawów pozamotorycznych dla choroby Parkinsona (ang. Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PD</b>	choroba Parkinsona (ang. Parkinson's Disease)
<b>PDQ-8/39</b>	kwestionariusz jakości życia w chorobie Parkinsona, wersja 8/39 (ang. Parkinson's Disease Questionnaire)
<b>PDSS-2</b>	skala oceny snu w chorobie Parkinsona ( ang. Parkinson's Disease Sleep Scale)
<b>PGIC</b>	globalne wrażenie zmiany przez pacjenta (ang. Patient Global Impression of Change)
<b>PEG</b>	przezskórna endoskopowa gastrostomia (ang. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PS</b>	przeгляд systematyczny
<b>PTChPiZR</b>	Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych

<b>QALY</b>	długość życia skorygowana o jego jakość (z ang. Quality-Adjusted Life Year)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. Randomized Clinical Trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
<b>RMP</b>	plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
<b>RWD</b>	dane z codziennej praktyki klinicznej (ang. Real World Data)
<b>SAE/SAEs</b>	poważne zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Event/s)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>STN-DBS</b>	głęboka stymulacja mózgu jądra niskowzgórzowego (ang. Deep Brain Stimulation, łac. Subthalamic Nucleus)
<b>TD</b>	różnica w leczeniu (ang. Treatment Difference)
<b>TEAE</b>	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Emergent Adverse Event)
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UDysRS</b>	ujednolicona skala oceny dyskinez (ang. Unified Dyskinesia Rating Scale)
<b>UPL</b>	uzgodniony program lekowy
<b>UPDRS</b>	ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona (ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	6
1. Informacje o wniosku .....	8
2. Przedmiot i historia zlecenia .....	9
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
3. Problem decyzyjny .....	10
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	34
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
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	38
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	47
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	48
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	50
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	50
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	50
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	52
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	55
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	55
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	56
4.3. Komentarz Agencji .....	62

---

5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	66
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	66
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	66
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	67
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	72
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	72
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	73
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	73
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	76
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	77
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	77
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	78
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	78
5.4.	Komentarz Agencji .....	78
6.	Ocena analizy wpływu na budżet .....	80
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	80
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	80
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	81
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	82
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	83
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	84
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	86
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	87
6.4.	Komentarz Agencji .....	87
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	89
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego .....	90
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	93
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	95
11.	Kluczowe informacje i wnioski .....	96
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....	103
13.	Źródła.....	104
14.	Załączniki.....	106

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.12.2023  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1729.2023.14.JWI

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.
- 

Wnioskowana technologia

- Produkt leczniczy:
    - Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa), roztwór do infuzji, (240 mg + 12 mg)/ml, 7, fiol. 10 ml, GTIN: 08054083025162;
  - Wnioskowane wskazanie:
    - „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:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

---

Wnioskodawca:

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

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.12.2023 r., znak PLR.4500.1729.2023.14.JWI (data wpływu do AOTMiT 19.12.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa), roztwór do infuzji, (240 mg + 12 mg)/ml, 7, fiol. 10 ml, GTIN: 08054083025162;

w ramach programu lekowego B.90. „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)”.

Dodatkowo w Zleceniu wystosował prośbę o odniesienie się do dodatkowych pytań. Odpowiedź na wskazane w piśmie kwestie zawarto w rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.01.2024 r., znak OT.423.1.49.2023.12.MR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.02.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Foslewodopa/Foskarbidopa (Produodopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Wersja 2.0. Aktualizacja 06.02.2024 r.
- Analiza kliniczna. Foslewodopa/Foskarbidopa (Produodopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Wersja 2.0. Aktualizacja 06.02.2024 r.
- Analiza ekonomiczna. Foslewodopa/Foskarbidopa (Produodopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Wersja 2.0. Aktualizacja 06.02.2024 r.
- Analiza wpływu na budżet. Foslewodopa/Foskarbidopa (Produodopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Wersja 2.0. Aktualizacja 06.02.2024 r.
- Analiza racjonalizacyjna. Foslewodopa/Foskarbidopa (Produodopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Wersja 2.0. 31.10.2023 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Produodopa (Foslewodopa/Foskarbidopa).

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa), roztwór do infuzji, (240 mg + 12 mg)/ml, 7, fiol. 10 ml, GTIN: 08054083025162
<b>Kod ATC</b>	N04BA07, leki stosowane w chorobie Parkinsona; foslewodopa i inhibitor dekarboksylazy
<b>Substancja czynna</b>	foslewodopa+foskarbidopa
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Produodopa (foslewodopa/foskarbidopa) 240 mg/12 mg na ml roztwór do infuzji jest prolekiem składającym się z monofosforanu lewodopy i monofosforanu karbidopy (w stosunku 20:1) w roztworze do podawania w ciągłej infuzji podskórnej przez 24 godziny na dobę u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy nie są odpowiednio kontrolowani za pomocą aktualnego leczenia. Foslewodopa i foskarbidopa są przekształcane w warunkach in vivo do lewodopy i karbidopy. Lewodopa łagodzi objawy choroby Parkinsona po dekarboksylacji do dopaminy w mózgu. Karbidopa, która nie przekracza bariery krew-mózg, hamuje pozamózgową dekarboksylację lewodopy do dopaminy, co oznacza, że większa ilość lewodopy jest dostępna do transportu do mózgu i przekształcenia w dopaminę.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD 10: G.20)”
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<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><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do programu kwalifikuje się świadczeniobiorców spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie choroby Parkinsona w oparciu o aktualne <i>MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease</i>;</li> <li>2) czas trwania choroby <math>\geq 5</math> lat;</li> <li>3) wcześniejsze leczenie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) w przypadku kwalifikacji do leczenia lewodopą+karbidopą albo foslewodopą+foskarbidopą: wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej co najmniej 3 lekami lub nieskuteczność monoterapii przy udokumentowanej nietolerancji innych leków (w ocenie neurologa posiadającego doświadczenie w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona),</li> <li>b) w przypadku kwalifikacji do leczenia apomorfina dotychczasowe stosowanie optymalnego leczenia farmakologicznego za pomocą doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona;</li> </ol> </li> <li>4) łączny czas trwania stanów <i>off</i> <math>\geq 2</math> godziny, oraz czas trwania stanów <i>on</i> z obecnością uciążliwych dyskinez szczytu dawki <math>\geq 1</math> godzina, udokumentowanych w dzienniczku Hausera przez 3 kolejne dni;</li> <li>5) zachowana dobra odpowiedź na lewodopę (różnica wyniku III części skali MDS UPDRS pomiędzy stanem <i>off</i> i stanem <i>on</i> wynosząca co najmniej 30%; można nie uwzględniać punktów dotyczących drżenia);</li> <li>6) zapewnienie codziennej obecności i pomocy ze strony opiekuna w zakresie obsługi pompy;</li> <li>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);</li> <li>8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</li> <li>9) brak przeciwwskazań do stosowania apomorfiny, foslewodopy+foskarbidopy albo lewodopy+karbidopy zgodnie z aktualnymi ChPL.</li> </ol>

<b>Adekwatna odpowiedź na leczenie</b>	W ciągu pierwszych 6 miesięcy ( $\pm 1$ miesiąc) od rozpoczęcia leczenia redukcja o co najmniej 30% czasu spędzanego łącznie w stanie off lub stanie on z uciążliwymi dyskinezami.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p><b>2. Kryteria wyłączenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) w przypadku zastosowania lewodopy+karbidopy, 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+karbidopy, podawanych w postaci żelu przez sondę nosowo-dwunastniczą lub nosowo-dojelitową, przynosi pożądany efekt kliniczny (definiowany jako redukcję o co najmniej 30% czasu spędzanego łącznie w stanie off lub w stanie on z uciążliwymi dyskinezami) oraz ustala się wstępną dawkę leku;</li> <li>2) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 2;</li> <li>3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 2 stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących, pomimo stosowania optymalnych/maksymalnych dawek leku;</li> <li>4) niedające się opanować powikłania chirurgiczne, związane z PEG (w przypadku terapii lewodopa+karbidopa);</li> <li>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>6) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza;</li> <li>7) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;</li> <li>8) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia;</li> <li>10) brak możliwości zapewnienia codziennej obecności i pomocy ze strony opiekuna lub brak współpracy pacjenta z opiekunem w zakresie obsługi pompy.</li> </ol>
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu z zastosowaniem apomorfiny albo foslewodopy+foskarbidopy albo lewodopy+karbidopy należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych.
<b>Czas leczenia w programie</b>	Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.
<b>Kryteria i warunki zamiany terapii</b>	<p><b>3. Kryteria i warunki zamiany terapii</b></p> <p>Zmiana leczenia dotyczy zmiany z terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) lewodopa+karbidopą na apomorfina;</li> <li>b) foslewodopą+foskarbidopą na apomorfina;</li> <li>c) apomorfina na lewodopę+karbidopę;</li> <li>d) apomorfina na foslewodopę+foskarbidopa;</li> </ol> <p>Zmiana jest możliwa w następujących sytuacjach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 2 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących;</li> <li>2) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii.</li> </ol> <p>Kwalifikacja pacjenta do kolejnego leku w ramach programu lekowego wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona.</p>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p><b>1. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od rozpoczęcia leczenia należy wykonać:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologię krwi z rozmazem,</li> <li>b) AspAT, AIAT,</li> <li>c) badanie EKG z oceną odstępu QT (w przypadku terapii apomorfina);</li> </ol>             oraz dokonać oceny stanu ruchowego (czas spędzany łącznie w stanie off lub w stanie on z uciążliwymi dyskinezami) udokumentowanego w dzienniczku Hausera prowadzonym przez 3 kolejne dni.              Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania należy powtarzać po każdych kolejnych 12 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc).           </li> <li>2) nie rzadziej niż raz na 4 miesiące wykonuje się wizytę neurologiczną oraz pielęgniarską, obejmującą m.in. ocenę stanu ruchowego pacjenta oraz korektę dotychczasowego leczenia;              Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty neurologicznej oraz pielęgniarskiej w programie w formie zdalnej konsultacji o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest wydanie leków osobie upoważnionej przez pacjenta w ilości niezbędnej do zabezpieczenia terapii do kolejnej wizyty neurologicznej (w zależności od indywidualnego dawkowania oraz wielkości opakowań poszczególnych leków).              Opisane powyżej postępowanie, w tym wynik zdalnej konsultacji i ocena stanu zdrowia dokonana           </li> </ol>

	<p>przez lekarza prowadzącego, powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p> <p>3) nie częściej niż raz na 12 miesięcy wykonuje się w zależności od decyzji lekarza prowadzącego następujące konsultacje:</p> <p>a) gastroenterologiczną lub chirurgiczną (w przypadku terapii lewodopa+ karbidopa);                  b) dermatologiczną lub alergologiczną (w przypadku terapii apomorfiną lub foslewodopa+foskarbidopa).</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- adekwatna odpowiedź na leczenie (def: redukcja o co najmniej 30% czasu łącznie spędzanego w stanie <i>off</i> lub w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami w ciągu pierwszych 6 miesięcy (±1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia).</li> </ul> <p>Dane gromadzone są w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych i analizowane przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p>
--	---

Źródło: ChPL Produodopa, Uzgodniony program lekowy.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 marca 2023 r. (URPL).
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	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.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Przygotowanie i wdrożenie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka (zgodnie z zatwierdzonym Planem Zarządzania Ryzykiem) odpowiednio przed i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewni, że podczas wprowadzania do obrotu oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu lekarze, którzy mogą przepisywać oraz pacjenci którzy będą stosować produkt leczniczy Produodopa, otrzymają aktualny materiał edukacyjny zawierający: Przewodnik dla pacjenta.

Źródło: ChPL Produodopa; DECYZJA Prezesa URPL Nr UR/RD/0096/23 z 09.03.2023 r.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

## 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	██████████ (240 mg + 12 mg)/ml, 7, fiol. 10 ml.)
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	B.90. „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD 10: G.20)”
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa


### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Produodopa w ramach uzgodnionego programu lekowego (UPL). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Produodopa.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Produodopa jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

#### Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Produodopa w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca argumentuje wnioskowanie o nową grupę limitową wskazując, że „zgodnie z obecną praktyką Ministerstwa Zdrowia w przypadku leków finansowanych w programach lekowych tworzone są odrębne grupy limitowe dla poszczególnych substancji”.

W opinii analityków Agencji formalnie Produodopa wykazuje podobne działanie terapeutyczne (biorąc pod uwagę wyniki AKL Wnioksodawcy) i zbliżony mechanizm działania, a także droga podania leku i jego postać farmaceutyczna nie wpływa w istotny sposób na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, jak produkt leczniczy Duodopa.

## 3.2. Problem zdrowotny

### ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

#### G20 - Choroba Parkinsona

Hemiparkinsonizm, Drżączka porażna [paralysis agitans], Parkinsonizm albo choroba Parkinsona: BNO, samoistna, pierwotna.

Źródło: [http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/2636.choroba\\_parkinsona](http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/2636.choroba_parkinsona) [dostęp: 20.02.2024 r.]

#### Definicja i klasyfikacja

Choroba Parkinsona (ICD-10: G20) należy do chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego. Jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i stanowi około 80% wszystkich zespołów parkinsonowskich. Choroba Parkinsona związana jest z uszkodzeniem układu pozapiramidowego, jej istotą jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej i spadek produkcji dopaminy. Charakteryzuje się spowolnieniem ruchowym, sztywnością mięśni, drżeniem spoczynkowym, zaburzeniami chodu oraz postawy. Ponadto występują omamy wzrokowe lub słuchowe, deficyt uwagi oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Objawami towarzyszącymi są zazwyczaj zaburzenia żywieniowe. U pacjentów z chorobą Parkinsona dochodzi do rozwoju otępienia.

Nie istnieje ogólnie przyjęta definicja zaawansowanej choroby Parkinsona. Polskie wytyczne wskazują, że zaawansowaną chorobę Parkinsona najlepiej definiuje obecność fluktuacji (stany on i off), dyskinezy płasawicznych szczytu dawki oraz liczba przyjmowanych dawek lewodopy.

### Epidemiologia

Prawdopodobieństwo zachorowania na chorobę Parkinsona wzrasta z wiekiem. Ryzyko rozwinięcia się choroby podczas życia wynosi 2%. Jeżeli schorzenie występuje u kogoś z krewnych, wzrasta ono do 4%. Przed 50. rokiem życia schorzenie jest rzadkie. Objawy pojawiają się najczęściej około 60. roku życia. Od 50 roku życia wzrasta ryzyko zachorowania o 9% w każdej dekadzie. Obecnie około 1–2% populacji powyżej 65 roku życia cierpi na chorobę Parkinsona. Na podstawie dotychczasowych badań zachorowalność jest podawana na poziomie 11-20/100 000 osób.

### Etiologia i patogeneza

Przyczyny choroby Parkinsona nie są znane i prawdopodobnie obejmują wiele czynników.

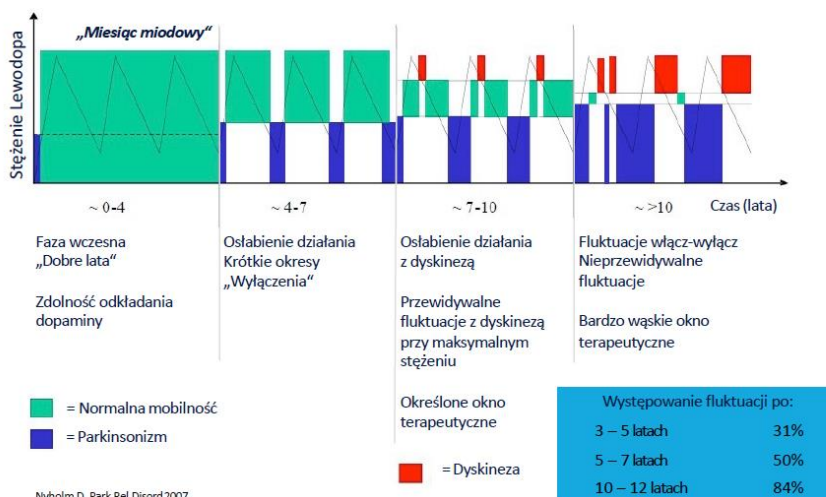
### Rozpoznanie

Rozpoznanie choroby Parkinsona ma charakter kliniczny i opiera się m.in. o kryteria diagnostyczne (dawniej UK Brain Bank, obecnie MDS [Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease]). W rozpoznawaniu istotną rolę odgrywa neuroobrazowanie, które jest zalecane zarówno przez europejskie, jak i krajowe grupy ekspertów.

### Obraz kliniczny

Choroba Parkinsona, jak większość chorób neurodegeneracyjnych, ma długi, szacowany na 5–10 lat okres przedkliniczny. Dochodzi wtedy do stopniowej redukcji neuronów dopaminergicznych, 50–60% ich ubytku pojawiają się typowe objawy ruchowe. Pierwsze objawy bywają mało swoiste (niestałe drżenie spoczynkowe, nieco gorsze balansowanie kończyny górnej podczas chodzenia, sztywność i ból karku, zaczepianie jedną kończyną dolną podczas chodzenia). Według badań od ich wystąpienia do rozpoznania mijają 1–3 lata.

Po rozpoznaniu choroby zazwyczaj włączane jest leczenie dopaminergiczne, które przez 3–5 lat daje bardzo dobry i stabilny efekt (tzw. miesiąc miodowy). Po tym okresie u większości chorych pojawiają się powikłania ruchowe (nasilenie bradykinezy, sztywności, drżenia, zaburzenia równowagi z upadkami), fluktuacje ruchowe, dyskinezy i zaburzenia pozaruchowe (neuropsychiczne i autonomiczne, ból, podwójne widzenie). Wraz z postępowaniem choroby okno terapeutyczne ulega zawężaniu i wydłużają się okresy w stanie off oraz z dyskinezami.



Rysunek 1. Progresja choroby Parkinsona w czasie od diagnozy, zawężanie okna terapeutycznego w zaawansowanej chorobie Parkinsona

### 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. Czynnikiem determinującym dłuższe przeżycie jest brak otępienia. Czynnikiem ryzyka krótszego przeżycia są podeszły wiek w momencie zachorowania, halucynacje, wyższa punktacja w skali UPDRS (większa niesprawność ruchowa).

[Źródło: Raport nr: B.90WS.420.20.2022 Ocena zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego]



### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób oraz liczby i kosztów związanych z poszczególnymi świadczeniami dot. realizacji programu lekowego (PL) B.90. „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)”. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

**Tabela 4. Liczba pacjentów oraz dane kosztowe związane z realizacją PL B.90. w latach 2018-2023**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
<b>Liczba pacjentów z rozpoznaniem G20 wraz z podkodami</b>						
<b>Liczba pacjentów płci żeńskiej</b>	55 172	56 421	52 419	53 541	53 880	42 252
średni wiek przy udzielaniu świadczeń	77,32	77,59	77,93	77,75	77,8	77,98
<b>Liczba pacjentów płci męskiej</b>	46 277	47 384	44 720	45 928	46 840	38 181
średni wiek przy udzielaniu świadczeń	74,68	75,15	75,34	75,3	75,49	75,68
<b>Liczba pacjentów ogółem**</b>	101 449	103 813	97 144	99 473	100 732	80 441
średni wiek przy udzielaniu świadczeń	76,12	76,47	76,74	76,62	76,73	76,94
<b>Dane NFZ z realizacji PL – „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)”</b>						
Liczba pacjentów leczonych	49	105	166	201	287	332
Średnia wiek pacjentów leczonych	67,95	69,55	69,05	69,03	69,58	70,29
Mediana wieku pacjentów leczonych	69	71	71	70	71	71
Liczba pacjentów rozpoczynających terapię	43	60	69	60	105	72
Średnia wiek pacjentów rozpoczynających terapię	69,26	70,61	69,01	67,99	69,1	69,83
Mediana wieku pacjentów rozpoczynających terapię	70	73	70	69	70	70
<b>Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</b>						
Liczba pacjentów	19	34	59	76	116	94
Suma krotność	58	108	182	238	326	119,96
Suma wartość [PLN]	27 258,32	52 565,76	88 583,04	115 839,36	189 348,68	79 585,66
Średnia cena [PLN]	469,97	486,72	486,72	486,72	581,04	663,38
<b>Hospitalizacja związana z wykonaniem programu</b>						
Liczba pacjentów	37	73	65	72	122	87
Suma krotność	256	117	76	78	132	101,28
Suma wartość [PLN]	190 794,24	331 456,32	236 545,92	253 581,12	562 555,84	410 879,65
Średnia cena [PLN]	1 895,10	2 832,96	3 112,45	3 251,04	4 261,79	4 064,16
<b>Diagnostyka w programie leczenia zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona</b>						
Liczba pacjentów	35	71	108	132	204	216
Suma krotność	69,95	29,55	56,12	69,36	107,22	73,53
Suma wartość [PLN]	22 696,37	9 586,99	18 208,75	22 505,77	43 756,00	68 025,70
Średnia cena [PLN]	324,48	324,48	324,48	324,48	396,05	1 012,60
<b>Diagnostyka w programie leczenia zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona – 2 i kolejny rok terapii</b>						
Liczba pacjentów	-	-	-	-	-	83
Suma krotność	-	-	-	-	-	15,02
Suma wartość [PLN]	-	-	-	-	-	5 383,79
Średnia cena [PLN]	-	-	-	-	-	406,47
<b>Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</b>						
Liczba pacjentów	31	70	113	131	224	287
Suma krotność	85	282	451	532	806	647,13
Suma wartość [PLN]	9 193,60	30 501,12	48 780,16	57 541,12	104 412,26	94 517,81
Średnia cena [PLN]	108,16	108,16	108,16	108,16	129,54	146,06

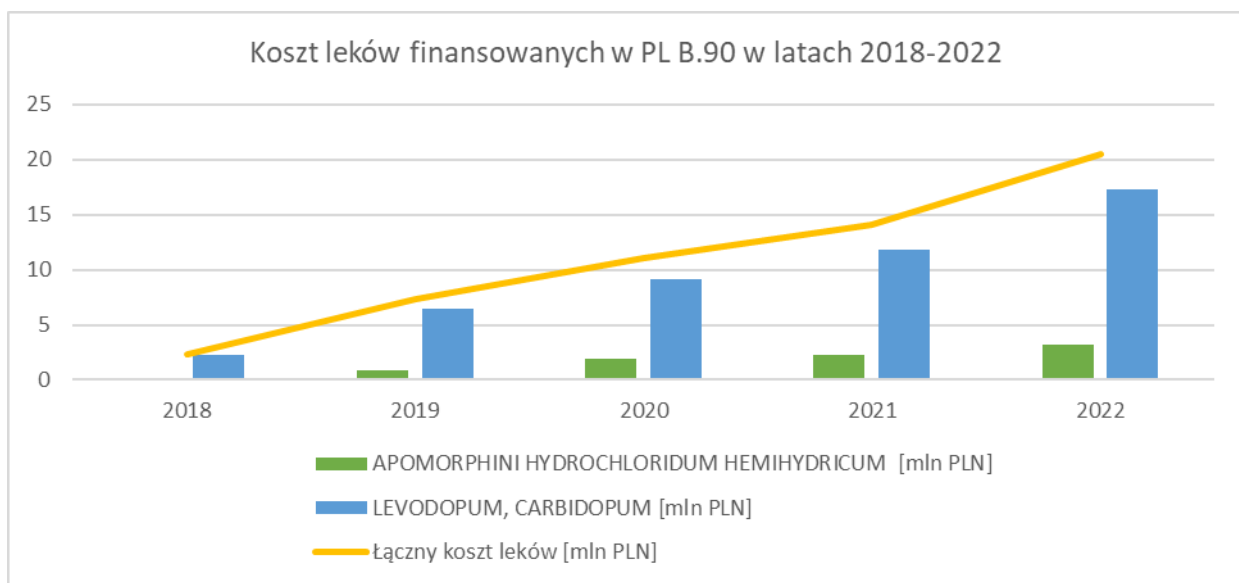
\*Rok 2023 na dzień sporządzenia niniejszej analizy był w pełni sprawozdany, rozliczony i zweryfikowany do pierwszej połowy.

\*\*Wartość nie stanowi dokładnej sumy liczby kobiet i mężczyzn. Dla pojedynczych rekordów nie określono płci pacjenta.

**Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi leki oraz koszt ich refundacji w latach 2018-2023 w PL B.90. wg danych NFZ**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
Liczba pacjentów leczonych w PL B.90. za pomocą substancji czynnej APOMORPHINI HYDROCHLORIDUM HEMIHYDRICUM	5	31	47	54	76	83
Koszt refundacji substancji czynnej APOMORPHINI HYDROCHLORIDUM HEMIHYDRICUM w ramach PL B.90. [mln PLN]	0,10	0,89	1,91	2,29	3,24	2,05
Liczba pacjentów leczonych w PL B.90. za pomocą substancji czynnej LEVODOPUM, CARBIDOPUM	44	77	108	148	209	249
Koszt refundacji substancji czynnej LEVODOPUM, CARBIDOPUM w ramach PL B.90. [mln PLN]	2,26	6,50	9,13	11,84	17,25	12,15
Łączna liczba pacjentów leczonych w PL B.90.	49	108	155	202	285	332
Koszt refundacji leków (suma) w ramach PL B.90. [mln PLN]	2,36	7,39	11,04	14,13	20,50	14,20
Łączne koszty świadczeń związanych z wykonaniem PL B.90.	0,25	0,42	0,39	0,45	0,90	0,66
Koszt finansowania PL B.90. – łączne koszty leków i wykonanych świadczeń [mln PLN]	2,61	7,82	11,43	14,58	21,40	14,86

\*Rok 2023 na dzień sporządzenia niniejszej analizy był w pełni sprawozdany, rozliczony i zweryfikowany do pierwszej połowy.



**Rysunek 2. Koszt leków finansowanych w ramach PL B.90. w latach 2018-2022 wg danych NFZ**

Dodatkowo odszukano dane dot. realizacji świadczeń związanych z wykonaniem głębokiej stymulacji mózgu (ang. Deep Brain Stimulation, DBS). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Liczba pacjentów oraz dane kosztowe związane z wykonaniem DBS latach 2018-2023**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
<b>5.08.07.0001003 Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego</b>						
Liczba pacjentów leczonych	250	239	201	253	235	145
Suma wartość [mln PLN]	16,79	15,34	12,96	16,76	16,25	11,86
<b>5.51.01.0001004 Wszczepienie/wymiana stymulatora rdzenia kręgowego lub wymiana generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu</b>						
Liczba pacjentów leczonych	282	260	282	315	325	205
Suma wartość [mln PLN]	11,45	10,54	11,09	13,06	13,36	8,14
<b>Koszt kwalifikacji do DBS - Neurologia – hospitalizacja (kod produktu: 03.4220.030.02)</b>						
A48 KOMPLEKSOWE LECZENIE UDARÓW MÓZGU > 7 DNI W ODDZIALE UDAROWYM (liczba pacjentów / wartość [PLN])						85 / 984 168,20
KOSZT LEKU TROMBOLITYCZNEGO NIE ZAWARTY W KOSZTACH ŚWIADCZENIA						9 / 46 646,00
KOSZT POBYTU ZWIĄZANEGO Z UDZIELANIEM ŚWIADCZEŃ OPIEKI ZDROWOTNEJ NA RZECZ PACJENTÓW Z POTWIERDZONYM ZAKAŻENIEM SARS-COV-2						2 / 830
ŻYWIENIE DOJELITOWE						6 / 9 459,57



W toku prac zebrano także informacje na temat liczby pacjentów rozpoczynając terapię kolejnym lekiem w programie lekowym B.90., kosztów leków finansowanych w ramach wykazu A (refundacja apteczna) oraz dane na temat czasu trwania terapii za pomocą APO i LCIG u pacjentów włączonych do programu lekowego B.90. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 7. Liczba pacjentów zmieniających leczenie w PL B.90.**

Rodzaj zmiany leczenia	Liczba pacjentów*
APO-->LEV+CAR	8
LEV+CAR-->APO	6

\*Dane dotyczą całego okresu funkcjonowania programu lekowego.

**Tabela 8. Koszt leków z wykazu A stosowany u pacjentów włączonych do PL B.90.**

rok	Liczba pacjentów	Koszty leków PL B.90. [PLN]	Koszty leków – wykaz A [PLN]
2017	6	99 108,72	194 560,02
2018	49	2 613 687,13	1 478 703,49
2019	105	7 818 692,80	3 329 958,27
2020	166	11 449 692,71	5 705 353,49
2021	201	14 578 821,07	6 825 301,17
2022	287	21 400 082,78	9 470 810,34
2023*	332	14 861 500,91	-

\*Rok 2023 na dzień sporządzenia niniejszej analizy był w pełni sprawozdany, rozliczony i zweryfikowany do pierwszej połowy.

**Tabela 9. Czas trwania terapii za pomocą APO i LCIG w ramach PL B.90.**

Parametr	APO	LEV/CAR
Liczba pacjentów	112	310
Średni czas terapii [dzień]	582,21	590,24
SD	514,09	547,79
min	0	0
max	1744	2009
Mediana czasu trwania terapii [dni]	359,50	422,50

#### Eksperti kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów**

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>prof. dr hab. n. med. Agnieszka Maria Słowik - Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii</b>				
Dorośli pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których dotychczasowe leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL	150 (Produodopa)	150 (Produodopa)	90% pacjentów leczonych dotychczas duodopą zostanie przestawionych na Produodopę	Szacunki własne
<b>prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</b>				
Dorośli pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których dotychczasowe leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL	1. 70 tys. (dotyczy wszystkich chorych z chorobą Parkinsona w ogóle) 2. Około 1500 nowych chorych	1. 5000 chorych z rozpoznaniem choroby Parkinsona w ogóle w ciągu roku 2. Około 1500 nowych chorych	30%-40% chorych, czyli około 500-600 chorych rocznie do terapii zaawansowanych w ogóle.	Dane z NFZ oraz Szacunki własne w oparciu o doświadczenia pracy w komisji kwalifikującej w ostatnich 6 latach.

	2. Około 15 tys. z zaawansowaną chorobą	z zaawansowaną chorobą	Biorąc pod uwagę obecność na rynku innych metod leczenia zaawansowanej ch. Parkinsona (DBS - ok. 300 chorych rocznie, Apomorfina we wlewie ciągłym ok. 50 chorych rocznie i dojelitowa lewodopa ok. 50 chorych rocznie) Produodopą objętych byłoby około 150 chorych rocznie.	UWAGA: W doświadczeniu z ostatnich 6 lat – realna liczba chorych zakwalifikowanych do terapii zaawansowanych infuzyjnych była o 60% średnio niższa od zakładanej podczas tworzenia programu lekowego. Powodem są m.in. ograniczenia kadrowe i niska wycena świadczenia, co powoduje mniejsze zainteresowanie programem ośrodków leczących.
<b>prof. dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz - Kierownik Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu</b>				
Dorośli pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których dotychczasowe leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL	Ok. 80 000	20/100 000	Liczba chorych z zaawansowaną ch. Parkinsona w Polsce – około 20 000. Docelowy udział chorych z ocenianą procedurą w przeciągu 5 lat około 1500 przy uwzględnieniu wydolności ośrodków prowadzących program B.90., kolejny wzrost liczby chorych objętych tą procedurą po wprowadzeniu skoordynowanej opieki nad chorymi z Parkinsonem – program NFZ, MZ?	Szacunek na podstawie danych własnych – z wieloletniej pracy Poradni dla chorych z ch. Parkinsona w USK we Wrocławiu oraz prowadzenia programu B.90. Poza tym dane z piśmiennictwa m.in. - Prevalence of Advanced Parkinson's Disease in Patients Treated in the Hospitals of the Spanish National Healthcare System: The PARADISE Study. JC Martinez – Castrillo i wsp. 2021
<b>prof. dr hab. n. med. Dariusz Koziorowski - Przewodniczący Zespołu koordynacyjnego ds. leczenia zaburzeń motorycznych w zaawansowanej chorobie Parkinsona</b>				
Dorośli pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których dotychczasowe leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL	Całkowita liczba chorych z chorobą Parkinsona wynosi około 70 000 osób. Liczba chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona to około 14 000 osób.	Wg danych epidemiologicznych jest 5000 nowych przypadków choroby Parkinsona rocznie. Nowych pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona jest około 1 500 rocznie.	Na rynku znajdują się inne technologie do leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona: DBS, apomorfina podskórna we wlewie ciągłym oraz lewodopa+karbidopa dojelitowa (Duodopa). Co najmniej 500 (około 30-35 %) chorych rocznie wymaga terapii zaawansowanej (w tym DBS i infuzyjnych). Proponowany podział pomiędzy poszczególne technologie leczenia to (rocznie): - DBS – 300 osób - Produodopa – 130 osób - Apomorfina i Duodopa 70 osób.	Szacunki własne, wg danych NFZ Komisji Kwalifikującej do Terapii Infuzyjnych (Zespół koordynacyjny ds. zaburzeń motorycznych w zaawansowanej chorobie Parkinsona). Odnosząc się do wcześniejszych szacunków NFZ przy wdrażaniu podskórnej apomorfiny oraz dojelitowej lewodopy do programu włączono znacznie mniej chorych. Przyczyna niskiego włączenia jest wycena świadczenia, które wymaga dużego nakładu pracy i wysoko-specjalistycznej wiedzy (...).

### 3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 20 lutego 2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie aktualnych wytycznych dotyczących leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona:

- European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>);
- Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (<https://zaburzeniaruchowe.pl/>);
- Trip Database (<https://www.tripdatabase.com/>).

Podczas wyszukiwania skupiono się na odnalezieniu najnowszych wytycznych praktyki klinicznej w zakresie leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona. Na potrzeby niniejszego raportu przeanalizowano 3 dokumenty (PTChPiIZR 2023, PTChPiIZR 2022 (Polska) oraz EAN/MDS-ES 2022 (Europa)).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona można stosować APO, LCIG i DBS. W najnowszych wytycznych PTChPiIZR z 2023 roku obok wyżej wymienionych wskazuje się także FLD+FCD. W rekomendacjach nie wskazano na przwagę jednej z możliwych metod terapii nad pozostałymi formami leczenia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTChPiIZR 2023 (Polska)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podskórne iniekcje APO są skuteczną metodą leczenia różnych form stanów off i powinny być stosowane (terapia na żądanie) u pacjentów z zaawansowaną PD, u których – mimo optymalnej terapii lekami doustnymi – występują stany off znacznie obniżające sprawność ruchową i codzienne funkcjonowanie.</li> <li>• Podskórne iniekcje APO można stosować w okresie okołoperacyjnym u pacjentów niemogących przyjmować leków doustnych, a także w przypadku wystąpienia dysfagii.</li> <li>• Mikrotabletki lewodopy z karbidopą (Flexilev) można stosować u pacjentów z zaawansowaną PD, u których – mimo optymalnej terapii konwencjonalnymi postaciami leków doustnych – występują uciążliwe fluktuacje ruchowe i szczytu dawki.</li> <li>• Flexilev można traktować jako terapię pomostową przed włączeniem droższych terapii infuzyjnych lub DBS. Może również stanowić terapię zastępczą dla tych trzech metod leczenia w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania.</li> <li>• Podskórne wlewy foslewodopy+foskarbidopy są metodą leczenia fluktuacji ruchowych i dyskinez w przebiegu zaawansowanej PD o skuteczności w pełni porównywalnej ze skutecznością dojelitowych wlewów lewodopy+karbidopy (Duodopa). Terapia z zastosowaniem foslewodopy+foskarbidopy jest mniej inwazyjna, gdyż nie wymaga utrzymywania gastrostomii, co z kolei wiąże się z niższym ryzykiem powikłań.</li> <li>• W przypadku wystąpienia działań niepożądanych (np. reakcji skórnych) w przebiegu leczenia podskórnymi wlewami foslewodopy+foskarbidopy powinno się rozważyć leczenie za pomocą dojelitowych wlewów lewodopy+karbidopy (Duodopa).</li> <li>• Wszystkie omówione wyżej formy terapii powinny być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach przez neurologów posiadających doświadczenie w zakresie zaburzeń ruchowych i właściwie przeszkolonych w zakresie stosowanych terapii.</li> </ul> <hr/> <p>Źródło finansowania: brak. Podano konflikty interesów autorów. Siła i stopień rekomendacji: nie podano.</p>
<p><b>PTChPiIZR 2022 (Polska)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Głęboka stymulacja mózgu oraz LCIG i ciągłe podskórne wlewy apomorfiny (CSAI) to metody terapii stosowane w zaawansowanej PD w przypadku, gdy prowadzone w sposób optymalny leczenie lekami doustnymi lub za pomocą systemu transdermalnego nie pozwala osiągnąć satysfakcjonujących wyników. Nie przeprowadzono badań, w których porównano by bezpośrednio te interwencje. Jednak analiza wyników badań poświęconych ocenie poszczególnych terapii umożliwia przyjęcie założenia, że ich skuteczność wyrażająca się skróceniem czasu trwania stanów off i stanów on z uciążliwymi dyskinezami jest porównywalna.</li> <li>• Jeżeli ocena stanu pacjenta i występujących u niego przeciwwskazań wskazuje na możliwość zakwalifikowania do więcej niż jednej z trzech omawianych terapii, to — podejmując ostateczną decyzję — należy uwzględnić preferencje pacjenta.</li> </ul> <p>W wytycznym wskazano, że zwłaszcza w kontekście wskazań do stosowania DBS, LCIG i CSAI — zaawansowaną PD najlepiej definiuje obecność fluktuacji (stany on i off), dyskinez pływawiczych szczytu dawki oraz liczba przyjmowanych dawek lewodopy.</p> <hr/> <p>Źródło finansowania: nie wskazano. Siła i stopień rekomendacji: nie podano.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EAN/MDS-ES 2022 (Europa)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia choroby Parkinsona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy zaproponować głęboką stymulację mózgu jądra niskowzgórzowego (ang. deep brain stimulation - <i>subthalamic nucleus</i>, STN-DBS) osobom z zaawansowaną chorobą Parkinsona, jeśli fluktuacje nie są zadowalająco kontrolowane za pomocą leków lub jeśli drżenia nie można opanować za pomocą leków (15 głosujących, zgodność: 100%);</li> <li>Zarówno STN-DBS, jak i GPi-DBS (łac. globus pallidus interna - wewnętrzna część gałki bladej) są skuteczne w leczeniu objawów zaawansowanej choroby Parkinsona z fluktuacjami, ale stosowanie leków dopaminergicznych można w większym stopniu zredukować za pomocą STN-DBS (16 głosujących, zgodność: 100%);</li> <li>Należy rozważyć zaoferowanie LCIg osobom z zaawansowaną chorobą Parkinsona, jeśli fluktuacje nie są zadowalająco kontrolowane za pomocą leków (15 głosujących, zgodność: 100%);</li> <li>Należy rozważyć zaoferowanie wlewu apomorfiny za pomocą pompy osobom z zaawansowaną chorobą Parkinsona, jeśli fluktuacje nie są zadowalająco kontrolowane za pomocą leków (15 głosujących, zgodność: 100%);</li> <li>Należy rozważyć zaproponowanie jednostronnej pallidotomii za pomocą stereotaktycznej termokoagulacji o częstotliwości radiowej osobom z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują kłopotliwe fluktuacje i dla których terapia DBS lub infuzja nie jest opcją terapeutyczną (16 głosujących, 100%).</li> </ul> <p>W wytycznych wskazano następujące trzy główne aspekty ważne dla podejmowania decyzji klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Wyniki obiektywne, które są zwykle oceniane przez klinicystę za pomocą skal i obejmują pomiary motoryki, a także wyniki pozamotoryczne, jeśli kwestie związane z motoryką nie są zgłaszane przez pacjenta (np. ocena z pomocą skali UPDRS);</li> <li>Miary funkcjonowania i/lub dobrostanu pacjenta. Większość zgłaszanych wyników opiera się na miernikach wyników zgłaszanych przez pacjentów, takich jak jakość życia związana ze stanem zdrowia;</li> <li>Zdarzenia niepożądane (AE).</li> </ol> <hr/> <p>Recommendations Assessment, Development, and Evaluation [38]                  Źródła finansowania: EAN/MDS-ES przedstawił konflikt interesów autorów.                  Siła i stopień rekomendacji: zastosowano metodologię GRADE za: Santesso N, Glenton C, Dahm P, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. J Clin Epidemiol. 2020;119:126-135</p>

EAN/MDS-ES - European Academy of Neurology/Movement Disorder Society European Section; PTChPiIzR - Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych

### 3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 4 ekspertów klinicznych oraz stowarzyszenia pacjenckiego, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

#### Opinie ekspertów klinicznych

Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii prof. dr hab. n. med. Agnieszka Maria Słowik za istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu uznała zmianę czasu trwania „off” względem stanu wyjściowego, zmianę czasu „on” bez uciążliwych dyskinez względem czasu wyjściowego i zmianę czasu „on” bez dyskinez względem stanu wyjściowego, przy minimalnej różnicy odczuwalnej przez chorego, określonej jako redukcja o co najmniej 30% czasu spędzanego w stanie off/on z uciążliwymi dyskinezami.

Zdaniem Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii prof. dr hab. n. med. Jarosława Sławka istotnym klinicznie punktem końcowym w ocenianym wskazaniu jest poprawa w zakresie czasu spędzonego w „off” i wydłużenie czasu „on” oraz zmniejszenie czasu występowania „on” z ciężkimi dyskinezami w Dzienniczku Hausera, przy czym minimalną różnicą odczuwalną przez chorego jest poprawa czasu „off” o około 2 godziny i czasu „on” z ciężkimi dyskinezami o 1 godzinę.

Z kolei Kierownik Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu prof. dr hab. n. med. Sławomir Buderewicz jako istotne klinicznie punkty końcowe wskazał zapewnienie samodzielności choremu w warunkach domowych i pozadomowych przy niewielkim udziale opiekuna, przy minimalnych różnicach odczuwalnych przez chorego, określonych jako zniwelowanie wahań stanu ruchowego chorego, istotne skrócenie podczas doby okresów „off” i nasilonych dyskinez oraz zapewnienie nocnego komfortu choremu z możliwością efektywnego wypoczynku nocnego. Ponadto ekspert wskazał, że „obecnie w przypadku preparatu Duodopa lek podawany jest w większości przypadków tylko podczas aktywności dziennej, Produodopa w czasie całej doby”.

Kierownik Kliniki Neurologii Wydziału Nauk o Zdrowiu WUM oraz Przewodniczący Zespołu koordynacyjnego ds. leczenia zaburzeń motorycznych w zaawansowanej chorobie Parkinsona dr hab. n. med. Dariusz Koziorowski w swojej opinii określił istotne klinicznie punkty końcowe jako skrócenie czasu „off” oraz wydłużenie czasu „on” bez nasilonych dyskinez (wartości udokumentowane w dzienniczku Hausera prowadzonym przez kolejne 3 dni), przy minimalnych różnicach odczuwalnych przez chorego, określonych jako skrócenie czasu „off” o 2 godziny

oraz wydłużenie czasu „on” bez nasilonych dyskinez o 1 godzinę (wartości udokumentowane w dzienniczku Hausera prowadzonym przez kolejne 3 dni).

Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Agnieszka Maria Słowik Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii	prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	prof. dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz Kierownik Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu	dr hab. n. med. Dariusz Koziarowski Przewodniczący Zespołu koordynacyjnego ds. leczenia zaburzeń motorycznych w zaawansowanej chorobie Parkinsona
<b>Dorośli pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których dotychczasowe leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów (spełniający kryteria kwalifikacji do UPL)</b>				
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)</b>	Apomorfina sc (15% / 15%) „referencja: statystyki NFZ 2022”	DBS (20% / jest refundowana) „Nie ma badań porównujących head to head. Pośrednio DBS wydaje się być najskuteczniejszy, ale ma też najwięcej p-wskazań do zastosowania, co eliminuje znaczną część chorych z leczenia.”	DBS (- / refundowana w ramach procedur neurochirurgicznych finansowanych przez NFZ, brak finansowanego przez NFZ systemu poradni prowadzących w sposób usystematyzowany terapię chorych po DBS oraz modyfikacje ustawienia parametrów stymulacji) „Technologia stosowana w młodszej grupie chorych, u których nie występują przeciwwskazania wynikające przede wszystkim z zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń depresyjnych oraz nasilonych zmian strukturalnych w badaniach obrazowych. Metoda skuteczna, szczególnie u chorych, którzy są czynni zawodowo, nie mają opiekunów.”	DBS (20% / -) „Nie ma wystarczających badań porównujących wszystkie technologie bezpośrednio. Wg badań najskuteczniejszy może być DBS, Jednak ze względu na swoją inwazyjność ma najwięcej przeciwwskazań. W długiej perspektywie leczenie DBS wymaga również modyfikacji.”
	Duodopa (40% / 0%)	Duodopa (6% / jest refundowana)	Duodopa (- / technologia refundowana w ramach programu NFZ B.90.) „Technologia przeznaczona zwykle dla grupy chorych starszych, u których mogą występować przeciwwskazania do DBS. Chorzy wymagają obecności opiekuna. Metoda także dla chorych, którzy nie chcą być operowani metodą DBS.”	Duodopa (6,5% / -) „j.w.”
	DBS (45% / 45%)	Apomorfina (3% / jest refundowana)	Apomorfina (- / technologia refundowana w ramach programu NFZ B.90.) „Technologia pomostowa, zwykle dla młodszych chorych, którzy mogą być później kwalifikowani do DBS lub do leczenia Duodopą. Uważana za metodę najmniej inwazyjną. Metoda, która w większości przypadków wymaga wraz z przebiegiem choroby zmiany na inny sposób leczenia. Chorzy wymagają obecności opiekuna.”	Apomorfina (3,5% / -) „j.w.”
	-	-	Produodopa (- / docelowy udział chorych z ocenianą procedurą w przeciągu 5 lat około 1500 przy uwzględnieniu wydolności ośrodków prowadzących program B.90, kolejny wzrost liczby chorych objętych tą procedurą po wprowadzeniu skoordynowanej opieki nad chorymi z chorobą Parkinsona) „Technologia przeznaczona dla grupy chorych, u których mogą występować przeciwwskazania do DBS. Chorzy wymagają obecności opiekuna. Metoda także dla chorych, którzy nie chcą być operowani metodą DBS. Metoda dla chorych, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia Duodopą, lub u których wystąpiły powikłania leczenia Duodopą uniemożliwiające kontynuację stosowanej terapii.”	-



Za technologię najtańszą aktualnie stosowaną u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których dotychczasowe leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów prof. dr hab. n. med. Agnieszka Maria Słowik, prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek oraz dr hab. n. med. Dariusz Koziarowski uznali DBS. Prof. dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz nie wskazał żadnej z wymienionych technologii jako najtańszą. Ponadto za technologię najskuteczniejszą prof. dr hab. n. med. Agnieszka Maria Słowik uznała Duodopę, prof. dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz uznał DBS, Duodopę, Apomorfinę i Produodopę, a dr hab. n. med. Dariusz Koziarowski uznał DBS. Prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek nie wskazał żadnej z wymienionych technologii jako najskuteczniejszą.

W kwestii uwag do treści proponowanego programu lekowego prof. dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz w opinii odniósł się do punktu „Dawkowanie” wskazując „jest zgodne z ChPL” oraz do punktu „Monitorowanie programu” wskazując, że „w przypadku wymogu corocznego monitorowania przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w przebiegu Choroby Parkinsona skuteczności terapii w ramach programu, wobec dotychczasowej bezkosztowej pracy Zespołu przy kwalifikacji pacjentów należy uwzględnić konieczność wynagradzania pracy Zespołu Koordynacyjnego za wykonaną pracę oraz poświęcony na jej wykonanie czas”. Pozostali eksperci nie zgłosili uwag do zaproponowanego programu lekowego.

Odpowiedzi ekspertów na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania**

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Agnieszka Maria Słowik Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii	prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	prof. dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz Kierownik Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu	dr hab. n. med. Dariusz Koziarowski Przewodniczący Zespołu koordynacyjnego ds. leczenia zaburzeń motorycznych w zaawansowanej chorobie Parkinsona
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Leczenie DD jest związane ze skomplikowanymi procedurami medycznymi, zaangażowaniem wielu różnych ekspertów ochrony zdrowia oraz opiekunów pacjenta. Sam sposób podania jest dla pacjenta uciążliwy (dojelitowy, przez PEG-J) i często obciążony powikłaniami, niejednokrotnie zagrażającymi życiu. DD jest podawana przez 16 godzin na dobę, w okresie aktywności pacjenta. Powoduje to na fluktuacje poziomu leku i w konsekwencji ma wpływ na jakość snu i poranne akinezie oraz na jakość życia.”	„Brak zintegrowanego systemu dla wszystkich technologii, kwalifikować do DBS mogą sami neurochirurdzy, co powoduje niewłaściwe często włączenia i brak oferowania chorym innych technologii. DBS ma najliczniejsze p-wskazania (wiek > 70 lat, otępienie nawet niewielkie, ciężka depresja, zmiany w mózgowiu w badaniu MRI) i nie wszyscy chorzy wyrażają zgodę na interwencje neurochirurgiczną.”	„W przypadku DBS – liczba doświadczonych ośrodków wykonujących zabiegi DBS, kwalifikacja do leczenia operacyjnego przez osoby posiadające odpowiednią wiedzę co do leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona – w wielu przypadkach chorzy są kwalifikowani przez neurochirurgów bez porozumienia z neurologami, którzy zajmują się prowadzeniem chorych po DBS (ustawianie parametrów stymulacji i modyfikacja farmakoterapii). W przypadku leczenia Duodopą – metoda w wielu wypadkach uważana przez chorych za trudną do akceptacji ze względu na drogę podania leku – przez wszczepiony zgłębnik dojelitowy, znaczny rozmiar pompy do podawania leku, konieczność dysponowania dużą lodówką do przechowywania zapasu leku. W przypadku leczenia	„Niska wycena świadczeń dla terapii infuzyjnych. Brak zintegrowanego systemu (programu lekowego) dla wszystkich technologii medycznych w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona (w tym DBS).”

			apomorfiną – możliwość wystąpienia powikłań skórnych, z tego powodu konieczne jest prowadzenie działań, których celem jest zapobieżenie występowaniu tych powikłań.”	
<b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b>	<p>„W celu poprawy wiarygodności danych epidemiologicznych będących w zasobach NFZ, należy opracować algorytm do weryfikacji prawidłowości rozpoznania choroby Parkinsona, analogiczny do algorytmu weryfikującego rozpoznanie stwardnienia rozsianego (SM). Docelowym rozwiązaniem powinno być utworzenie Krajowego Rejestru Pacjentów z chorobą Parkinsona. Należy zwiększać finansowanie przez NFZ efektywnych modeli kompleksowej opieki nad pacjentami z chorobą Parkinsona, nakierowanych na wzrost wartości zdrowotnej, koordynowanych przez wysokospecjalistyczne centra diagnostyki i leczenia, integrujące poradnie neurologiczne specjalizujące się w leczeniu choroby Parkinsona oraz placówki POZ. Należy niwelować różnice pomiędzy województwami w dostępie do programu lekowego oraz DBS w wysokospecjalistycznych ośrodkach. Należy zwiększyć dostęp pacjentów do poradni neurologicznych, specjalizujących się w leczeniu choroby Parkinsona, oraz w specjalistycznej rehabilitacji neurologicznej. STAN POLSKIEJ NEUROLOGII I KIERUNKI JEJ ROZWOJU w perspektywie do 2030 r. <a href="https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Raport_neurologia_19.10.21.pdf">https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Raport_neurologia_19.10.21.pdf</a>.”</p>	<p>„Zintegrowany program (wszystkie technologie, także DBS) powinny być rękach neurologów doświadczonych w diagnozowaniu i leczeniu choroby Parkinsona, tak aby można było te technologie stosować alternatywnie, zgodnie z profilem klinicznym chorego. Odpowiednia wycena procesu kwalifikacji oraz prowadzenia chorego po zabiegu w poradni z programowaniem stymulatora i pompy dozującej.”</p>	<p>„Stworzenie skoordynowanej opieki dla chorych z chorobą Parkinsona, w tym z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Opieka ta pozwalała by na prawidłową kwalifikację w ośrodkach posiadających doświadczenie w leczeniu chorych z ch.P. do zaawansowanych terapii ch. Parkinsona. Pozwalałaby także na optymalną dalszą opiekę nad tą grupą chorych.”</p>	<p>„Wspólny program lekowy dla wszystkich technologii leczących zaawansowaną chorobę Parkinsona. Program powinien być dedykowany oddziałom neurologicznym i neurologom. Odpowiednia wycena dla terapii infuzyjnych, powołanie poradni stymulatorowych, stworzenie skoordynowanej opieki nad pacjentem z zaawansowaną chorobą Parkinsona.”</p>
<b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b>	<p>„W porównaniu do obecnie stosowanej technologii – brak.”</p>	<p>„Ryzyko zmian skórnych u chorych i konieczność zastosowania wtedy technologii alternatywnej czyli Duodopy. Niska wycena obsługi programu może spowodować brak zainteresowania ośrodków.</p>	<p>„Konieczność wprowadzenia szkoleń dla chorych i opiekunów w celu zapobiegania miejscowym powikłaniom skórny związane z stosowaniem leku. Odpowiednia edukacja chorych i ich opiekunów, a także personelu medycznego</p>	<p>„Problemy medyczne: ryzyko zmian skórnych u chorych i konieczność zastosowania technologii alternatywnej. Problemy systemowe: niska wycena świadczenia będzie skutkować brakiem zainteresowania ośrodków włączeniem nowych pacjentów,</p>



		Brak odpowiednio uregulowanej organizacji realizacji świadczenia."	zapewni minimalizację miejscowych powikłań leczenia."	tak jak ma to miejsce w przypadku innych programów infuzyjnych dla chorych z chorobą Parkinsona."
<b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b>	„Brak możliwości nadużyć. Nad prawidłowymi włączeniami czuwa Zespół Koordynujący."	„Nie widzę niczego specyficznego -założenia programu oraz nadzór komisji eliminują potencjalne nadużycia."	„Nie widzę takich zagrożeń. Metoda jest przeznaczona dla określonej grupy chorych w zaawansowanym stadium choroby. O włączeniu do leczenia decyduje Zespół koordynacyjny."	„Nie widzę. Program będzie objęty nadzorem Komisji Kwalifikacyjnej (Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona)."
<b>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Pacjenci, którzy mają p-wskazania do DBS (otępienie, zmiany w MRI), nie wyrażają zgody na DBS, mają progresję choroby lub niedostateczną odpowiedź na DBS (terapia łączona);</li> <li>• Pacjenci dotąd leczeni Duodopą, którzy mają powikłania związane z PEGiem;</li> <li>• Pacjenci, u których apomorfina jest niewystarczającą terapią, brak skuteczności, skuteczność przemijająca, którzy mają działania niepożądane po apomorfynie (senność dzienna, hipotonia, ICD)."</li> </ul>	„Chorzy młodzi, aktywni zawodowo i społecznie, którzy dzięki wlewom podskórnym mogą pozostać w swoim zawodzie i pełnieniu funkcji rodzinnych czy społecznych."	„Taką potencjalną subpopulacją mogą być chorzy, u których wystąpiły powikłania związane z stosowaniem Duodopy – powikłania związane z obecnością PEJ-a, u których zastosowanie formy podskórnej umożliwi zapewnienie skutecznej terapii, kolejną podgrupą mogą być chorzy, którzy byli wcześniej leczeni apomorfina i obserwuje się u nich spadek skuteczności leczenia przy braku powikłań skórnych. Podawanie w tej grupie chorych Produodopy umożliwi prowadzenie optymalnej terapii."	„Subpopulacje młodych i aktywnych zawodowo pacjentów mających nasilone fluktuacje i dyskinezy, którzy nie godzą się na leczenie neurochirurgiczne."
<b>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Jeśli pacjent ma uczulenie na foslewodopę, foskarbidopę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku'</li> <li>• Jeśli występuje jaskra z wąskim kątem przesączania;</li> <li>• Jeśli występują ciężkie problemy z sercem;</li> <li>• Jeśli występuje ciężka arytmia;</li> <li>• Jeśli pacjent miał udar;</li> <li>• Jeśli pacjent przyjmuje nieselektywne inhibitory MAO i selektywne inhibitory MAO-A, takie jak moklobemid lub fenelzyna. Należy zaprzestać stosowania tych leków co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem przyjmowania leku Produodopa.;</li> <li>• Jeśli u pacjenta występuje guz nadnerczy (guz chromochłonny) 2;</li> <li>• Jeśli pacjent ma zaburzenia hormonalne, takie jak nadmierna produkcja kortyzolu (zespół Cushinga) lub za wysokie</li> </ul>	„Chorzy z ciężkimi zaburzeniami poznawczymi, psychiatrycznymi i zaburzeniami postawy i chodu z upadkami, ale tych eliminują założenia programu lekowego."	„Grupa chorych, u których wystąpiły powikłania po stosowaniu podskórnym apomorfiny może być potencjalnie zagrożona większym ryzykiem powikłań skórnych przy stosowaniu Produodopy. Chorzy, którzy nie posiadają opiekuna."	„Tak jak w pozostałych terapiach infuzyjnych/DBS, osoby w największym zaawansowaniu choroby Parkinsona, szczególnie z otępieniem i słabą reakcją na lewodopę."

	<p>stężenie hormonów tarczycy (nadczynność tarczycy);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli pacjent miał kiedykolwiek nowotwór skóry lub ma nietypowe znamiona („pieprzyki”) lub zmiany na skórze, których nie obejrzał lekarz.</li> </ul> <p><i>ChPL Produodopa 09.2023”</i></p>			
<p><b>Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).</b></p>	<p>„W praktyce klinicznej Produodopa zastąpi Duodopę. Nowi pacjenci włączani do nowego programu lekowego, którzy aktualnie włączeni zostali by do leczenia Duodopą, po wejściu w życie ocenianej technologii, będą leczeni Produodopą.”</p>	<p>„Duodopa i apomorfiną – częściowo (Duodopa to szacunkowo będzie niewielka grupa nowych chorych, włączanych do leczenia, u których Produodopa nie przyniesie oczekiwanego poprawy lub będzie miała działania niepożądane).”</p>	<p>„Technologią w pewnym stopniu wypartą przez stosowanie Produodopy będzie dojelitowe stosowanie Duodopy. Podobnie może zmniejszyć się liczba chorych stosujących pompę z apomorfiną ze względu na potencjalną lepszą skuteczność foslewodopy i foskarbidopy.”</p>	<p>„Produodopa częściowo wyprze stosowanie Duodopy. Stosowanie Duodopy jest dość stygmatyzujące dla chorych ze względu na konieczność instalowania PEF-u. Produodopa w mniejszym stopniu zastąpi inną podskórną technologię – apomorfinę.”</p>
<p><b>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Foslewodopa i foskarbidopa wraz z pompą, umożliwia ciągły, 24/h wlew, zindywidualizowanych i terapeutycznie odpowiednich dawek foslewodopy (w zakresie 600–4250 mg/d. odpowiednika lewodopy), co jest konieczne aby kontrolować objawy motoryczne w zaawansowanej chorobie Parkinsona. [Soileau 2022];</li> <li>• Podskórne wlewy foslewodopy/foskarbidopy są metodą leczenia fluktuacji ruchowych i dyskinez w przebiegu zaawansowanej PD o skuteczności w pełni porównywalnej z dojelitowymi wlewami lewodopy/karbidopy (Duodopa). Terapia z zastosowaniem foslewodopy/foskarbidopy jest mniej inwazyjna, gdyż nie wymaga utrzymywania gastrostomii, co z kolei wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań. [PTChPiZR 2023];</li> <li>• W porównaniu z doustną lewodopą- karbidopą o natychmiastowym uwalnianiu, foslewoda-foskarbidopa wykazywała znacząco większy wzrost czasu bez uciążliwych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Poprawa jakości życia chorych z chorobą Parkinsona i ich opiekunów;</li> <li>• Większa samodzielność chorego;</li> <li>• Możliwość utrzymania aktywności zawodowej;</li> <li>• Zmniejszone ryzyko powikłań jak upadki;</li> <li>• Mniej powikłań ogólnomedycznych, wizyt w szpitalu związanych z niestabilną chorobą Parkinsona;</li> <li>• Jest to terapia ostatnia do zastosowania, dająca szansę choremu poprawy na lata życia w zaawansowanym okresie choroby Parkinsona.”</li> </ul>	<p>„Wysoka cena leczenia, dobry efekt kliniczny, możliwość wydłużenia okresu stabilnej sprawności ruchowej u chorych z zaawansowaną ch. Parkinsona, zmniejszenie zapotrzebowania na całodobowe usługi opiekuńcze u chorego z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Zmniejszenie obciążenia rodzin i opiekunów chorych.”</p>	<p>„Produodopa jest metodą o udokumentowanej skuteczności w badaniu rejestracyjnym dodatkowo potwierdzonym badaniem otwartym. Wpływa na poprawę jakości życia pacjentów i opiekunów. Produodopa daje większą samodzielność niż Duodopa, co może skutkować większą szansą na kontynuowanie pracy zawodowej oraz nie będzie wymagała tak dużej pomocy opiekuna.”</p>

	<p>dyskinez (średnia oparta na modelu [SE] 2,72 [0,52] vs 0,97 [0,50] h; różnica 1,75 h, 95% CI 0,46 do 3,05; p=0,0083) i znacząco większe skrócenie czasu wyłączenia (-2,75 [0,50] vs -0,96 [0,49] h; różnica -1,79 godz., -3,03 do -0,54; p=0,0054).</p> <p>Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie otrzymującej foslewodopę i foskarbidopę były działania niepożądane w miejscu infuzji (rumień 20 [27%]), ból 19 [26%]), zapalenie tkanki łącznej (14 [19%]) i obrzęk (9 [12%]), z których większość nie była poważna, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. [Soileau 2022];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W obserwacji trwającej 52-tygodnie, zastosowanie 24-godzinne wlewu foslewodopy/foskarbidopy spowodowało średnie skrócenie czasu trwania stanu off o 59%, wydłużenie znormalizowanego czasu stanu on bez uciążliwych dyskinez (łącznie czas stanu on bez dyskinez i stanu on z nieuciążliwymi dyskinezami) średnio o 41% oraz wydłużenie stanu on bez dyskinez średnio o 58% w porównaniu ze stanem wyjściowym (różnice istotne statystycznie).</li> </ul> <p>Terapia foslewodopą/foskarbidopą związana była z poprawą snu, jakości życia (QoL), i HRQoL. Odsetek pacjentów doświadczających porannej akinezji spadł z 77,7% na początku badania do 27,8% w 52. tygodniu. [Aldred 2023];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mniejsza inwazyjność wiąże się z prostszą opieką, łatwością w użytkowaniu codziennym, lepszą jakością życia pacjenta;</li> <li>• Ciągły wlew (24h) powoduje brak nocnej luki w podaniu, skutkując stałym stężeniem leku we krwi;</li> </ul>			
--	--	--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stale utrzymującą się monoterapię LDp/CDp stosowano u 25,7% z 74 leczonych pacjentów LDp/CDp w 12-tygodniowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, 20,1% 244 pacjentów w 52-tygodniowym badaniu otwartym i 35,7% ze 129 pacjentów w badaniu 96-tygodniowe przedłużenie otwartego badania. [Aldred 2023].</li> </ul>			
<p><b>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</b></p>	„Brak.”	Brak odpowiedzi.	„Nie dotyczy.”	„Nie ma argumentów.”
<p><b>Czy uzasadnione jest wprowadzenie zapisu dotyczącego możliwości zmiany terapii z obecnej już w programie lekowym B.90. terapii lewodopa+karbidopa na foslewodopa+foskarbidopa oraz z foslewodopa+foskarbidopa na lewodopa+karbidopa. Jeśli uwzględnienie ww. zapisu do uzgodnionego programu lekowego jest uzasadnione, jakie skutki kliniczne wynikają z wprowadzenia możliwości takiej zamiany leczenia?</b></p>	„Uzasadnione – wynika to z potrzeby zapewnienia możliwe stałego poziomu lewodopy u pacjentów w celu dobrej kontroli choroby, dlatego optymalna forma leczenia to forma podskórna, ale może zdarzyć się sytuacja, że pacjent nie będzie tolerował formy podskórnej i będzie musiał być leczony formą dojelitową.”	„Tak, jest uzasadnione (np. brak konieczności wymiany PEG-a, mniej powikłań związanych z PEG).”	„Uwzględnienie takiego zapisu jest uzasadnione, w przypadku zmiany Duodopy na foslewodopę i foskarbidopę przejścia chorych między tymi dwiema grupami w mojej opinii będą stosunkowo nieliczne, podobnie w odwrotnym kierunku. Wprowadzenie metody leczenia foslewodopą i foskarbidopą zmniejszy w sposób istotny liczbę włączeń do programu stosowania Duodopy. Możliwość zmiany terapii umożliwi lepszy dostęp do skutecznej terapii w zależności od tolerancji leku oraz indywidualnych preferencji.”	„Tak – taka możliwość jest już obecnie w Programie, pozwala to na wybór optymalnej terapii.”
<p><b>Czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie leczenia” są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanej w ramach ww. programu? Jeśli przedłożone wskaźniki efektywności terapii nie są wystarczające, proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.</b></p>	„Tak – są wystarczające.”	„Tak.”	„Nie mam uwag.”	„Tak, wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie leczenia” są odpowiednie i wystarczające.”
<p><b>Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje PTChPiZR (2023) Polski Przegląd Neurologiczny 2023, tom 19, nr 4, 259-267;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Andrzej Bogucki, Sławomir Budrewicz, Agata Gajos, Dariusz Koziorowski, Monika Rudzińska-Bar, Jarosław Sławek Leczenie</li> </ul>	„Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Rosebraugh M, Stodtmann S, Liu W, Facheris MF. Foslewodopa/foskarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure</li> </ul>

<p><b>technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aldred J, Freire-Alvarez E, Amelin AV, Antonini A, Bergmans B, Bergquist F, Bouchard M, Budur K, Carroll C, Chaudhuri KR, Criswell SR, Danielsen EH, Gandor F, Jia J, Kimber TE, Mochizuki H, Robieson WZ, Spiegel AM, Standaert DG, Talapala S, Facheris MF, Fung VSC. Continuous Subcutaneous Foslevodopa/Foscarbidopa in Parkinson's Disease: Safety and Efficacy Results From a 12-Month, Single-Arm, Open-Label, Phase 3 Study. <i>Neurol Ther.</i> 2023 Dec;12(6):1937-1958. doi: 10.1007/s40120-023-00533-1. Epub 2023 Aug 26. Erratum in: <i>Neurol Ther.</i> 2023 Oct 10;: PMID: 37632656; PMCID: PMC10630297."</li> </ul>	<p>zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych Pol <i>Przeg Neurol</i> 2023 w druku (aktualizacja zaleceń z 2022);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andrzej Bogucki , Sławomir Budrewicz , Agata Gajos , Dariusz Koziorowski, Monika Rudzińska-Bar, Jarosław Sławek. Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych Pol <i>Przeg Neurol</i> 2022; 18 (2), 61–84."</li> </ul>	<p>Towarzystwa Neurologicznego opublikowane w Polskim Przeglądzie Neurologicznym - Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (2023) – autorzy - Andrzej Bogucki, Sławomir Budrewicz, Agata Gajos, Dariusz Koziorowski, Monika Rudzińska-Bar, Jarosław Sławek."</p>	<p>to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum. <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2022 Apr;97:68-72. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.03.012. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35339102.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soileau MJ, Aldred J, Budur K, Fisseha N, Fung VS, Jeong A, Kimber TE, Klos K, Litvan I, O'Neill D, Robieson WZ, Spindler MA, Standaert DG, Talapala S, Vaou EO, Zheng H, Facheris MF, Hauser RA. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2022 Dec;21(12):1099-1109. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00400-8. Erratum in: <i>Lancet Neurol.</i> 2023 Mar;22(3):e5. PMID: 36402160.;</li> <li>• Aldred J, Freire-Alvarez E, Amelin AV, Antonini A, Bergmans B, Bergquist F, Bouchard M, Budur K, Carroll C, Chaudhuri KR, Criswell SR, Danielsen EH, Gandor F, Jia J, Kimber TE, Mochizuki H, Robieson WZ, Spiegel AM, Standaert DG, Talapala S, Facheris MF, Fung VSC. Continuous Subcutaneous Foslevodopa/Foscarbidopa in Parkinson's Disease: Safety and Efficacy Results From a 12-Month, Single-Arm, Open-Label, Phase 3 Study. <i>Neurol Ther.</i> 2023 Dec;12(6):1937-1958. doi: 10.1007/s40120-023-00533-1. Epub 2023 Aug 26. Erratum in: <i>Neurol Ther.</i> 2023 Oct 10;: PMID: 37632656; PMCID: PMC10630297.;</li> <li>• Foslevodopa-Foscarbidopa (Vyalev): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of motor fluctuations in patients with</li> </ul>
--	--	--	--	--

				<p>advanced levodopa-responsive Parkinson's disease who do not have satisfactory control of severe, debilitating motor fluctuations and hyper-/dyskinesia despite optimized treatment with available combinations of Parkinson's medicinal products [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 Jul. Report No.: SR0768. PMID: 37782736.;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bogucki A., Buderewicz S., Gajos A., Koziorowski D., Rudzińska-Bar M., Sławek J. Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (2023). Polski Przegląd Neurologiczny. 2023, doi: <a href="https://doi.org/10.5603/ppn.98134">https://doi.org/10.5603/ppn.98134</a>."</li> </ul>
Inne uwagi.	„Brak.”	„Ten program jest istotnym postępem w leczeniu zaawansowanej ch. Parkinsona, można powiedzieć, że oczekiwanym od wielu lat, co dopiero teraz technologicznie zostało osiągnięte. Z uwagi na swoją małą inwazyjność, pozwala na prawie normalne życie (bez wszczepionego urządzenia jak stymulator czy zakładania PEG-a z naruszeniem ciągłości powłok skórnych).”	„Nie dotyczy.”	„Brak.”



**Opinia stowarzyszenia pacjentów**

Odpowiedzi Prezes Zarządu Stowarzyszenia dla Osób z Chorobą Parkinsona i Chorobami Zwyrodnieniowymi Mózgu oraz Opiekunów „PARK ON” Urszuli Wyrwińskiej na zadane pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Odpowiedzi stowarzyszenia pacjentów**

Pytanie	<p style="text-align: center;"><b>Urszula Wyrwińska Prezes Zarządu Stowarzyszenia dla Osób z Chorobą Parkinsona i Chorobami Zwyrodnieniowymi Mózgu oraz Opiekunów „PARK ON”</b></p>
<p><b>Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.</b></p>	<p>„W zaawansowanej chorobie Parkinsona pacjent traci możliwość samodzielnej egzystencji, jest wykluczony z życia społecznego. Wynika to z następujących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stany off, kiedy choroba uniemożliwia wykonanie jakiegokolwiek czynności przekraczają 3h dziennie, występują w sposób nieprzewidywalny;</li> <li>• bardzo częste zamrożenia (freezing), trudność w rozpoczęciu prawie każdego ruchu i zaburzenia równowagi, które prowadzą do urazów. (Doświadczenie naszego stowarzyszenia, które powstało 4,5 roku temu, a obecnie zrzesza ponad 50 osób chorych to przynajmniej 6 sytuacji, w których doszło u chorego do złamania kręgosłupa (w jednym przypadku z powikłaniem w postaci porażenia wiotkiego kończyn dolnych, ze względu na opóźnioną pomoc) oraz kilkanaście urazów kończyn (najbardziej dramatyczna sytuacja dotyczyła osoby, która w przeciągu dwóch dni doznała złamania obu kończyn górnych z powodu przymrożeń). Przytaczam te dane dla ukazania częstości urazów w grupie z chorobą Parkinsona. To stanowi duży odsetek naszej małej społeczności, a w Gdańsku choruje 1500 osób wg danych z 2016 r.);</li> <li>• stosowane postacie doustne lewodopy – formułacja i dawki nie pozwalają na precyzyjne dostosowanie dawki leku co naraża pacjenta na fluktuacje i dyskinezy;</li> <li>• dyskinezy – niekontrolowane, czasem wielogodzinne mimowolne ruchy, szczytu dawki i końca dawki. (Te dotyczące szczytu dawki zaburzają okres najlepszej sprawności motorycznej, co sprawia, że chory nie może wykonać zaplanowanych czynności. Ruchy kończyn prowadzą do braku stabilizacji całego ciała (upadki), ale też, co zbyt rzadko wybrzmiewa nie można ufiksować wzroku. Nie można nic przeczytać, korzystać z komputera itp. Chorzy odczuwają zmęczenie tym nieustannym ruchem, a sen jest często niemożliwy. Uczucie rozdrażnienia, niepokój powodują narastanie lęku, depresji, a w wielu przypadkach prowadzą do myśli samobójczych (relacja członka stowarzyszenia, potwierdzana przez innych uczestników grupy wsparcia). Co również niezwykle ważne ze względu na bardzo dużą ilość bodźców docierających z ciała do mózgu dyskinezy zaburzają pamięć świeżą, np. chory może nie pamiętać czy przed chwilą wziął leki (relacja chorego).);</li> <li>• zaburzenia wynikające z układu autonomicznego dotyczące znacznych spadków ciśnienia krwi, zaburzeń termoregulacji, zaburzeń połykania, spowolnionego pasażu w przewodzie pokarmowym - to kolejne powody wystąpienia ryzyka sytuacji bezpośrednio zagrażających życiu i niewątpliwe źródło występowania lęku u chorego;</li> <li>• zaburzenia kontroli zwieraczy;</li> <li>• zbyt rzadko podkreślane, wynikające z różnych mechanizmów (jednocześnie) zaburzenia komunikacji werbalnej prowadzą do braku ostatecznej pomocy nawet w tak podstawowym obszarze jakim jest leczenie bólu. (Publikacje naukowe nie pozostawiają wątpliwości, że nieuruchomienie, ból, brak skutecznej komunikacji prowadzą do demencji. Ze względu na brak zrozumienia, chorzy przestają podejmować wysiłek w komunikowaniu się najpierw z osobami spoza najbliższego kręgu, a w końcu także z najbliższymi. Konieczne jest włączenie tej grupy w AAC.);</li> <li>• stan zdrowia uniemożliwiający z korzystania z rehabilitacji ruchowej ambulatoryjnie, konieczność korzystania z rehabilitacji domowej;</li> <li>• konieczność wsparcia przy większości czynności życia codziennego;</li> <li>• niedożywienie, jako konsekwencja tych w/w objawów, sarkopenia (niedożywienie białkowe, utrata masy mięśniowej);</li> <li>• narażenie na ból, który towarzyszy od początku chorem, domaga się opracowania adaptacji skali bólu w chorobie Parkinsona na warunki polskie.”</li> </ul>
<p><b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b></p>	<p>„Możliwość modyfikacji leczenia w celu uzyskania najlepszej skuteczności jest ograniczona. Długie oczekiwanie na wizytę u specjalisty i często duża odległość od ośrodków leczenia zaawansowanego naraża pacjenta na niepotrzebne cierpienie, urazy oraz stres (który też bezpośrednio pogarsza stan kliniczny). Dostęp do opieki medycznej, refundowanej, po zastosowaniu terapii inwazyjnej zwłaszcza przy zastosowaniu DBS jest krytycznie niedostateczny. Wg naszego doświadczenia termin wizyty do lekarza specjalisty regulującego ustawienia DBS po zabiegu nawet w ramach wizyt prywatnych przekracza terminy zalecane w standardach. Podobnie jest również w przypadku kolejnych wizyt, gdzie zachodzi potrzeba regulacji ustawienia parametrów elektrod.</p> <p>Niewystarczająca współpraca interdyscyplinarna. Kwalifikacja do zabiegu przez lekarzy, którzy jedynie operują, a nie mieli szansy poznać pacjenta nie wydaje się dobrą praktyką. Chcę zwrócić uwagę na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak podejścia holistycznego, oceny ryzyka i korzyści w odniesieniu do konkretnego pacjenta, jego zasobów rodzinnych, schorzeń dodatkowych;</li> <li>• brak ścisłej współpracy ośrodków neurochirurgicznych i neurologicznych ze sobą i z internistami, lekarzami prowadzącymi na co dzień pacjenta, którzy wyrównują stan ogólny</li> </ul>

	<p>pacjentów w zakresie chorób współistniejących, co ma duże znaczenie w okresie rekonwalescencji (wyrównanie cukrzycy, anemii, chorób układu sercowo-naczyniowego, wykluczenie infekcji, np. wykluczenie bezobjawowej infekcji dróg moczowych, czy niedoczynność tarczycy powinno być standardem, ponieważ brak wyrównania niedoborów niweczy pracę całego zespołu i naraża chorego na kolejne cierpienia).</p> <p>Wykonywanie zabiegu jednostronnie mimo wskazań do leczenia obustronnego DBS. Zwiększa to narażenie chorego na konsekwencje kolejnego znieczulenia, pobytu szpitalnego, na cierpienie, ale także ryzyko działań niepożądanych i na pewno zwiększa koszty procedury. O ile ostrożność przy wszczepianiu DBS do OUN ze względu na możliwe ryzyko powikłań można zrozumieć, o tyle wymiana baterii jednostronnie podczas jednego pobytu, a podczas drugiego pobytu np. po miesiącu po drugiej stronie jest trudna do zaakceptowania w wymiarze ludzkim, medycznym i ekonomicznym.</p> <p>W przypadku terapii Duodopą nie da się uniknąć wpływu składników żywieniowych na biodostępność leku, a duże rozmiary urządzenia, jego ciężar i obsługa mają duży wpływ na podejmowanie aktywności przez chorego. Występują też problemy natury psychicznej w zaakceptowaniu tej metody. Niestety znamy sytuacje, kiedy zbagatelizowano nieszczelność PEG, co doprowadziło do wystąpienia ropnia podprzeponowego z wysiękiem do lewej jamy opłucnowej u chorej, co na szczęście zakończyło się dobrze, dzięki osobom profesjonalnie traktującym swoją pracę, ale wymagało to wielotygodniowej hospitalizacji. Chora w rezultacie wycofała zgodę na leczenie tą metodą, bo jeszcze po kilku miesiącach od incydentu w miejscu PEG-a był stan zapalny. Skłania to do refleksji, czy podłożem nie była reakcja na tworzywo drenu, czy wykonanie testów płatkowych zapobiegłoby takiej sytuacji.</p> <p>W terapii z użyciem pompy z podskórną podażą leków ograniczeniem są zasoby osobowe i ważny dostęp do pielęgniarki parkinsonowskiej 24h/dobę, niestety nie w każdym regionie współpraca układu się tak wzorowo jak w Gdańsku. Pacjent nie może czekać na interwencję na dzień roboczy, gdy zaprzestanie podawania jest jednoznaczne z nagłym pogorszeniem stanu. Warto, aby obok osoby bliskiej przeszkolono w zakresie obsługi pompy również asystenta osoby z niepełnosprawnością.</p> <p>Do innych problemów należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból (niedostateczne leczenie bólu, brak ogólnie dostępnej skali oceny bólu w chorobie Parkinsona, nagminny brak kierowania pacjenta do poradni leczenia bólu w przypadku urazów kręgosłupa, przy długotrwałych skurczach);</li> <li>• brak systemowej opieki psychologicznej z regularną oceną ryzyka zachowań niebezpiecznych jak np. w zaburzeniach kontroli impulsów;</li> <li>• komunikacja (stres związany z podjęciem leczenia inwazyjnego może wywalać nasilenie zaburzeń mowy, co może utrudniać skuteczne porozumiewanie się pacjenta z personelem – pacjent mówi zbyt szybko lub zbyt wolno, dodatkowo ma problem z zaplanowaniem wypowiedzi co powoduje, że należy wykazać dużo cierpliwości; bywa, że personel mylnie zakłada z powodu w/w objawów, że chory nie potrafi odpowiedzieć logicznie – dobrym rozwiązaniem osób o specjalnych potrzebach komunikacyjnych jest umożliwienie skorzystania z ACC. (komunikacja alternatywna i wspomagająca), wymaga to zaledwie zgody na dostęp do partnera lub narzędzia komunikacji na każdym etapie leczenia);</li> <li>• występowanie dyzartii – częste powikłanie po DBS;</li> <li>• w przypadku DBS wykluczenie z wielu metod diagnostycznych fizjoterapeutycznych i terapeutycznych np. konieczność zastosowania tzw. zielonego lasera w leczeniu raka prostaty – ta terapia nie jest refundowana i bardzo kosztowna (należy przeanalizować czy w takich wyjątkach nie należy rozważyć refundacji);</li> <li>• występowanie odczynów alergicznych na metale i składniki drenów (wykonanie testów płatkowych przed kwalifikacją do leczenia zaawansowanego)."</li> </ul>
<p><b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b></p>	<p>„Refundacja postaci farmakologicznej dopaminy pozwalającej na bardziej precyzyjne dawkowanie (niezależnie od wpływu diety na biodostępność zastosowanej dawki, szybkości pasażu w p. pokarmowym, odstępu dawki leku od posiłku) z możliwością regulacji przez pacjenta we wskazanym przez lekarza zakresie, a dopasowanej do aktywności fizycznej, poziomu stresu, czy zwiększonego zapotrzebowania przy wystąpieniu stanu zapalnego u osoby z chorobą Parkinsona. Najlepiej, aby terapia taka była najmniej inwazyjna, nie narażała na ból, była w miarę łatwa w obsłudze, aby w przypadku terapii infuzyjnej jej wielkość pozwalała na dyskretne korzystanie. Powinna też dać szansę na skuteczne zabezpieczenie przed uszkodzeniem mechanicznym.</p> <p>Potrzebujemy wypracowania procedur rehabilitacji ambulatoryjnej dostosowanej do fazy choroby zgodnie z zapisami European Physiotherapy Guideline for Parkinson’s Disease, ale i wdrożenia jej już od momentu rozpoznania choroby Parkinsona.</p> <p>Niezwykle ważna jest opieka interdyscyplinarna. Stała, harmonijna współpraca neurologa, pielęgniarki parkinsonowskiej, internisty i fizjoterapeuty. Dobrostan w chorobie Parkinsona i reakcja na leki zależą od wielu czynników. Stąd w ramach POZ lekarz prowadzący powinien monitorować wiele czynników. Leczenie tylko objawów ruchowych choroby Parkinsona, będzie skuteczniejsze jeśli jednocześnie będzie realizowana opieka w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wczesne wykrywanie objawów pulmonologicznych (z oceną spirometryczną, diagnostyką w kierunku bezdechów częstych w tej grupie);</li> <li>• opieka neurologopedyczna, gimnastyka oddechowa, profilaktyka zachłyśnięć, zaburzenia połykania;</li> <li>• opieka psychologiczna i psychiatryczna;</li> <li>• opieka gastrologiczna;</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dostęp do dietytyka – szczególne wyzwanie stanowi ustalenie diety dla osoby z chorobą Parkinsona i cukrzycą;</li> <li>• wprowadzenie do standardów leczenia oceny zaburzeń autonomicznych – współpraca z kardiologiem, nauka regulacji układu współczulnego i przywspółczulnego np. metodą HRV, a farmakologia w ostateczności z uwagi na ilość przyjmowanych leków.</li> </ul> <p>Pacjent po wdrożeniu leczenia zaawansowanego powinien mieć zagwarantowane przynajmniej 3 wizyty u neurologa w przeciągu miesiąca. Należy liczyć się z tym, że może wystąpić potrzeba zmiany preparatów nawet kilkakrotnie w krótkim okresie czasu. Inne jest zapotrzebowanie na dopaminę w okresie pooperacyjnym, inne w rekonwalescencji, a jeszcze inne przy podjęciu aktywności ruchowej, która jest kluczowa dla utrzymania sprawności. Złotą zasadą byłoby, aby po ustawieniu nowych preparatów, pacjent po 24h był pytany o konkretne odczucia i objawy ruchowe. Osoby stosujące terapie infuzyjne są w nieco lepszej sytuacji, bo mogą liczyć na wsparcie pielęgniarki parkinsonowskiej, której doświadczenie i dostępność 24h/dobę są niezwykłym wsparciem.</p> <p>Na część składników można uczulić się już podczas terapii zaawansowanej, ale należy pamiętać, że z wieloma metalami, tworzywami sztucznymi stykamy się wcześniej. Warto przed zastosowaniem terapii zaawansowanej wykonać testy płytkowe, aby zaproponować rozwiązanie nienarażające na cierpienie pacjenta, a NFZ na ponoszenie wysokich kosztów. Wykonanie badania poziomu DAO i suplementacja w razie niedoboru też może mieć wpływ na reakcje alergiczne.</p> <p>Wśród proponowanych badań wydaje się zasadne uzupełnienie oceny parametrów wątrobowych o GGTP (gamma-glutamylotranspeptydaza) i FALK (fosfatazę alkaliczną). Powikłaniem leczenia może być również podwyższenie tych parametrów, dodatkowo krążenie kwasów żółciowych ma wpływ na przebieg choroby Parkinsona.”</p>
<p><b>Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.</b></p>	<p>„Redukcji bólu i utrzymania aktywności i samodzielności oraz skutecznej komunikacji, czyli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymania stałego stężenia poziomu leku w organizmie, czyli redukcja dyskinez, fluktuacji, zamrożeń;</li> <li>• ustąpienia bolesnych kurczów mięśni;</li> <li>• ustąpienie, bądź zredukowanie stanów off;</li> <li>• poprawę równowagi;</li> <li>• możliwość samodzielnego chodu;</li> <li>• możliwość zmiany pozycji ciała podczas snu;</li> <li>• poprawy połykania i mowy;</li> <li>• poprawy kontroli zwieraczy;</li> <li>• ograniczenia ryzyka wystąpienia zespołu utraty kontroli impulsów i niekontrolowanego zasypiania;</li> <li>• zapanowania nad nagłym spadkiem ciśnienia;</li> <li>• poprawę napięcia mm gałki ocznej, ustąpienie podwójnego widzenia;</li> <li>• poprawę termoregulacji;</li> <li>• zmniejszenia częstotliwości przyjmowania leków doustnych;</li> <li>• ograniczenia objawów wynikających z pomijania dawki (niezamierzonego);</li> <li>• szybkiego uzyskania dawki nasycającej, niezależnie od przyjmowanych pokarmów;</li> <li>• utrzymania aktywności i samodzielności.”</li> </ul>
<p><b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b></p>	<p>„Ryzyko oceniam w tym punkcie w związku ze stosowaniem Produodopy. Ryzyko działania hepato- i neurotoksycznego oraz karcinogennego hydrazyny. Ryzyko przedawkowania przy nieumiejętnej obsłudze lub niedostatecznej podaży, przy niedrożności kaniuli urządzenia – ryzyko nagłego odstawienia leczenia i brak dostępu do pomocy w tym zakresie. Ryzyko braku pomocy przy nieobecności opiekuna. Ważne, aby pacjent przygotował strategię na taką ewentualność. Skomplikowane wyliczenie dawki – myślę, że to tylko kwestia czasu przestawienia się na inne preparaty. Ograniczenie kwalifikacji do leczenia do osób, które posiadają współpracującego partnera. To niestety wyklucza samotne osoby. Możliwość wystąpienia uczulenia na plastry, czy wkłucie – warto wykonać testy przed decyzją o włączeniu terapii. Ryzyko odległych terminów do lekarza specjalisty. Ważna jest dobra współpraca z lekarzem i pielęgniarką „parkinsonowską” oraz przygotowanie systemu certyfikacji dla pielęgniarek zajmujących się opieką nad chorymi z chorobą Parkinsona. Ryzyko zniszczenia sprzętu przez chorego z uwagi na upadek i zaburzoną motorykę małą.”</p>
<p><b>Inne uwagi.</b></p>	<p>„Wprowadzany lek pozwala na utrzymanie stałego stężenia poziomu dopaminy i wydaje się spełniać warunki preparatu długo oczekiwanego przez chorych, u których dostępnymi dawkami doustnymi nie da się kontrolować zaburzeń mięśniowych.</p> <p>Włączenie w proces opieki pomocy wyszkolonych, uważnych pielęgniarek może być rozwiązaniem w pewien sposób nabierającym bardzo złą dostępność do lekarza neurologa. Szczególnie jeśli pielęgniarka będzie miała uprawnienia do regulacji dawki w zakresie wyznaczonym przez lekarza prowadzącego. Warunkiem jest jednak przygotowanie systemu kształcenia i certyfikacji takich osób oraz codzienna współpraca z neurologiem doświadczonym w leczeniu choroby Parkinsona.”</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., obecnie w leczeniu choroby Parkinsona finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
  - Amantadini hydrochloridum (odpłatność: 30%);
  - Biperideni hydrochloridum (odpłatność: 30%);
  - Bromocriptinum (odpłatność: ryczałt);
  - Levodopum + Benserazidum (odpłatność: ryczałt);
  - Levodopum + Carbidopum (odpłatność: ryczałt);
  - Piribedilum (odpłatność: 30%);
  - Pramipexolum (odpłatność: 30%);
  - Ropinirolum (odpłatność: 30%);
  - Selegilinum (odpłatność: ryczałt);
- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego:
  - zgodnie z programem lekowym B.90. „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD 10: G.20)” (odpłatność: bezpłatnie): Levodopum + Carbidopum (Duodopa, żel dojelitowy, 20+5 mg/ml) i Apomorphini hydrochloridum hemihydricum (Dacepton, roztwór do infuzji, 5 mg/ml);
- świadczenia dostępne w ramach JGP:
  - A03 „Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego”;
  - A04 „Wszczepienie/wymiana stymulatora rdzenia kręgowego lub wymiana generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu.”

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Głęboka stymulacja mózgu (DBS), Apomorfina (APO) w postaci infuzji podskórnej, Lewodopa+karbidopa (LD+CD) w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG – produkt Duodopa (DD).</b></p>	<p>„Zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne w leczeniu zaawansowanej postaci PD, u pacjentów z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi oraz dyskinezami, pomimo stosowania zoptymalizowanej terapii złożonej (lewodopa w skojarzeniu z co najmniej jednym lekiem o odmiennym mechanizmie działania), zalecają: DBS lub apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych lub dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą (preparat Duodopa).</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii z zastosowaniem środków doustnych, pacjenci w Polsce mają dostęp do leczenia w ramach programu lekowego B.90 terapiami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apomorfina (APO) w postaci infuzji podskórnej,</li> <li>• lewodopa/karbidopa (LD/CD) w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG – produkt DuoDopa (DD).</li> </ul> <p>Dodatkowo, z kilkoma ograniczeniami, dla pacjentów dostępna jest również terapia DBS, rozliczana w ramach katalogu JGP.</p> <p>W związku z zaleceniami wytycznych, aktualną praktyką oraz statusem refundacyjnym w Polsce, terapie te będą stanowić komparator w ramach analiz HTA.”</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.</p> <p>Wybrane technologie medyczne są zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych, wskazywane przez ankietowanych ekspertów klinicznych oraz finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>

## 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 przedłożonej przez Wnioskodawcę była porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa; FLD+FCD), roztworu do infuzji podskórnej, stosowanego w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów, spełniających kryteria włączenia do przedłożonego programu lekowego, z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, tj. preparatem złożonym z lewodopy i karbidopy w postaci żelu dojelitowego (LCIG, ang. levodopa, carbidopa intestinal gel) podawanego za pomocą przezskórnej endoskopowej gastrostomii (PEG, ang. percutaneous endoscopic gastrostomy), apomorfina (APO) w postaci infuzji podskórnej oraz głęboką stymulacją mózgu (DBS, ang. deep brain stimulation).

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. W przeglądzie uwzględniono kryteria włączenia i wykluczenia badań, strategię wyszukiwania dowodów naukowych, przeszukanie źródeł informacji medycznej, odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, selekcję pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy, syntezę danych z badań włączonych do analizy poprzez analizę istotności statystycznej i klinicznej wyników badań, ocenę homogeniczności badań klinicznych oraz porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań w celu odnalezienia badań najlepiej dopasowanych do ocenianego problemu decyzyjnego.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z zaawansowaną PD, u których dotychczasowe leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego. W pierwszej kolejności, poszukiwano badań zgodnych z populacją docelową, a w przypadku braku takich badań – dla populacji możliwie zbliżonej do docelowej.	Nie określono.	Zdefiniowana populacja obejmuje szerszą grupę chorych niż w uzgodnionym PL. Należy jednak podkreślić, że w przypadku braku badań w ściśle zdefiniowanej populacji chorych spełniających kryteria kwalifikacji do PL, dopuszczono możliwość włączenia badań w populacji szerszej, ale obejmującej w większości chorych opisanych we wniosku refundacyjnym.
<b>Interwencja</b>	Foslewodopa+foskarbidopa w ciągłym wlewie podskórnym (FLD+FCD) – zgodnie z ChPL.	Nie określono.	Brak uwag.
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Głęboka stymulacja mózgu (DBS) – symulacja z wykorzystaniem jednej lub dwóch elektrod, miejsce symulacji STN lub GPi.</li> <li>Apomorfina (APO) w postaci infuzji podskórnej – zgodnie z ChPL.</li> <li>Lewodopa+karbidopa (LD+CD) w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG (LCIG) – zgodnie z ChPL.</li> </ul>	Nie określono.	Brak uwag.
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Komplikacje późnego okresu choroby (czas spędzony w stanie off, czas spędzony w stanie on);</li> <li>Pozaruchowe aspekty umiejętności w zakresie czynności codziennych (MDS-UPDRS I), ruchowe aspekty codziennego</li> </ul>	Nie określono.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>funkcjonowania (MDS-UPDRS II), objawy ruchowe (MDS-UPDRS III), powikłania ruchowe (MDS-UPDRS IV) - dla zachowania spójności danych pomiędzy badaniami, w przypadku, gdy nie określono wersji skali UPDRS, punkt końcowy nie był prezentowany;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość snu (PDSS-2);</li> <li>• Jakość życia (PDQ-39, EQ-5D-5L);</li> <li>• Profil bezpieczeństwa:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AE ogółem, SAE, AE prowadzące do przerwania terapii, AE związane z leczeniem, zgon;</li> <li>○ AE specjalnego zainteresowania, w tym: zdarzenia w miejscu infuzji, halucynacje lub psychozy, upadki i związane z nimi urazy, senność, polineuropatia, utrata masy ciała;</li> <li>○ AE szczegółowe: niepokój, omamy, zawroty głowy, upadki, dyskinezy, depresja, bezsenność, nasilenie PD, niedociśnienie ortostatyczne, nudności, zaparcia, zaburzenia chodu, zaburzenia mowy;</li> <li>○ AE związane z podaniem, w tym ropień w miejscu infuzji, zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji, rumień w miejscu infuzji, reakcja w miejscu infuzji, guzek w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, zakażenie rany pooperacyjnej, nadmierne ziarninowanie, powikłania założenia cewnika, rumień w miejscu nacięcia, wydzielina po zabiegu, ból związany z zabiegiem, odczyn w miejscu zabiegu, krwawienia związane z operacją, AE związane z elektrodami.</li> </ul> </li> </ul> <p>Lista działań niepożądanych szczegółowych oraz związanych z podaniem została stworzona na podstawie zdarzeń występujących „bardzo często” zgodnie z ChPL ocenianej interwencji i komparatorów.</p>		
<b>Typ badań</b>	<p>Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez, bezpośrednio porównujące foslewodopa+foskarbidopę względem komparatorów, a w przypadku ich braku badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z komparatorami.</p> <p>Włączano także przeglądy systematyczne literatury naukowej odnoszące się do ocenianej interwencji oraz badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo foslewodopa+foskarbidopy w codziennej praktyce klinicznej (<i>real world data</i>, RWD). W trakcie prowadzonego przeszukania zdecydowano o włączeniu dodatkowo badań nRCT dla przedmiotowej interwencji w celu poszerzenia bazy dowodowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania dla DBS, w których u wszystkich pacjentów przeprowadzono zabieg, natomiast randomizacja dotyczyła momentu inicjalizacji stymulacji (np. po zabiegu vs po 3 mies.).</li> <li>• Badania dla DBS, w których randomizacja dotyczyła miejsca stymulacji.</li> <li>• Badania dla DBS, w których miejsce stymulacji było inne niż STN lub GPi (np. cZi).</li> </ul>	Brak uwag.
<b>Dodatkowe ograniczenia</b>	<p>W analizie uwzględnione zostały dowody naukowe opublikowane wyłącznie w formie pełnego tekstu (chyba, że stanowiły uzupełnienie publikacji głównej).</p> <p>W trakcie prac, w celu poszerzenia bazy dowodowej, zdecydowano się także włączyć badania w postaci innej niż publikacje pełnotekstowe (dotyczy wyłącznie badań nRCT dla przedmiotowej interwencji).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</li> <li>• Przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.</li> </ul>	Brak uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Library,

z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji oraz przyjętych komparatorów. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania wyżej wymienionych elektronicznych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych. W przeszukaniach baz nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe.

Ponadto Wnioskodawca poszukiwał doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: ClinicalTrials.gov oraz EU Clinical Trials Register. Przeszukano również strony internetowe towarzystw naukowych: European Academy of Neurology, European Parkinson's Disease Association, Movement Disorder Society, Parkinson's UK oraz strony raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA, strona internetowa producenta preparatu AbbVie). Dodatkowo korzystano z referencji odnalezionych doniesień naukowych.

Jako datę ostatniego wyszukiwania w elektronicznych systemach baz danych podano: 31 października 2023 r.

Według deklaracji Wnioskodawcy selekcji na każdym etapie prac dokonało niezależnie dwóch analityków, w przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w bazach informacji medycznych zostało przeprowadzone na ogół prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł dla populacji i interwencji i sposobu ich łączenia. Należy przy tym podkreślić, że zastosowana strategia wyszukiwania nie zawierała hasła dotyczącego nazwy firmowej ocenianego leku (tj. Produodopa). W strategii uwzględniono także hasła dotyczące komparatorów, które połączono z hasłami dotyczącymi rodzaju badań (RCT/ przeglądy systematyczne/ metaanalizy), co w konsekwencji pozwoliło na utworzenie strategii wyszukiwania badań dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji chorych oraz odpowiednio dla komparatorów z filtrem na badania RCT, PS i metaanalizy.

Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne dla wnioskowanej technologii medycznej (w dniu 12-13.02.2024 r.) w bazie Medline (przez Pubmed) oraz Embase z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej populacji i interwencji. W wyniku weryfikacyjnego przeglądu systematycznego Agencji nie odnaleziono dodatkowych dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Należy przy tym podkreślić, że analitycy Agencji w ramach weryfikacji analiz Wnioskodawcy względem spełnienia wymagań minimalnych, odnaleźli za pomocą wyszukiwarki internetowej wyniki z badania M15-739 włączonego do AKL Wnioskodawcy, w zakresie bezpieczeństwa (publikacja Shprecher 2019), o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem ws. wymagań minimalnych z dnia 18.01.2024 r., znak OT.423.1.49.2023.12.MR. W nadesłanym do Agencji uzupełnieniu Wnioskodawca uwzględnił dodatkową publikację. Ponadto w ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki dot. bezpieczeństwa badania jednoramiennego z publikacji Rosebraugh 2021 wyłączonej w AKL Wnioskodawcy z przeglądu z uwagi na typ publikacji (badanie farmakokinetyczne).

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca ostatecznie odnalazł:

- Badania pierwotne dla FLD+FCD:
  - M15-736 – badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FLD+FCD vs najlepsza opieka medyczna (BMT, ang. best medical therapy) stanowiąca leczenie doustne LD+CD u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (4 publikacje: Soileau 2022,



- abstrakt konferencyjny Kern 2023, raport z badania klinicznego – Clinical Study Report M15-736, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT04380142);
- M15-741 – badanie jednoramienne, otwarte, fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania FLD+FCD u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (6 publikacji: Aldred 2023, abstrakt konferencyjny Aldred 2022, abstrakt konferencyjny Chaudhuri 2022, abstrakt konferencyjny Isaacson 2022, raport z badania klinicznego – Clinical Study Report M15-741, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT03781167);
  - M15-739 – badanie jednoramienne, fazy Ib, oceniające bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę 4 tygodniowej ciągłej infuzji preparatu FLD+FCD u dorosłych osób z chorobą Parkinsona (3 publikacje: abstrakt konferencyjny Robieson 2020, abstrakt konferencyjny Stodtmann 2020, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT03374917).
  - Badania pierwotne dla komparatora LCIG – porównanie pośrednie:
    - publikacja Olanow 2014 – RCT, podwójnie zaślepienie, fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem LCIG względem BMT polegającej na stosowaniu doustnej LD+CD o natychmiastowym uwalnianiu (dodatkowo wykorzystano dane z rejestru Clinical Trials dla NCT00357994 i NCT00660387);
    - DYSCOVER – RCT, badanie otwarte, fazy IIIb, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem LCIG względem optymalnej terapii doustnej LD+CD (2 publikacje: Freire-Alvarez 2021, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT02799381);
    - INSIGHTS – RCT, badanie otwarte, fazy IIIb, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LCIG w porównaniu do optymalnej terapii doustnej LD+CD w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (2 publikacje: Chung 2022, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT02549092).
  - Badania pierwotne dla komparatora APO – porównanie pośrednie:
    - TOLEDO – RCT, podwójnie zaślepienie, fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem APO względem PLC (2 publikacje: Katzenschlager 2018 oraz dane z rejestru Clinical Trials dla NCT02006121).
  - Badania pierwotne dla komparatora DBS – porównanie pośrednie:
    - publikacja Weaver 2009 – RCT, badanie otwarte, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem DBS względem optymalnej terapii doustnej (dodatkowo wykorzystano publikacje: Rothlind 2015 oraz dane z rejestru Clinical Trials dla NCT00056563);
    - publikacja Deuschl 2006 – RCT, badanie otwarte, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem DBS względem BMT (dodatkowo wykorzystano dane z rejestru Clinical Trials dla NCT00196911);
    - PD SURG – RCT, badanie otwarte, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem DBS + BMT względem BMT (1 publikacja: Williams 2010).

Ponadto w związku z uwagami zawartymi w piśmie ws. wymagań minimalnych z dnia 18.01.2024 r., znak OT.423.1.49.2023.12.MR Wnioskodawca włączył do analizy publikację Shprecher 2019 będącą uzupełnieniem danych dot. bezpieczeństwa z badania M15-739.

Ponadto w ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki dot. bezpieczeństwa z publikacji Rosebraugh 2021.

#### 4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę pierwotnych badań klinicznych dla wnioskowanej substancji czynnej oraz komparatorów, które wykorzystano w AKL Wnioskodawcy do porównania pośredniego, tj. FLD+FCD vs LCIG, FLD+FCD vs APO (w przypadku FLD+FCD vs DBS, konieczne było przeprowadzenie zestawienia jakościowego, cechującego się ograniczoną wiarygodnością z uwagi na heterogeniczność badań).

Szczegółowa charakterystyka badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji oraz badań RCT dla komparatora DBS, włączonych do analizy Wnioskodawcy znajduje się w aneksie D. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 17. Charakterystyka badań klinicznych dla wnioskowanej interwencji włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>foslewodopa+foskarbidopa</b>			
<p><b>Badanie M15-736</b> Soileau 2022, abstrakt konferencyjny Kern 2023, CSR, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT04380142 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie Inc.</p>	<p><b>Typ badania:</b> randomizowane, podwójnie zaślepione, międzynarodowe, wieloośrodkowe fazy III. <b>Liczba ośrodków:</b> 76 ośrodków w USA i Australii. <b>Randomizacja:</b> chorych zrandomizowano równolegle w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej. Chorych stratyfikowano ze względu na ośrodek. Randomizacja odbyła się przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi IRT (ang. Interactive Response Technology), na podstawie którego każdemu choremu nadano unikalny numer identyfikacyjny. <b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne (badacze i pacjenci). <b>Interwencja:</b> FLD+FCD: 24-godzinny wlew podskórny foslewodopy+foskarbidopy w optymalnej dawce oraz doustne kapsułki placebo. <b>Komparator:</b> PLC+BMT: 24-godzinny wlew podskórny roztworu placebo oraz kapsułki doustne z lewodopą+karbidopą o natychmiastowym uwalnianiu w optymalnej dawce. <b>Leczenie wspomagające:</b> Wszyscy uczestnicy otrzymali tabletki lewodopy+karbidopy o natychmiastowym uwalnianiu do stosowania jako lek ratunkowy w przypadku pogorszenia objawów motorycznych. <b>Schemat leczenia:</b> Badanie składało się z 3 faz: Skrining (6-60 dni) w trakcie którego pacjenci odbyli dwie wizyty treningowe dotyczące nowego systemu infuzyjnego w ośrodku. Stabilizacja dawki (2-3 tyg.), w której wszystkie leki doustne zawierające lewodopę i inhibitory COMT zostały przeliczone na równoważną dawkę LD+CD i zaokrąglone do najbliższej wielokrotności 100 mg LD. Faza leczenia (12 tyg.), w której pacjenci zostali poddani randomizacji do dwóch grup: FLD+FCD i PLC+BMT. Przez pierwsze 28 dni terapia FLD+FCD była optymalizowana do odpowiedniej dawki,</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pisemna świadoma zgoda uzyskana od pacjenta lub opiekuna przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem;</li> <li>• Wiek <math>\geq 30</math> lat w momencie skringingu (wizyta 1);</li> <li>• Chęć i zdolność do przestrzegania protokołu;</li> <li>• Brak niskiego poziomu witaminy B12 (<math>&lt; 200</math> pg/ml), lub poziomu niskiego normalnego (<math>&lt; 300</math> pg/ml) z podwyższonym poziomem kwasu metylomalonowego (MMA <math>&gt; 0,41</math> <math>\mu</math>mol/l) podczas wizyty 1.;</li> <li>• Prawidłowe funkcje poznawcze (MMSE <math>\geq 24</math>);</li> <li>• Pacjent uznany za odpowiedniego kandydata do terapii, pacjent (lub opiekun) wykazuje zrozumienie i umiejętność prawidłowego stosowania systemu podawania, zgodnie z oceną badacza lub wyznaczonej osoby podczas okresu przesiewowego i podczas wizyty 5.;</li> <li>• Idiopatyczna choroba Parkinsona reagująca na lewodopę; całkowita dzienna dawka równoważna lewodopy z leków zawierających lewodopę i inhibitory COMT <math>\geq 400</math> mg;</li> <li>• Rozpoznawalne stany „off” i „on” (fluktuacje motoryczne), wg oceny badacza, potwierdzone wpisami w dzienniczku pacjenta.;</li> <li>• Pacjent niewystarczająco kontrolowany przy aktualnie stosowanym leczeniu w opinii badacza, doświadczający stanu „off” przez średnio <math>\geq 2,5</math> godziny dziennie (<math>\geq 2</math> godziny każdego dnia) potwierdzone zapisami w dzienniczku pacjenta przez 3 kolejne dni poprzedzające wizytę 2. oraz stan „off” utrzymujący się przez <math>\geq 2</math> godziny każdego dnia przez 3 kolejne dni poprzedzające wizytę 6. (randomizacja);</li> <li>• Dla kobiet w wieku rozrodczym: negatywny wynik testu ciążowego, stosowanie <math>\geq 1</math> wymienionej w protokole metody antykoncepcji;</li> <li>• Dla mężczyzn aktywnych seksualnie z kobietą o potencjale rozrodczym: stosowanie <math>\geq 1</math> wymienionej w protokole metody antykoncepcji.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie DBS, LCIG lub inna terapia PD w formie ciągłej codziennej infuzji dostępna na rynku lub w fazie badań;</li> <li>• Wcześniejsza ekspozycja na skojarzenie foslewodopy i karbidopy;</li> <li>• Występowanie w przeszłości istotnych chorób lub zaburzeń skóry (np. łuszczyca, atopowe zapalenie skóry) lub objawy niedawnego oparzenia słonecznego, trądziku, blizny, tatuaż, otwarta rana, tłoczenie lub koloryzacja, które w opinii badacza mogłyby zakłócić infuzję badanego leku lub mogłyby zakłócać ocenę w trakcie badania;</li> <li>• Niedawne (w ciągu 6 mies. poprzedzających skringing (wizyta 1.) spożywanie alkoholu lub narkotyków, które mogły wpłynąć na adherencję do protokołu badania w ocenie badacza;</li> <li>• Znaczące myśli samobójcze obecnie lub w ciągu 1 roku poprzedzającego skringing, wykazane odpowiedzią „tak” na pytania 4 lub 5 w skali C-SSRS, lub próby samobójcze w ciągu ostatnich 2 lat;</li> <li>• Epizody psychotyczne obecnie lub w historii, które w ocenie badacza nie były kontrolowane wystarczająco lekami przeciwpsychotycznymi 2. generacji i mogłyby wpływać na adherencję do protokołu;</li> <li>• Klinicznie istotny stan lub inny powód, który w ocenie badacza mógłby zakłócać udział pacjenta w badaniu lub sprawiać, że nie byłby on odpowiednim kandydatem do terapii;</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b> <b>I-rzędowy PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana względem okresu wyjściowego czasu spędzonego w stanie on bez problematycznych dyskinez w 12 tyg. badania.</li> </ul> <p><b>Pozostałe PK testowane hierarchicznie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana względem okresu wyjściowego czasu spędzonego w stanie off;</li> <li>• średnia zmiana względem okresu wyjściowego w zakresie motorycznych aspektów doświadczeń życia codziennego (M-EDL) oceniana na podstawie MDS-UPDRS II;</li> <li>• obecność porannej akinezy, ocenianej na podstawie dzienniczka PD;</li> <li>• średnia zmiana czasu spędzonego w stanie on bez dyskinez;</li> <li>• średnia zmiana jakości snu oceniana za pomocą kwestionariusza PDSS-2;</li> <li>• jakość życia (PDQ-39, EQ-5D-5L);</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenie niepożądane (AE) ogółem, poważne zdarzenia niepożądane (SAE), w tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE).</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>następnie terapia była stabilna przez kolejne 8 tyg.  <b>Okres obserwacji:</b> 12 tyg.  <b>Typ hipotezy:</b> <i>superiority</i>  <b>Metoda analizy wyników:</b>                      FAS (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę badanego leku oraz którzy mieli co najmniej jedną ocenę po okresie wyjściowym).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcje alergiczne lub nadwrażliwości na lewodopę lub składniki badanego preparatu i/lub inne leki z tej samej klasy w historii;</li> <li>• Stan medyczny stanowiący przeciwwskazanie do terapii lewodopą;</li> <li>• Donacja lub utrata <math>\geq 550</math> ml krwi (w tym plazmafereza) lub transfuzja jakiegokolwiek składnika krwi w ciągu 8 tyg. poprzedzających skrining;</li> <li>• Aktywna infekcja COVID-19, objawy związane z COVID-19 lub znana ekspozycja na COVID-19 w ciągu 14 dni poprzedzających skrining: Pacjent, który nie spełnił kryteriów dot. COVID-19 może być poddany ponownej ocenie po spełnieniu następujących kryteriów (częstość i czas wykonywania testów może być dostosowany w zależności od lokalnych wytycznych dla aktualnej sytuacji epidemiologicznej):                         <ol style="list-style-type: none"> <li>a) pacjent objawowy: <math>\geq 2</math> negatywne testy z rzędu przeprowadzone w odstępie <math>\geq 24</math> godzin po okresie <math>\geq 10</math> dni od ustąpienia objawów oddechowych;</li> <li>b) pacjent bezobjawowy: <math>\geq 2</math> negatywne testy z rzędu przeprowadzone w odstępie <math>\geq 24</math> godzin po okresie <math>\geq 10</math> dni od pozytywnego wyniku testu;</li> </ol> </li> <li>• Terapia z zastosowaniem eksperymentalnego leku w okresie równym 5-krotności okresu półtrwania lub w ciągu 6 tyg. poprzedzających randomizację, w zależności, który z okresów jest dłuższy;</li> <li>• Ciąża, karmienie piersią lub donacja komórek jajowych lub spermy w czasie badania lub w ciągu 30 dni po zakończeniu terapii.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FLD+FCD: 74;</li> <li>• BMT: 67.</li> </ul>	
<b>komparator (LCIG)</b>			
<p><b>Badanie Olanow 2014</b>  <i>dane z rejestru Clinical Trials dla NCT00357994 i NCT00660387</i>  <b>Źródło finansowania:</b>                      AbbVie Inc.</p>	<p><b>Typ badania:</b> randomizowane, wieloośrodkowe (Ameryka Pn., Nowa Zelandia, Niemcy), podwójnie zaślepione (z podwójnym dostosowaniem dawki), fazy III.  <b>Randomizacja:</b> centralna randomizacja blokowa, chorych zrandomizowano równolegle w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej. Chorych stratyfikowano ze względu na ośrodek.  <b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne (badacze, pacjenci), osoby oceniające wyniki zaślepione do momentu zablokowania bazy danych. Dla zapewnienia prawidłowego zaślepienia lekarzy i pacjentów w badaniu, każda zmiana dawkowania leczenia aktywnego lub placebo musiała być odwzorowana przez odpowiednią zmianę dawkowania pozostałej terapii w danej grupie w taki sposób, że zmiany w dawkowaniu placebo i aktywnego leczenia były przeprowadzane jednocześnie.  <b>Interwencja:</b> LCIG: lewodopa+karbidopa (20 mg/ml i 5mg/ml) we wlewie dojelitowym, rano w dawce bolusowej (5–10 ml), a następnie we wlewie ciągłym</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 30</math> lat;</li> <li>• Zaawansowana postać PD (wg UK Brain Bank) powikłana stanami <i>off</i>, które nie mogą być skutecznie kontrolowane za pomocą zoptymalizowanej terapii;</li> <li>• Przyjmowanie stabilnych dawek lewodopy przez co najmniej 4 tyg. przed włączeniem do badania;</li> <li>• Występowanie stanów <i>on</i> i <i>off</i> z łącznym czasem trwania stanów <i>off</i> co najmniej 3 godz. w ciągu dnia, potwierdzone zapisami w dzienniczku choroby;</li> <li>• Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atypowy lub wtórny parkinsonizm;</li> <li>• Wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne PD;</li> <li>• Klinicznie istotne medyczne, psychiczne lub laboratoryjne nieprawidłowości, które w ocenie badacza mogą wpływać na absorpcję, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanego leku;</li> <li>• Przeciwwskazania do założenia PEG.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LCIG: 37;</li> <li>• BMT: 34.</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b>  <b>I-rzędowy PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana czasu spędzanego w stanie <i>off</i> względem okresu wyjściowego.</li> </ul> <p><b>Pozostałe PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana czasu spędzanego w stanie <i>on</i> bez uciążliwych dyskinez;</li> <li>• średnia zmiana czasu spędzanego w stanie <i>on</i> bez dyskinez;</li> <li>• średnia zmiana czasu spędzanego w stanie <i>on</i> z nieuciążliwymi dyskinezami;</li> <li>• UPDRS (ogółem, I, II, III, IV);</li> <li>• ogólne wrażenie poprawy (CGI-I);</li> <li>• jakość życia (PDQ-39, EQ-5D);</li> <li>• skala obciążenia opiekuna wg Zarita.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenie niepożądane (AE) ogółem, poważne zdarzenia niepożądane (SAE), w tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE).</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>przez resztę dnia (ok. 16 godzin, wlew zatrzymywano na noc) oraz placebo w postaci tabletek doustnych.</p> <p><b>Komparator:</b> BMT: lewodopa+karbidopa (100 mg / 25 mg) o natychmiastowym uwalnianiu, podawana doustnie w podzielonych dawkach w ciągu dnia (ok. 16 godzin) oraz placebo w postaci żelu dojelitowego (sam roztwór soli sodowej karboksymetylocelulozy).</p> <p>W obu grupach zastosowano pompę CADD-Legacy, Smiths Medical.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich (z wyjątkiem apomorfiny) dozwolone pod warunkiem, że pacjent przyjmował stałe dawki 4 tyg. przed włączeniem do badania i dawkowanie nie uległo zmianie w trakcie badania;</li> <li>• Dopuszczalne było stosowanie terapii ratunkowej w postaci doustnej lewodopy+karbidopy o natychmiastowym uwalnianiu w przypadku utrzymujących się stanów <i>off</i>.</li> </ul> <p><b>Schemat leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faza dostosowywania dawki: przez pierwsze 4 tyg. u pacjentów w obu grupach można było dostosowywać dawkowanie (raz dziennie przez pierwsze 2 tyg. podczas pobytu w szpitalu, następnie raz w tygodniu podczas ustalonych wizyt);</li> <li>• Faza podtrzymywania dawki: przez następne 8 tyg. pacjenci stosowali ustalone w fazie dostosowywania, stabilne dawkowanie przydzielonego leczenia.</li> </ul> <p><b>Czas obserwacji:</b> 12 tyg. (dodatkowo 52 tyg. w badaniu).</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i>.</p> <p><b>Metoda analizy wyników:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, poddani przynajmniej jednej ocenie poza okresem wyjściowym, łącznie 69 pacjentów).</li> <li>• Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, u których dokonano założenia PEG).</li> </ul>		
<p><b>Badanie</b> <b>DYSCOVER</b> <i>Freire-Alvarez 2021, dane z rejestru</i></p>	<p><b>Typ badania:</b> randomizowane, wielośrodkowe, otwarte, fazy IIIb.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pisemna świadoma zgoda uzyskana od pacjenta lub opiekuna przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem;</li> <li>• Wiek <math>\geq 30</math> lat w czasie wizyty 3.;</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b> <b>I-rzędowy PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dyskinezy, mierzona za pomocą</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Clinical Trials dla NCT02799381</i>                      Źródło finansowania:                      AbbVie Inc.</p>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> 28 (USA, Finlandia, Grecja, Węgry, Włochy, Słowacja, Hiszpania).</p> <p><b>Randomizacja:</b> chorych zrandomizowano równolegle w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją względem państwa.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nie.</p> <p><b>Interwencja:</b> LCIG: lewodopa+karbidopa (20 mg/ml i 5mg/ml) we wlewie dojelitowym. Dawka leku każdego uczestnika została indywidualnie zoptymalizowana zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. U pacjentów zastosowano pompę CADD-Legacy, Smiths Medical.</p> <p><b>Komparator:</b> BMT: kontynuacja dotychczasowego leczenia.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Wszyscy pacjenci mogli kontynuować terapię amantadyną, jeśli przyjmowali ją przed rozpoczęciem badania. W grupie LCIG dopuszczalne było stosowanie terapii ratunkowej w postaci doustnej lewodopy karbidopy o natychmiastowym uwalnianiu w przypadku utrzymujących się stanów <i>off</i>.</p> <p><b>Schemat leczenia:</b> Badanie składało się z 3 faz: Skrining: czas trwania 30-67 dni. Podczas tej fazy badania zbierano dane z dzienniczków pacjentów oraz stabilizowano terapię przeciw-PD. Na końcu fazy pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup: LCIG lub BMT. Faza leczenia: podczas której pacjenci przyjmowali terapię zgodnie z randomizacją Faza obserwacji: dotyczy wyłącznie pacjentów z grupy LCIG, którzy z jakiegokolwiek powodu przerwali badanie. 7 dni po usunięciu PEG zostali oni poddani wizycie kontrolnej.</p> <p><b>Czas obserwacji:</b> 12 tyg.</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i>.</p> <p><b>Metoda analizy wyników:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Skuteczność: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę ocenianego leku po założeniu PEG-J).</li> <li>Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którym założono PEG-J).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chęć i zdolność do przestrzegania protokołu;</li> <li>Idiopatyczna choroba Parkinsona wg kryteriów UKPDS Brain Bank;</li> <li>Choroba Parkinsona reagująca na lewodopę z objawami fluktuacji motorycznych pomimo zoptymalizowanej terapii w ocenie badania;</li> <li>UDysRS <math>\geq 30</math> w czasie wizyty 3. wg kryteriów Central Blinded Rater's score;</li> <li>Zgodność zapisów pacjenta w dzienniczku choroby z oceną badacza na poziomie <math>\geq 75\%</math> z przynajmniej 1-krotną zgodnością w ocenie stanu „<i>off</i>”, „<i>on</i> niezależnie od dyskinezji”, „<i>on</i> z dyskinezją”;</li> <li>Pacjent lub opiekun musi być zdolny do uzupełnienia dzienniczków a także obsługi urządzenia;</li> <li>Po zakończeniu badania pacjent może podjąć terapię duodopą zgodnie z lokalnymi wytycznymi.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Głównie dyskineza dwufazowa w ocenie badacza;</li> <li>Wcześniejsza terapia LCIG lub leczenie chirurgiczne, w tym DBS, transplantacja komórek;</li> <li>Jednoczesny udział w innym badaniu eksperymentalnych lub obserwacyjnych;</li> <li>Brak motywacji lub niewystarczające umiejętności językowe;</li> <li>Kliniczne istotne napady snu lub zachowań impulsywnych w okresie 3 miesięcy poprzedzających skrining;</li> <li>Obecnie lub w historii nadużywanie alkoholu lub narkotyków (wg kryteriów DSM-V-TR) w ciągu 12 mies. poprzedzających skrining;</li> <li>Obecne niekontrolowane, ostre zaburzenia psychiatryczne lub pierwotne zaburzenia o charakterze dwubiegunowości, schizofrenii, obsesyjno-kompulsywnym lub duży epizod depresji z cechami psychotycznymi wg kryteriów DSM-V-TR;</li> <li>Niejasna diagnoza PD z podejrzeniem zespołu parkinsonowskiego, w tym parkinsonizm wtórny, atypowy lub inna choroba neurodegeneracyjna, która może dawać zbliżone objawy;</li> <li>MMSE &lt; 24 w czasie wizyty 1. lub istotne zaburzenia poznawcze, które w ocenie badacza mogłyby zakłócać udział pacjenta w badaniu.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LCIG: 28;</li> <li>BMT: 33.</li> </ul>	<p>skali UDysRS w 12 tyg. badania.</p> <p><b>Pozostałe PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana czasu spędzanego w stanie <i>on</i> bez uciążliwych dyskinez;</li> <li>ogólne wrażenie poprawy (CGI-C);</li> <li>jakość życia pacjentów (PDQ-8);</li> <li>UPDRS (II i III);</li> <li>znormalizowany czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez lub uciążliwych dyskinez;</li> <li>ocena ruchu mimowolnego za pomocą zmodyfikowanej skali mAIMS;</li> <li>ocena bólu za pomocą skali KPPS;</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenie niepożądane (AE) ogółem, poważne zdarzenia niepożądane (SAE), w tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE).</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Badanie INSIGHTS</b>  <i>Chung 2022, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT02549092</i>                      Źródło finansowania: AbbVie Inc.</p>	<p><b>Typ badania:</b> randomizowane, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe fazy IIIb.  <b>Liczba ośrodków:</b> 38 ośrodków (USA, Australia, Kanada, Niemcy, Grecja, Włochy, Korea Południowa, Hiszpania, Szwecja).  <b>Randomizacja:</b> chorych zrandomizowano równolegle w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją względem państwa.  <b>Zaślepienie:</b> nie.  <b>Interwencja:</b> LCIG: lewodopa+karbidopa we wlewie dojelitowym. Dawka leku każdego uczestnika została indywidualnie zoptymalizowana zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.                      U pacjentów zastosowano PEG-J.  <b>Komparator:</b> BMT: kontynuacja dotychczasowego leczenia.  <b>Leczenie wspomagające:</b>                      Wszyscy pacjenci mogli kontynuować terapię preparatami lewodopy, jeśli przyjmowali ją przed rozpoczęciem badania. W grupie LCIG dopuszczalne było stosowanie wszystkich leków przeciw PD (z wyjątkiem ciągłego podskórnego podania lewodopy i apomorfiny) po 28 dni od rozpoczęcia terapii LCIG, jeśli było to konieczne do leczenia objawów PD.  <b>Schemat leczenia:</b>                      Badanie składało się z 3 faz: Faza skringingu (30-67 dni), podczas której odbywały się szkolenia oraz stabilizacja dotychczasowego leczenia. Na końcu fazy pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup: LCIG lub BMT. Faza leczenia (26 tyg): podczas której pacjenci przyjmowali terapię zgodnie z randomizacją. W fazie leczenia dawkę LCIG dostosowywano indywidualnie dla każdego pacjenta przez pierwsze 28 dni. Następnie dawka leku powinna być stabilna. Faza obserwacji: dotyczy wyłącznie pacjentów z grupy LCIG, 7 dni po usunięciu PEG zostali poddani wizycie kontrolnej.  <b>Czas obserwacji:</b> 26 tyg.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pisemna świadoma zgoda uzyskana od pacjenta lub opiekuna przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniami;</li> <li>• Wiek <math>\geq 30</math> lat;</li> <li>• Idiopatyczna choroba Parkinsona wg kryteriów UKPDS Brain Bank;</li> <li>• Utrzymujące się objawy fluktuacji motorycznych pomimo zoptymalizowanej terapii;</li> <li>• Choroba Parkinsona reagująca na lewodopę;</li> <li>• Pacjent i/lub opiekun musi być zdolny do uzupełnienia dzienniczek a także obsługi urządzenia;</li> <li>• Po zakończeniu badania pacjent może podjąć terapię duodopą zgodnie z lokalnymi wytycznymi;</li> <li>• PDSS-2 <math>\geq 18</math> w okresie wyjściowym;</li> <li>• Dla kobiet w wieku rozrodczym: negatywny wynik testu ciążowego, stosowanie <math>\geq 1</math> wymienionej w protokole metody antykoncepcji;</li> <li>• Dla mężczyzn aktywnych seksualnie z kobietą o potencjale rozrodczym: stosowanie <math>\geq 1</math> wymienionej w protokole metody antykoncepcji.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niejasna diagnoza PD z podejrzeniem zespołu parkinsonowskiego, w tym parkinsonizm wtórny, atypowy lub inna choroba neurodegeneracyjna, która może dawać zbliżone objawy;</li> <li>• Wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne PD;</li> <li>• Dyskontynuacja apomorfiny w ciągłym wlewie w ciągu 3 mies. poprzedzających skringing;</li> <li>• Deficyt neurologiczny, który mógłby zakłócić ocenę w trakcie badania;</li> <li>• Znana nadwrażliwość na lewodopę, karbidopę lub znaczniki radiocieniujące;</li> <li>• Przeciwwskazania do stosowania lewodopyl</li> <li>• Kliniczne istotne napady snu lub zachowań impulsywnych w okresie 3 miesięcy poprzedzających skringing;</li> <li>• Obecnie lub w historii nadużywanie alkoholu lub narkotyków (wg kryteriów DSM-V-TR) w ciągu 12 mies. poprzedzających skringing;</li> <li>• Obecne niekontrolowane, ostre zaburzenia psychiatryczne lub pierwotne zaburzenia o charakterze dwubiegunowości, schizofrenii, obsesyjno-kompulsywnym lub duży epizod depresji z cechami psychotycznymi wg kryteriów DSM-V-TR;</li> <li>• Obecne lub w historii objawy psychotyczne lub urojenia w ciągu 3 mies. poprzedzających skringing;</li> <li>• MMSE <math>&lt; 24</math> lub istotne zaburzenia poznawcze, które w ocenie badacza mogłyby zakłócać udział pacjenta w badaniu;</li> <li>• ALT lub AST powyżej 3xULN lub inne zaburzenia parametrów laboratoryjnych klinicznie istotne w ocenie badacza lub które mogłyby zaburzać ocenę bezpieczeństwa;</li> <li>• Obecne klinicznie istotne zaburzenia hematologiczne, autoimmunologiczne, endokrynne, sercowo-anczyniowe, nerkowe lub żołądkowo-jelitowe, które mogłyby zaburzać udział w badaniu;</li> <li>• Obecne lub w historii zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, nerkowe lub inne, które mogłyby zakłócać proces absorpcji, dystrybucji, metabolizmu lub eliminacji badanego leku;</li> <li>• Choroba nowotworowa z wyjątkiem raka szyjki in situ lub raka podstawnomórkowego skóry w ciągu 5 lat poprzedzających skringing;</li> <li>• Planowana operacja w czasie trwania badania;</li> <li>• Ekspozycja na eksperymentalny lek w ciągu 30 dni poprzedzających skringing;</li> <li>• Wcześniejsza ekspozycja na LCIG lub udział w badaniu LCIG;</li> <li>• Udział w innym badaniu klinicznym;</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p><b>I-rzędowe PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia zmiana względem okresu wyjściowego wyniku NMSS w 26 tyg.;</li> <li>• Średnia zmiana względem okresu wyjściowego wyniku zmodyfikowanego PDSS-2 w 26 tyg.</li> </ul> <p><b>Pozostałe PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia pacjentów (PDQ-8);</li> <li>• Ogólne wrażenie poprawy (CGI-C);</li> <li>• UPDRS (I, II, III i IV);</li> <li>• Zmiana wyniku PAS;</li> <li>• Zmiana wyniku GDS-15;</li> <li>• Ocena bólu za pomocą skali KPPS;</li> <li>• PGIC.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenie niepożądane (AE) ogółem, poważne zdarzenia niepożądane (SAE).</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i>.</p> <p><b>Metoda analizy wyników:</b> mITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeciwwskazanie do założenia PEG lub pacjent wysokiego ryzyka w oparciu o ocenę gastroenterologiczną;</li> <li>Znaczące myśli samobójcze obecnie lub w ciągu 1 roku poprzedzającego skrining, wykazane odpowiedzią „tak” na pytania 4 lub 5 w skali C-SSRS; lub próby samobójcze w ciągu ostatnich 2 lat;</li> <li>Niski poziom witaminy B12 lub niski normalny poziom witaminy B12 (&lt;300 pg/ml) z podwyższonym poziomem kwasu metylomalonowego podczas wizyty 1.;</li> <li>Stosowanie narkotyków lub medycznej marihuany;</li> <li>Uznanie przez badacza z jakiegokolwiek powodu, że uczestnik jest nieodpowiednim kandydatem do otrzymania LCIG;</li> <li>Ciąża, karmienie piersią, planowanie ciąży w trakcie badania lub w ciągu 30 dni po zakończeniu terapii;</li> <li>Planowanie ojcostwa lub donacji spermy w trakcie badania lub w ciągu 30 dni po zakończeniu terapii.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LCIG: 43;</li> <li>BMT: 44.</li> </ul>	
<b>komparator (APO)</b>			
<p><b>Badanie TOLEDO</b> <i>Katzenschlager 2018 oraz dane z rejestru Clinical Trials dla NCT02006121</i> <u>Źródło finansowania:</u> Britannia Pharmaceuticals Ltd.</p>	<p><b>Typ badania:</b> randomizowane, podwójnie zaślepione, międzynarodowe, wieloośrodkowe fazy III.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 20 ośrodków (Austria, Dania, Francja, Niemcy, Hiszpania, Holandia, UK).</p> <p><b>Randomizacja:</b> centralna randomizacja, chorych zrandomizowano równolegle w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej przy użyciu sekwencji generowanej komputerowo.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> zarówno chorzy jak i badacze byli zaślepieni w stosunku do przydzielonego leczenia.</p> <p><b>Interwencja:</b> APO: podskórna infuzja ciągła za pomocą pompy infuzyjnej CRONO APO. Każdy pacjent otrzymywał dawkę zindywidualizowaną przy szybkości przepływu godzinowego 3-8 mg. APO podawano przez około 16 godzin w ciągu dnia. Leczenie rozpoczęto podczas pobytu pacjenta w szpitalu trwającego 5-10 dni, podczas którego pacjenci i opiekunowie zostali przeszkoleni w zakresie systemu infuzyjnego. Dostosowanie dawki trwało przez pierwsze 4 tyg. badania. Przez kolejne 8 tygodni dawka leku powinna pozostać stabilna.</p> <p><b>Komparator:</b> PLC+BMT: pacjenci w grupie PLC za pomocą pompy otrzymywali sól fizjologiczną. Dodatkowo wszyscy pacjenci kontynuowali dotychczasowe leczenie.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> W badaniu dopuszczono</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 30</math> lat;</li> <li>Zdiagnozowana PD wg kryteriów Queen Square Brain Bank w okresie <math>\geq 3</math> lat przed rozpoczęciem badania;</li> <li>Fluktuacje ruchowe związane z lewodopą, niedostatecznie kontrolowane za pomocą zoptymalizowanej terapii (<math>\geq 4</math> dobowe dawki lewodopy oraz zoptymalizowana w ocenie badacza)</li> <li>Punktacja w skali Hoehn and Yahr <math>\leq 3</math> w stanie „on” oraz 2-5 w stanie „off”;</li> <li>Stabilna dawka terapii doustnej przez <math>\geq 4</math> tyg. przed włączeniem do badania;</li> <li>Możliwość subiektywnego odróżnienia stanów <i>on</i> i <i>off</i> oraz stanów <i>on</i> z kłopotliwą lub niekłopotliwą dyskinezą od stanów <i>on</i> bez dyskinezy;</li> <li>Stany <i>off</i> utrzymujące się średnio przez <math>\geq 3</math> godziny dziennie (min. 2 h każdego dnia) w ciągu 2 dni udokumentowane w dzienniczku choroby.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wtórne oraz atypowe zespoły parkinsonowe;</li> <li>Wcześniejsze stosowanie wlewów apomorfiny oraz stosowanie wielokrotnych wstrzyknięć apomorfiny, dojelitowej lewodopy lub innych leków neuroleptycznych w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>Poważne zastygnięcia (<i>freezing</i>) prowadzące do upadków w fazie „on”;</li> <li>Istotna klinicznie niestabilność postawy w fazie „on”;</li> <li>Objawowe, istotne klinicznie niekontrolowane niedociśnienie ortostatyczne, wydłużony czas trwania odstępu QT, klinicznie istotny spadek funkcji poznawczych lub przynajmniej umiarkowana psychoza w ciągu roku poprzedzającego badanie.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>APO: 53;</li> <li>PLC+BMT: 53.</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p><b>I-rzędowy PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana czasu spędzanego w stanie <i>off</i> względem okresu wyjściowego</li> </ul> <p><b>Pozostałe PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako redukcja czasu <i>off</i> o <math>\geq 2h</math></li> <li>punktacja PGIC</li> <li>średnia zmiana czasu spędzanego w stanie <i>on</i> bez uciążliwych dyskinez</li> <li>średnia zmiana dawki lewodopy</li> <li>MDS-UPDRS-III</li> <li>jakość życia (PDQ-8)</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenie niepożądane (AE) ogółem, poważne zdarzenia niepożądane (SAE).</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>możliwość stosowania leczenia ratunkowego w postaci lewodopy w dawce 300 mg/dzień.</p> <p><b>Schemat leczenia:</b>                      Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup: APO oraz PLC+BMT.</p> <p><b>Czas obserwacji:</b> 12 tyg. + 52 tyg.</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority.</i></p> <p><b>Metoda analizy wyników:</b>                      FAS (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, oraz u których dostępny był przynajmniej jeden wynik pomiaru PK).</p>		

**Skróty:** AE – zdarzenie niepożądane (ang. Adverse Event); APO – apomorfina; BMT – najlepsza opieka medyczna (ang. Best Medical Therapy); DBS – głęboka stymulacja mózgu (ang. Deep Brain Stimulation); FAS – pełny zestaw do analizy (ang. Full Analysis Set); FLD+FCD – foslewodopa+foskarbidopa; LCIG – żel dojelitowy z lewodopą+karbidopą (levodopa, carbidopa intestinal gel); M-EDL – ruchowe aspekty codziennego funkcjonowania (ang. Motor Aspects Of Experiences Of Daily Living)PD – choroba Parkinsona (ang. Parkinson’s Disease); PEG – przezskórna endoskopowa gastrostomia (ang. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy); PLC – placebo; SAE – poważne skutki uboczne (ang. Serious Adverse Event); TEAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Emergent Adverse Effect).

**Skale i ich definicje** (głównym źródłem definicji były dane z Clinical Trials dla poszczególnych badań):

UPDRS – ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona (ang. Unified Parkinson’s Disease Rating Scale) i MDS-UPDRS – nowa wersja skali UPDRS stworzona przez Movement Disorder Society (ang. Movement Disorder Society-Unified Parkinson’s Disease Rating Scale). Obie skale służą do pomiaru ciężkości i postępu choroby Parkinsona. Obie wersje zawierają 4 części. W przypadku każdej wersji 4 części można zsumować lub przeanalizować indywidualnie. W wersji MDS-UPDRS wzięto pod uwagę aspekty funkcjonowania pozamotorycznego z każdej podkategorii i zmieniła nazwę pierwszej części na „Pozaruchowe aspekty umiejętności w zakresie czynności codziennych”. Część I zmodyfikowanej skali jest identyczna z drugą częścią oryginału, ale zmieniono jej nazwę na „Ruchowe aspekty codziennego funkcjonowania”, aby oddzielić ją od nowego tytułu Części I. Część III posiada nazwę „Objawy ruchowe”. Część IV została skrócona i zawiera wyłącznie „Powikłania ruchowe”<sup>1</sup>. Wyższe wyniki wskazują na poważniejsze objawy Choroby Parkinsona.

MMSE – skala oceny stanu psychicznego (ang. Mini-Mental State Examination, potocznie "mini-mental"). Na wynik MMSE, oprócz stanu psychicznego badanego ma wpływ: sposób posługiwania się skalą przez badającego; wiek i wykształcenie osoby badanej. Proponuje się, by wyniki odpowiadające wartościom poniżej 27 punktów traktować jako podstawę do przeprowadzenia dalszego szczegółowego badania klinicznego mającego na celu potwierdzenie bądź wykluczenie zespołu otępiennego<sup>2</sup>.

C-SSRS – skala oceny zachowań samobójczych Columbia (ang. Columbia Suicide Severity Rating Scale) jest systematycznie stosowanym narzędziem opracowanym w celu śledzenia działań niepożądanych związanych z samobójstwem w całym badaniu leczenia. Instrument przeznaczony jest do oceny zachowań i myśli samobójczych, śledzenia i oceny wszystkich zdarzeń samobójczych, a także śmiertelności prób. Kategorie myśli samobójczych obejmują: chęć śmierci; niespecyficzne aktywne myśli samobójcze; aktywne myśli samobójcze bez zamiaru działania; aktywne myśli samobójcze z pewnym zamiarem działania, ale bez planu; aktywne myśli samobójcze, zaplanowane i zamierzone. Kategorie zachowań samobójczych obejmują: faktyczną próbę; przerwana próba; działania lub zachowanie przygotowawcze; zachowania samobójcze; dokonął samobójstwa.

PDSS-2 – skala oceny snu w chorobie Parkinsona ( ang. Parkinson’s Disease Sleep Scale) dotyczy zaburzeń snu charakterystycznych dla choroby Parkinsona, takich jak zespół niespokojnych nóg (RLS), poranna akinezja, ból i bezdech senny. Częstotliwość ocenia się dla 15 problemów ze snem w oparciu o 5-punktową skalę typu Likerta (od 0 (nigdy) do 4 (bardzo często)). Wyniki oblicza się dla każdej z 3 domen (objawy motoryczne w nocy, objawy choroby Parkinsona w nocy i zaburzenia snu), a także wynik całkowity. Wyniki domeny PDSS-2 wahają się od 0 do 20, a całkowity wynik jest sumą 3 domen i mieści się w zakresie od 0 do 60. Wyższe wyniki wskazują na wyższą częstotliwość i poważniejszy wpływ PD na sen.

PDQ-39 – kwestionariusz jakości życia w chorobie Parkinsona (ang. Parkinson's Disease Questionnaire), PDQ-39 to instrument specyficzny dla danej choroby, zaprojektowany do pomiaru aspektów zdrowia istotnych dla uczestników z chorobą Parkinsona, a których nie można uwzględnić w kwestionariuszach ogólnego stanu zdrowia. Ocenia 8 wymiarów mobilności, czynności dnia codziennego, dobrostanu emocjonalnego, napiętnowania, wsparcia społecznego, poznania i komunikacji. Dane z PDQ-39 można przedstawić w postaci wyników dziedzinowych lub jako sumaryczny wynik indeksu. Pełny zakres wyniku Sumarycznego Indeksu PDQ-39 wynosi od 0 (brak objawów związanych z pacjentem/niezmieniona jakość życia) do 100 (najwyższe objawy związane z pacjentem/niska jakość życia).

EQ-5D-5L – kwestionariusz jakości życia związany ze zdrowiem (ang. EuroQol 5-Dimension Questionnaire). EQ-5D-5L to standaryzowany, niezwiązany z chorobą instrument służący do opisu i oceny jakości życia związanej ze zdrowiem. System opisowy EQ-5D-5L obejmuje 5 wymiarów zdrowia (mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja) w celu opisanego aktualnego stanu zdrowia osoby badanej. Każdy wymiar składa się z 5 poziomów z odpowiadającymi im wynikami liczbowymi, gdzie 1 oznacza brak problemów, a 5 oznacza problemy ekstremalne. Stan zdrowia jest konwertowany na wartość indeksu przy użyciu algorytmu punktacji ważonej specyficznej dla kraju dla Stanów Zjednoczonych (USA). Sumaryczna wartość wskaźnika dla USA waha się od najgorszego wyniku -0,109 do najlepszego wyniku 1. Wzrost całkowitego wyniku w EQ-5D-5L oznacza poprawę.

<sup>1</sup> <https://www.apta.org/patient-care/evidence-based-practice-resources/test-measures/unified-parkinsons-disease-rating-scale-updrs-movement-disorders-society-mds-modified-unified-parkinsons-disease-rating-scale-mds-updrs> [dostęp: 21.02.2024 r.]

<sup>2</sup> <https://mlodzilekarzerodzinni.pl/wp-content/uploads/2020/01/MMSE.pdf> [dostęp: 21.02.2024 r.]

UDysRS – ujednolicona skala oceny dyskinez (ang. Unified Dyskinesia Rating Scale) to narzędzie stosowane do oceny dyskinez w chorobie Parkinsona i zawiera zarówno pytania do samooceny, jak i elementy oceniane bezpośrednio przez lekarza w celu obiektywnej oceny nieprawidłowych ruchów związanych z chorobą Parkinsona. Część 1 zawiera 11 pytań dotyczących dyskinez w czasie ON i wpływu dyskinez ON na doświadczenia życia codziennego. Część 2 zawiera 4 pytania dotyczące oceny dystonii OFF. Część 3 zawiera 7 pytań dotyczących obiektywnej oceny upośledzenia dyskinez, a część 4 zawiera 4 pytania dotyczące upośledzenia dyskinez. Każde pytanie jest oceniane pod względem dotkliwości, która jest oceniana w skali, gdzie 0 = normalne, 1 = niewielkie, 2 = łagodne, 3 = umiarkowane i 4 = poważne. Całkowity wynik UDysRS uzyskuje się poprzez zsumowanie wyników poszczególnych pozycji w zakresie od 0 do 104. Wyższe wyniki wiążą się z większą niepełnosprawnością. Ujemne zmiany w stosunku do wartości wyjściowych wskazują na poprawę.

CGI-C – skala ogólnego wrażenia klinicznego w kontekście poprawy (ang. Clinical Global Impression – Improvement Scale). Wynik CGI-C to wrażenie klinicysty na temat zmiany stanu pacjenta w 7-punktowej skali (1 = bardzo duża poprawa, 2 = znaczna poprawa, 3 = minimalna poprawa, 4 = brak zmian, 5 = minimalnie gorszy, 6 = znaczna poprawa gorzej, 7 = bardzo dużo gorzej). Wyniki wahają się od 1 do 7, przy czym pożądany jest niższy wynik.

PDQ-8 – kwestionariusz jakości życia w chorobie Parkinsona (ang. Parkinson's Disease Questionnaire). PDQ-8 to instrument przeznaczony do pomiaru specyficznych dla danej choroby aspektów zdrowia istotnych dla choroby Parkinsona. Osiem pytań obejmujących mobilność, czynności dnia codziennego, dobrostan emocjonalny, piętno, wsparcie społeczne, funkcje poznawcze, komunikację i dyskomfort cielesny ocenia się w 5-punktowej skali: 0 = nigdy, 1 = czasami, 2 = czasami, 3 = Często, 4 = Zawsze (lub w ogóle nie można tego zrobić, jeśli ma to zastosowanie). Wynik indeksu podsumowującego to suma każdego pytania podzielona przez 32 i pomnożona przez 100. Wyniki mieszczą się w przedziale od 0 do 100, ale pożądane są niższe wartości.

KPPS – kliniczna skala bólu specyficzna dla Choroby Parkinsona (ang. King's Parkinson's Disease Pain Scale), składająca się z 14 pozycji, odnosząca się do następujących 7 dziedzin: ból mięśniowo-szkieletowy, ból przewlekły, ból związany z fluktuacjami, ból nocny, ból ustno-twarzowy, ból neuropatyczny, ból korzeniowy. Każdy element domeny jest oceniany na podstawie dotkliwości (0, od braku do 3, bardzo dotkliwa) pomnożonej przez częstotliwość (0, nigdy do 4, cały czas), co daje wynik cząstkowy od 0 do 12 (pożądana jest niższa wartość), co stanowi sumę 14 pozycji daje łączny wynik w zakresie od 0 do 168, przy czym pożądana jest niższa wartość.

GDS-15 –krótkie, samoopisowe, wiarygodne i ważne narzędzie przesiewowe w kierunku depresji u osób w podeszłym wieku (ang. Geriatric Depression Scale), składające się z 15 pytań typu „tak/nie”: 1) Zadowolony z życia 2) Porzucili wiele zajęć i zainteresowań 3) Życie jest puste 4) Często się nudzi 5) Przez większość czasu w dobrym humorze 6) Boję się, że stanie się coś złego 7) Przez większość czasu czuję się szczęśliwy 8) Często czuję się bezradny 9) Wolę zostać w domu, zamiast wychodzić i robić różne rzeczy 10) Czuję to mają więcej problemów z pamięcią niż większość 11) Myślisz, że wspaniale jest teraz żyć 12) Czujesz się bezwartościowy 13) Czujesz się pełen energii 14) Sytuacja jest beznadziejna 15) Większość badanych ma się lepiej. Odpowiedzi „tak” na pytania 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15 dają 1 punkt. Odpowiedzi „nie” na pytania 1, 5, 7, 11, 13 przyznawane są 1 punkt. Sumuje się 15 pozycji, a wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 15, przy czym pożądana jest niższa wartość.

NMSS – skala objawów pozamotorycznych dla choroby Parkinsona (ang. Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease) składa się z 30 pytań w 9 obszarach (układy sercowo-naczyniowe/upadki, sen/zmęczenie, nastroj/poznanie, problemy z percepcją/halucynacje, uwaga/pamięć, przewód pokarmowy, mocz, funkcje seksualne, różne). Wynik każdego pytania oblicza się poprzez pomnożenie wagi\*częstotliwości. Dotkliwość i częstotliwość ocenia się w skali od 0 (brak) do 3 (poważne) w przypadku dotkliwości i od 1 (rzadko) do 4 (bardzo częste) w przypadku częstotliwości. Wynik całkowity jest sumą 9 dziedzin i mieści się w zakresie od 0 do 360, przy czym niższa wartość wskazuje na bardziej pożądany wynik.

PGIC – globalne wrażenie zmiany przez pacjenta (ang. Patient Global Impression of Change) to 7-punktowa skala odpowiedzi. Uczestnik został poproszony przez Badacza lub wykwalifikowaną osobę o ocenę zmiany swojego statusu przy użyciu następującej 7-punktowej skali: 1 = bardzo duża poprawa, 2 = znaczna poprawa, 3 = minimalna poprawa, 4 = brak zmian, 5 = minimalnie gorszy, 6 = Znacznie gorzej, 7 = Bardzo znacznie gorzej. Wynik PGIC waha się od 1 do 7, przy czym pożądany jest niższy wynik.

PAS – skala Lęku w chorobie Parkinsona (ang. Parkinson's Anxiety Scale) to 12-punktowa skala opracowana specjalnie do pomiaru nasilenia lęku w chorobie Parkinsona dla następujących elementów: uczucie niepokoju lub nerwowości; Uczucie napięcia lub stresu; Niezdolność do relaksu; Nadmierne zamartwianie się codziennymi sprawami; Strach, że wydarzy się coś złego lub nawet najgorszego; Panika ub intensywny strach; Dusznosc; Kołatanie serca lub szybkie bicie serca; Strach przed utratą kontroli; Sytuacje społeczne; Konkretne biekty lub sytuacje. Ważność każdego elementu jest oceniana jako: 0, nigdy; 1 Rzadko; 2, Czasami; 3, Często; 4, Prawie zawsze. Całkowity wynik to suma 12 punktów w zakresie od 0 do 48; pożądana jest niższa wartość.

### Stany w chorobie Parkinsona i ich definicje<sup>3</sup>:

Stan „on” – okres prawidłowej odpowiedzi na leczenie i dobrej sprawności ruchowej.

Stan “off” – okres znacznego pogorszenia sprawności motorycznej.

Stan “freezing” – nagłe zatrzymanie chodu, powoduje to zwiększone ryzyko upadków (górną część ciała przesuwa się do przodu, a kończyny pozostają w miejscu).

## **Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego**

### Metodyka

- Podobieństwa: badania randomizowane, wielośrodkowe, prowadzone w układzie grup równoległych 1:1, hipoteza *superiority*.
- Różnice: zaślepienie badań (badania M15-736, Olanow 2014 oraz TOLEDO to badania, w których zastosowano podwójne zaślepienie, pozostałe badania prowadzone były metodą otwartej próby, okres interwencji (w przypadku większości odnalezionych badań okres interwencji wynosił 12 tygodni, wyjątek stanowi badanie INSIGHTS – 26 tyg. oraz wszystkie badania dla DBS – 6 mies. lub 12 mies.),

<sup>3</sup>J. Sławek, Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona, Pol. Przegl. Neurol 2008;4(3):119-124:  
[https://journals.viamedica.pl/polski\\_przeglad\\_neurologiczny/article/view/20067](https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/20067) [dostęp: 21.02.2024 r.]



pierwszorzędowe punkty końcowe (zgodność pierwszorzędowego punktu końcowego z badania M15-736 jedynie w przypadku badania Weaver 2009).

### Charakterystyka populacji

- Podobieństwa: pacjenci z zaawansowaną PD, u których pomimo stosowania optymalnej terapii przeciw PD występowały powikłania ruchowe.
- Różnice: wiek pacjentów (rozrzut średniego wieku: 59-69 lat), odsetek mężczyzn (rozrzut odsetka mężczyzn: 43-82%), liczne braki danych na temat stosowanych leków w momencie włączenia do badania, braki danych (szczególnie w badaniach DBS) i rozbieżności parametrów wyjściowych związanych z czasem spędzonym w stanie *off* (średnio 4-7 h/d), czasem spędzonym w stanie *on* bez dyskinez (4-9 h/d), czasem spędzonym w stanie *on* z uciążliwymi dyskinezami (0,5-2,5 h/d), dzienną dawką lewodopy (920-1176 mg) oraz nasileniem choroby (na podstawie skali UPDRS I-IV).

### Punkty końcowe

Analiza dostępnych w badaniach punktów końcowych wykazała, że przeprowadzenie porównania pośredniego jest możliwe wyłącznie dla pojedynczych punktów końcowych spójnych pod względem definicji oraz w zbliżonym okresie obserwacji. W przypadku punktów końcowych związanych z jakością życia i snu możliwe było porównanie FLD+FCD jedynie z komparatorem LCIG. Nasilenie choroby w skali MDS-UPDRS oceniano wyłącznie w badaniach dla FLD+FCD oraz APO.

#### 4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań RCT włączonych do przeglądu zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną przez The Cochrane Collaboration. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność. Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniano w oparciu o informacje przedstawione w publikacjach, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i nadano mu jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu dla ocenianej interwencji tj. badaniu M15-736 oceniono jako niskie w zakresie wszystkich domen. W badaniach dla komparatorów ryzyko to oceniono również jako niskie w przypadku badań dla LCIG (Olanow 2014) i dla APO (TOLEDO) oraz jako niejasne (budzące zastrzeżenia) w przypadku badań DYSCOVER i INSIGHTS dla LCIG i wszystkich odnalezionych badań dla DBS, tj. Weaver 2009, PD SURG oraz Deuschl 2006. Zwiększone ryzyko błędu systematycznego w powyższych badaniach związane było najczęściej z brakiem szczegółowych informacji na temat randomizacji, brakiem zaślepienia oraz odnotowywaną stosunkowo wysoką utratą uczestników z badania.

Ponadto Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności badań jednoramiennych przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. W przypadku badania M15-741 uzyskało ono 8/8 pkt., natomiast badanie M15-739 uzyskało 6/8 pkt.

Wnioskodawca przedstawił szczegółową ocenę poszczególnych badań RCT w aneksie E. AKL Wnioskodawcy.

Agencja przeprowadziła weryfikację i nie zgłasza zastrzeżeń co do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny jakości badań.

#### Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatorów. Porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa dla dwóch komparatorów (LCIG oraz APO) oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną BMT. W przypadku porównania FLD/FCD i DBS, konieczne było przeprowadzenie zestawienia jakościowego, cechującego się ograniczoną wiarygodnością z uwagi na heterogeniczność badań. Niemniej jednak, przeprowadzone porównanie pośrednie oparto o najlepsze dostępne dowody naukowe.”

Komentarz analityczny: W analizie homogeniczności Wnioskodawca wskazał na różnice pomiędzy badaniami w szczególności w zakresie populacji (rzeczywistego nasilenia choroby wśród uczestników) oraz wynikających z tego różnic w zakresie odpowiedzi uzyskiwanych w grupach referencyjnych. W przypadku badań dla DBS znamienne różny, w porównaniu z innymi próbami, był też czas obserwacji pacjentów w badaniu. Dodatkowo w ramach różnic należy wskazać na odmienną metodykę w zakresie zaślepienia badań, niezgodność pierwszorzędowych punktów końcowych, rozbieżności wiekowych

i rozkładu płci włączanych pacjentów między badaniami oraz rozbieżności parametrów związanych z czasem spędzonym w stanie *off* / *on* bez dyskinez / *on* z uciążliwymi dyskinezami.

- „Badania zakwalifikowane do niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana. Niemniej kryteria kwalifikacji badań zostały zbudowane w taki sposób, by zidentyfikować wszystkie dostępne dowody dla interwencji w populacji możliwie zbliżonej do zdefiniowanej kryteriami przedłożonego programu lekowego. Różnice w definicji populacji uznano za niewielkie i nie powinny mieć one wpływu na wnioskowanie końcowe.”

Komentarz analityczny: W badaniach M15-736, Olanow 2014, PD SURG i TOLEDO uczestnicy przyjmowali w momencie włączenia do badania leki ARD (apomorfiną, antagonistami dopaminy), w tym w badaniu M15-736 było to 46% pacjentów w grupie FLD+FCD i 25% pacjentów w grupie BMT, w badaniu Olanow 2014 59% w grupie LCIG i 76% w grupie BMT, w badaniu PD SURG 98% w grupie DBS i 97% w grupie BMT i w badaniu TOLEDO 91% w grupie APO i 79% w grupie BMT. Z uwagi na to, że osoby badane mogły wcześniej przyjmować apomorfinę stosowaną w infuzji podskórnej, populacja badana była szersza niż populacja definiowana kryteriami kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego, gdzie dopuszcza się dotychczas stosowanie optymalne leczenie farmakologiczne za pomocą doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona. Należy jednak wskazać, iż w zapisach programu dopuszczono możliwość zmiany leczenia z terapii apomorfiną na foslewodopę+foskarbidopę.

Dodatkowo w kryteriach włączenia do badań nie podano dokładnych informacji na temat czasu trwania choroby, natomiast w treści UPL jako kryterium włączenia występuje zapis dotyczący czasu trwania choroby  $\geq 5$  lat. W badaniach dotyczących komparatora DBS istnieją także ograniczone dane dotyczące parametrów wyjściowych związanych z czasem spędzonym w stanie *off* oraz brak informacji czy pacjenci włączeni do badania dobrze odpowiadają na leczenie lewodopą doustną (wraz z podaniem dziennej dawki lewodopy), co stanowi kryterium kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.

- „Nie odnaleziono żadnych badań typu RWD oraz opracowań wtórnych dla ocenianej interwencji.”

#### **Dodatkowe ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków:**

- Osoby biorące udział w badaniach włączonych do AKL Wnioskodawcy dokonywały wpisów w dzienniczku choroby Parkinsona, gdzie zapisywały m.in. rozpoznawalne stany *off* i *on* co jest podejściem standardowym w kontroli objawów choroby, jednak należy mieć na uwadze ograniczenia wyników zgłaszanych przez samych pacjentów w formułowaniu wniosków dotyczących skuteczności.
- W związku z różnicami związanymi ze sposobem podania interwencji i komparatorów LCIG oraz DBS obu interwencji, nie było możliwości porównania wyników dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku, w tym zdarzeń niepożądanych w miejscu infuzji, które stanowiły najczęstsze zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach włączonych do AKL.
- W rekomendacji NICE 2023 wskazano, iż w badaniu M15-736 było wysokie ryzyko odkrycia, do którego ramienia pacjent został przypisany (dlatego, że leczenie foslewodopą+foskarbidopą miało charakter ciągły, zatem po przebudzeniu rano występowało mniej objawów niż w przypadku leczenia doustnego, co spowodowane jest opóźnionym efektem od przyjęcia każdej dawki leku podawanego doustnie). Wiąże się to z potencjalnym ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego.

#### **4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy**

Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej poddał porównaniu pośredniemu metodą Buchera wyniki dla interwencji ocenianej z badania RCT dla skojarzenia foslewodopy+foskarbidopy (badanie M15-736) z wynikami dla komparatorów pochodzącymi z badań RCT odpowiednio dla LCIG (badania Olanow 2014, DISCOVER, INSIGHTS), APO (badanie TOLEDO) i DBS (badania Weaver 2009, Deuschl 2006, PD SURG), co zostało poprzedzone oceną homogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy poszczególnymi badaniami. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych, metodyki i definicji punktów końcowych. Wszystkie odnalezione badania porównywały się bezpośrednio z najlepszą opieką medyczną (BMT), która stanowiła wspólną grupę referencyjną do porównania pośredniego. Interwencję ocenianą i komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną, wyznaczając ryzyko względne (RR) lub średnią różnicę (MD) lub różnicę w leczeniu (TD) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości RR/MD wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności dla porównania odpowiedniej pary leków.

Analiza homogeniczności wskazała na różnice pomiędzy badaniami w szczególności w zakresie populacji (rzeczywistego nasilenia choroby wśród uczestników) oraz wynikających z tego różnic w zakresie odpowiedzi

uzyskiwanych w grupach referencyjnych. W przypadku badań dla DBS znamienne różny, w porównaniu z innymi próbami, był też czas obserwacji pacjentów w badaniu.

Pomimo zidentyfikowanych różnic, Wnioskodawca zdecydował się na dokonanie porównania pośredniego FLD+FCD z LCIG oraz APO. Zaniechano natomiast porównania z DBS – w tym przypadku zdecydowano się jedynie na zestawienia wyników dla obu interwencji.

#### **Ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:**

- „Wyniki analizy homogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu wskazują na pewne rozbieżności w szczególności dotyczące badanej populacji i nasilenia choroby. Z tego względu wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością. Niemniej porównanie pośrednie stanowi aktualnie jedyną możliwość porównania ocenianej interwencji z komparatorami.”
- „W wielu odnalezionych publikacjach dla komparatorów nie podano definicji punktu końcowego UPDRS – dla zachowania spójności danych pomiędzy badaniami, w przypadku gdy nie określono wersji skali UPDRS, punkt końcowy nie był prezentowany. Podejście to wydaje się być uzasadnione (ze względu na odmienne podejście do oceny choroby w kolejnych rewizjach narzędzia - nie ma możliwości przeliczenia, czy porównania wyników uzyskanych przy użyciu dwóch różnych wersji UPDRS) przy czym powoduje pominięcie tego punktu końcowego w wielu doniesieniach.”
- „W przypadku części wyników w badaniu M15-736 ze względu na przyjętą strukturę hierarchicznego testowania drugorzędowych punktów końcowych, nie można stwierdzić istotności statystycznej dla porównania FLD+FCD vs BMT. Niemniej jednak, do porównania pośredniego użyto najlepsze dostępne dowody naukowe i wyniki.”
- „Badania RCT przeprowadzono w krótkim horyzoncie czasowym (12 tyg.). Okres interwencji był zgodny w przypadku FLD+FCD oraz większości komparatorów (LCIG i APO), dlatego też wydaje się być wystarczający i stwarza możliwość dokonania porównania pośredniego.”

Komentarz analityczny: Z uwagi na to, że choroba Parkinsona ma charakter postępujący i przewlekły, 12-tygodniowy czas trwania badania może być zbyt krótki, aby móc obserwować postęp choroby Parkinsona, w tym efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowanego leczenia. Zgodnie z danymi NFZ (szczegółowo przedstawiono w rozdziale 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”) średni czas terapii za pomocą LCIG w ramach programu lekowego wynosi 590,24 dni (tj. 1,62 lat).

- „W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może być związane z niepewnością odczytu wyników.”

#### **Dodatkowe ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:**

- Włączone do analizy klinicznej badania DYSCOVER i INSIGHTS dla LCIG i wszystkie badania dla DBS, tj. Weaver 2009, PD SURG oraz Deuschl 2006 są badaniami otwartymi. Niezastosowanie w powyższych badaniach zaślepienia zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
- Dla badań włączonych do porównania pośredniego przeprowadzono niejednakową stratyfikację randomizacji nieuwzględniającą w żadnym z poszczególnych badaniach kryterium stopnia nasilenia choroby. Z uwagi na powyższe, rozkład pacjentów wynikający z przeprowadzonej randomizacji mógł wpłynąć także na wyjściową charakterystykę pacjentów pomiędzy badaniami, w tym różnice w parametrach wyjściowych dotyczące czasu spędzonego w stanie *off/on* (bez dyskinez i z uciążliwymi dyskinezami).
- W większości badań włączonych do porównania pośredniego, oprócz badania TOLEDO, obserwowano stosunkowo wysoki odsetek utraty chorych z badania, średnio 13% (największy w badaniu M15-736 – łącznie z obu grup utracono 22% badanych).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Z uwagi na nieodnalezienie badań bezpośrednio porównujących FLD+FCD z komparatorami, w poniższym rozdziale przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w wyniku porównania pośredniego dla wnioskowanej substancji czynnej i przyjętych komparatorów, tj. FLD+FC vs LCIG, FLD+FC vs APO, FLD+FC vs DBS na podstawie odnalezionych badań RCT, w których oceniana interwencja i przyjęte komparatory porównano bezpośrednio z najlepszą opieką medyczną (BMT), która stanowiła wspólną grupę referencyjną do porównania pośredniego. W przypadku porównań pośrednich, jeśli wyniki dla danego komparatora vs BMT pochodzą z kilku badań dot. spójnych punktów końcowych, Wnioskodawca przeprowadzał wówczas metaanalizę wyników, a następnie uzyskany wynik porównywał z wynikiem uzyskanym z badania dla ocenianej interwencji. Szczegółowe wyniki porównań bezpośrednich dla ocenianej interwencji znajdują się w rozdziale 5.1.1., natomiast szczegółowe wyniki porównań bezpośrednich i metaanaliz dla komparatorów znajdują się odpowiednio w aneksie A. AKL Wnioskodawcy.

Wyniki z badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji przedstawiono w dodatkowych informacjach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niniejszej AWA.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Porównanie pośrednie (FLD+FCD vs LCIG)

##### Komplikacje późnego okresu choroby

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLD+FCD a LCIG w odniesieniu do średniej zmiany czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez, czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez oraz czasu spędzonego w stanie *off*. Zarówno FLD+FCD jak i LCIG charakteryzuje się istotną skutecznością w zakresie wydłużenia czasu spędzonego w stanie *on* (bez problematycznych dyskinez oraz bez dyskinez) jak i redukcją czasu spędzonego w stanie *off* u pacjentów z zaawansowaną PD.

**Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego FLD+FCD vs LCIG w odniesieniu do komplikacji późnego okresu choroby [Soileau 2022, metaanaliza wyników z badania Olanow 2014 i Freire-Alvarez 2021]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD+FCD vs BMT	LCIG vs BMT	FLD+FCD vs LCIG
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez	12	1,75 [0,46; 3,05]	2,66 [1,28; 4,04]	-0,91 [-2,80; 0,98]
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez dyskinez	12	1,81 [0,46; 3,16]*	2,51 [0,57; 4,44]	-0,70 [-3,06; 1,66]
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i>	12	-1,79 [-3,03; -0,54]	-2,18 [-3,30; -1,06]	0,39 [-1,28; 2,06]

\*pomimo, iż wartości liczbowe wskazują na istotność statystyczną wyniku, nie można jednoznacznie potwierdzić tej obserwacji (zwiększone ryzyko błędu I rodzaju wykazane w testowaniu hierarchicznym).

##### Jakość życia i snu

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie lepszą poprawę jakości snu wśród pacjentów przyjmujących FLD+FCD w porównaniu do LCIG.

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w przypadku zmiany jakości życia pacjentów. Obie interwencje charakteryzują się istotną skutecznością w zakresie poprawy jakości życia pacjentów mierzoną za pomocą kwestionariusza PDQ-39, natomiast w przypadku kwestionariusza EQ-5D-5L nie uzyskano wyników istotnych statystycznie analizując obie interwencje.

**Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego FLD+FCD vs LCIG w odniesieniu do jakości snu pacjentów [Soileau 2022, Chung 2022]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD+FCD vs BMT	LCIG vs BMT	FLD+FCD vs LCIG
Średnia zmiana w skali PDSS-2	12	-5,4 [-8,03; -2,78]*	2,16 [-2,34; 6,66]**	-7,56 [-12,77; -2,35]

\*pomimo, iż wartości liczbowe wskazują na istotność statystyczną wyniku, nie można jednoznacznie potwierdzić tej obserwacji (zwiększone ryzyko błędu I rodzaju wykazane w testowaniu hierarchicznym);

\*\*obliczenia własne Wnioskodawcy na podstawie danych z wykresu b) w publikacji Chung 2022.

**Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego FLD+FCD vs LCIG w odniesieniu do jakości życia [Soileau 2022, Olanow 2014]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD+FCD vs BMT	LCIG vs BMT	FLD+FCD vs LCIG
Średnia zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L	12	0,05 [-0,001; 0,10]	0,07 [-0,01; 0,15]	-0,02 [-0,11; 0,07]
Średnia zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39	12	-4,1 [-8,14; -0,05]**	-7,0 [-12,6; -1,4]	2,9 [-4,01; 9,81]

\*pomimo, iż wartości liczbowe wskazują na istotność statystyczną wyniku, nie można jednoznacznie potwierdzić tej obserwacji (zwiększone ryzyko błędu I rodzaju wykazane w testowaniu hierarchicznym).

\*\*W publikacji Soileau 2022 wskazano wartość „0.05”, tj. przedział ufności zawiera wartość zero [kom. Analityka Agencji]

### Porównanie pośrednie (FLD+FCD vs APO)

#### Komplikacje późnego okresu choroby

Wyniki porównania pośredniego nie wykazują istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLD+FCD a APO w odniesieniu do średniej zmiany czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez, czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez oraz czasu spędzonego w stanie *off*. Zarówno FLD+FCD jak i APO charakteryzuje się istotną skutecznością (w porównaniu do BMT) w zakresie wydłużenia czasu spędzonego w stanie *on* (bez problematycznych dyskinez oraz bez dyskinez) jak i redukcją czasu spędzonego w stanie *off* u pacjentów z zaawansowaną PD.

**Tabela 21. Wyniki porównania pośredniego FLD+FCD vs APO w odniesieniu do komplikacji późnego okresu choroby [Soileau 2022, Katzenschlager 2018]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD+FCD vs BMT	APO vs BMT	FLD+FCD vs APO
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez	12	1,75 [0,46; 3,05]	1,97 [0,69; 3,24]	-0,22 [-2,04; 1,60]
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez dyskinez	12	1,81 [0,46; 3,16]*	2,00 [1,37; 2,63]**	-0,19 [-1,68; 1,30]
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i>	12	-1,79 [-3,03; -0,54]	-1,89 [-3,16; -0,62]	0,10 [-1,68; 1,88]

\*pomimo, iż wartości liczbowe wskazują na istotność statystyczną wyniku, nie można jednoznacznie potwierdzić tej obserwacji (zwiększone ryzyko błędu I rodzaju wykazane w testowaniu hierarchicznym);

\*\*obliczenia własne Wnioskodawcy na podstawie danych z wykresu A w publikacji Katzenschlager 2018.



### Zmiana nasilenia choroby (MDS-UPDRS)

W wyniku porównania pośredniego nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy FLD+FCD a APO w przypadku zmiany objawów ruchowych mierzonych za pomocą skali MDS-UPDRS III.

**Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego FLD+FCD vs APO w odniesieniu do komplikacji późnego okresu choroby [Soileau 2022, CSR M15-736, Katzenschlager 2018]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD+FCD vs BMT	APO vs BMT	FLD+FCD vs APO
MDS-UPDRS III	12		-2,52 [-7,53; 2,48]	2,48 [-3,53; 9,21]

### Porównanie wyników (FLD+FCD vs DBS)

#### Komplikacje późnego okresu choroby

Zestawienie wyników FLD+FCD z DBS wskazuje na podobną skuteczność obu interwencji. Zarówno wśród pacjentów przyjmujących FLD+FCD jak i poddanych terapii DBS obserwuje się istotne wydłużenie czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez oraz skrócenie czasu spędzonego w stanie *off* w porównaniu do BMT.

**Tabela 23. Zestawienie wyników FLD+FCD oraz DBS w odniesieniu do komplikacji późnego okresu choroby [Soileau 2022, Weaver 2009]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Zestawienie wyników (TD [95% CI])	
		FLD+FCD vs BMT	DBS vs BMT
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez	12-26	1,75 [0,46; 3,05]	4,5 [3,7; 5,4]
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i>	12-26	-1,79 [-3,03; -0,54]	-2,5 [-1,7; -3,2]

#### Jakość życia

Średnia zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39 wydaje się być lepsza w grupie pacjentów przyjmujących FLD+FCD. Zestawienie danych z badań randomizowanych wskazuje, iż wśród pacjentów przyjmujących FLD+FCD jakość życia poprawia się istotnie w porównaniu do BMT, natomiast w przypadku pacjentów z DBS nie zaobserwowano istotnej różnicy.

**Tabela 24. Zestawienie wyników FLD+FCD oraz DBS w odniesieniu do jakości życia [Soileau 2022, metaanaliza wyników z badania Weaver 2009, Deuschl 2006, Williams 2010]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Zestawienie wyników (TD [95% CI])	
		FLD+FCD vs BMT	DBS vs BMT
Średnia zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39	12-26	-4,1 [-8,14; -0,05]*#	0,70 [-16,74; 18,15]**
	12-52		-1,22 [-10,02; 7,58]***

\*pomimo, iż wartości liczbowe wskazują na istotność statystyczną wyniku, nie można jednoznacznie potwierdzić tej obserwacji (zwiększone ryzyko błędu I rodzaju wykazane w testowaniu hierarchicznym);

\*\*wyniki metaanalizy z uwzględnieniem wyników z badania Weaver 2009 i Deuschl 2006;

\*\*\*wyniki metaanalizy z uwzględnieniem dodatkowo wyników z badania PD-SURG (Williams 2010) - dłuższy okres interwencji.

#W publikacji Soileau 2022 wskazano wartość „0,05”, tj. przedział ufności zawiera wartość zero [kom. Analityka Agencji].

### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Porównanie pośrednie (FLD+FCD vs LCIG)

Wyniki porównania pośredniego nie wskazują na istotne różnice w ryzyku wystąpienia poszczególnych kategorii AE i SAE, zgonu i pojedynczych spójnych pod względem definicji szczegółowych AE pomiędzy analizowanymi interwencjami (dyskinezy, omamy, upadki, zaparcia).

Zestawienie wszystkich poszczególnych działań niepożądanych zostało przedstawione w rozdziale 5.1.1.4. (Tabela 25. dla FLD+FCD) oraz w aneksie (rozdział A.1.4., tabela 65. dla LCIG) AKL Wnioskodawcy. W przypadku



terapii FLD+FCD najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień, ból oraz zapalenie tkanki łącznej. W przypadku stosowania LCIG najczęściej obserwowano powikłania związane z urządzeniem oraz ból związany z zabiegiem.

**Tabela 25. Wyniki porównania pośredniego FLD+FCD vs LCIG w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem [Soileau 2022, metaanaliza wyników z badania Olanow 2014 i i Freire-Alvarez 2021]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
		FLD+FCD vs BMT*	LCIG vs BMT**	FLD+FCD vs LCIG
AE ogółem	12	1,36 [1,10; 1,67]	1,47 [0,26; 8,47]	0,93 [0,16; 5,34]
AE prowadzące do przerwania terapii	12	14,49 [1,97; 106,30]	1,44 [0,31; 6,74]	10,06 [0,81; 124,98]
AE związane z leczeniem	12	3,14 [1,96; 5,02]	3,14 [0,92; 10,73]	1,00 [0,27; 3,73]
Ciężkie AE	12	6,34 [0,80; 50,18]	3,52 [0,15; 83,07]	1,80 [0,04; 78,60]
SAE	12	1,36 [0,40; 4,61]	0,97 [0,38; 2,43]	1,40 [0,30; 6,50]
Zgon	12	0,30 [0,01; 7,29]	0 vs 0	ND

\*na podstawie obliczeń własnych Wnioskodawcy;

\*\*wynik metaanalizy na podstawie obliczeń własnych Wnioskodawcy wyników RR [95% CI].

**Tabela 26. Wyniki porównania pośredniego FLD+FCD vs LCIG w odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych [Soileau 2022, metaanaliza wyników z badania Olanow 2014 i i Freire-Alvarez 2021]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD+FCD vs BMT*	LCIG vs BMT**	FLD+FCD vs LCIG
Dyskineza	12	1,81 [0,57; 5,74]	1,15 [0,34; 3,93]	1,57 [0,29; 8,47]
Omamy	12	4,53 [0,54; 37,77]	2,76 [0,12; 65,62]	1,64 [0,04; 73,43]
Upadki	12	0,45 [0,18; 1,14]	1,54 [0,59; 4,03]	0,29 [0,08; 1,11]
Zaparcia	12	8,16 [0,45; 148,78]	1,05 [0,43; 2,59]	7,77 [0,37; 161,86]

\*na podstawie obliczeń własnych Wnioskodawcy;

\*\*wynik metaanalizy na podstawie obliczeń własnych Wnioskodawcy wyników RR [95% CI].

### **Porównanie pośrednie (FLD+FCD vs APO)**

W wyniku porównania pośredniego FLD+FCD z APO nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami w częstości wystąpienia poszczególnych kategorii AE i SAE, zgonu, pojedynczych spójnych pod względem definicji szczegółowych AE pomiędzy analizowanymi interwencjami (dyskinezy), zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (reakcja w miejscu wstrzyknięcia), związanych z podaniem (w tym rumień i guzek w miejscu infuzji). Profil bezpieczeństwa obu interwencji jest podobny.

**Tabela 27. Wyniki porównania pośredniego FLD+FCD vs APO w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem [Soileau 2022, Katzenschlager 2018]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
		FLD+FCD vs BMT*	APO vs BMT*	FLD+FCD vs APO
AE ogółem	12	1,36 [1,10; 1,67]	1,64 [1,28; 2,10]	0,83 [0,60; 1,15]
AE prowadzące do przerwania terapii	12	14,49 [1,97; 106,30]	12,76 [0,74; 221,06]	1,14 [0,04; 36,79]
Ciężkie AE	12	6,34 [0,80; 50,18]	3,93 [0,87; 17,64]	1,61 [0,12; 20,84]
SAE	12	1,36 [0,40; 4,61]	2,45 [0,50; 12,10]	0,56 [0,07; 4,13]
Zgon	12	0,30 [0,01; 7,29]	0 vs 0	ND

\*na podstawie obliczeń własnych Wnioskodawcy

**Tabela 28. Wyniki porównania pośredniego FLD+FCD vs APO w odniesieniu do AE specjalnego zainteresowania [Soileau 2022, Katzenschlager 2018]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD+FCD vs BMT*	APO vs BMT*	FLD+FCD vs APO
Zdarzenie w miejscu infuzji	12	6,00 [3,08; 11,67]	3,93 [2,00; 7,72]	1,53 [0,59; 3,94]

\*na podstawie obliczeń własnych Wnioskodawcy

**Tabela 29. Wyniki porównania pośredniego FLD+FCD vs APO w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z procedurą [Soileau 2022, Katzenschlager 2018]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD+FCD vs BMT*	APO vs BMT*	FLD+FCD vs APO
Guzek w miejscu infuzji	12	11,79 [0,68; 205,33]	48,11 [3,00; 771,34]	0,25 [0,005; 13,13]
Rumień w miejscu infuzji	12	18,11 [2,50; 131,28]	4,42 [1,001; 19,49]	4,10 [0,34; 48,69]

\*na podstawie obliczeń własnych Wnioskodawcy

**Tabela 30. Wyniki porównania pośredniego FLD+FCD vs APO w odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych [Soileau 2022, Katzenschlager 2018]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD+FCD vs BMT*	APO vs BMT*	FLD+FCD vs APO
Dyskineza	12	1,81 [0,57; 5,74]	16,69 [0,99; 282,08]	0,11 [0,01; 2,30]

\*na podstawie obliczeń własnych Wnioskodawcy

**Porównanie wyników (FLD+FCD vs DBS)**

Analiza bezpieczeństwa obu interwencji wskazuje, iż zarówno wśród pacjentów przyjmujących terapię FLD+FCD jak i w przypadku pacjentów z DBS obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia AE prowadzących do przerwania terapii oraz AE związanych z leczeniem w porównaniu do BMT. Ponadto, wśród pacjentów przyjmujących FLD+FCD obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia AE ogółem w porównaniu do BMT, natomiast w przypadku pacjentów z DBS obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia SAE oraz upadków i zapań.

Poszczególne działania niepożądane zostały przedstawione w rozdziale w rozdziale 5.1.1.4. (Tabela 25. dla FLD+FCD) oraz w aneksie (rozdział A.3.3., tabela 78. dla DBS) AKL Wnioskodawcy. W przypadku terapii FLD+FCD najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień, ból oraz zapalenie tkanki łącznej. W przypadku DBS najczęściej obserwowano ból związany z zabiegiem oraz zakażenie rany pooperacyjnej.

**Tabela 31. Zestawienie wyników FLD+FCD oraz DBS w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem [Soileau 2022, metaanaliza wyników z badania Weaver 2009, Deuschl 2006, Williams 2010]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Zestawienie wyników (RR [95% CI])	
		FLD+FCD vs BMT*	DBS vs BMT**
AE ogółem	12-26	1,36 [1,10; 1,67]	0,99 [0,53; 1,88]***
AE prowadzące do przerwania terapii	12-26	14,49 [1,97; 106,30]	18,81 [1,10; 322,50]
AE związane z leczeniem	12-52	3,14 [1,96; 5,02]	73,00 [4,51; 1180,50]****
SAE	12-26	1,36 [0,40; 4,61]	3,53 [2,18; 5,72]
	12-52		2,91 [2,13; 3,97]*****
Zgon	12-26	0,30 [0,01; 7,29]	2,81 [0,30; 26,39]
	12-52		2,41 [0,47; 12,31]°

\*na podstawie obliczeń własnych Wnioskodawcy;

\*\*wynik metaanalizy na podstawie obliczeń własnych Wnioskodawcy wyników RR [95% CI];

\*\*\*AE bez SAE;

\*\*\*\*w badaniu raportowano wyłącznie SAE;

\*\*\*\*\*z uwzględnieniem badania PD SURG (Williams 2010) – okres interwencji 52 tyg.

**Tabela 32. Zestawienie wyników FLD+FCD oraz DBS w odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych [Soileau 2022, metaanaliza wyników z badania Weaver 2009, Williams 2010]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Zestawienie wyników (RR [95% CI])	
		FLD+FCD vs BMT*	DBS vs BMT**
Dyskineza	12	1,81 [0,57; 5,74]	0,91 [0,39; 2,11] <sup>ab</sup>
Upadki	12	0,45 [0,18; 1,14]	<b>2,95 [1,19; 7,30]<sup>ac</sup></b>
Zaparcia	12-26	8,16 [0,45; 148,78]	<b>2,83 [1,36; 5,87]</b>

\*na podstawie obliczeń własnych Wnioskodawcy;

\*\*wynik metaanalizy na podstawie obliczeń własnych Wnioskodawcy wyników RR [95% CI];

<sup>a)</sup> Nie uwzględniano AE o łagodnym nasileniu;

<sup>b)</sup> Wynik po 26 tyg. (z NCT): RR = 1,78 [1,13; 2,82];

<sup>c)</sup> Wynik po 26 tyg. (z NCT): RR = 2,47 [1,59; 3,83].

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Badania jednoramienne M15-741 i M15-739

##### Komplikacje późnego okresu choroby

Stosowanie FLD+FCD u pacjentów z zaawansowaną PD w badaniach M15-741 i M15-739 wiązało się z istotnym wydłużeniem czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez, czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez oraz istotnym skróceniem czasu spędzonego w stanie *off*.

Dodatkowo, w badaniu M15-739 zaobserwowano, iż stosowanie FLD+FCD wiąże się z prawie 3-krotnie wyższym prawdopodobieństwem (szansą) pozostania w stanie *on* bez dyskinez względem wyniku wyjściowego: OR = 2,75 [59% CI: 1,08; 6,99; p<0,05] oraz 60% niższym prawdopodobieństwem pozostania w stanie *off* względem wyniku wyjściowego: OR = 0,41 [59% CI: 0,24; 0,70; p<0,01].

Wyniki analizy w podgrupach (względem wieku, czasu trwania PD oraz wyjściowego czasu w stanie *off*) w badaniu M15-741 były zgodne z wynikami analizy głównej dla wszystkich ocenianych punktów końcowych. Szczegółowe wyniki dotyczące komplikacji późnego okresu choroby w badaniach jednoramiennych znajdują się w rozdziale 5.1.2.1. AKL Wnioskodawcy.

##### Zmiana nasilenia choroby (MDS-UPDRS)

Wyniki badania M15-741 wskazują na istotną poprawę w zakresie ruchowych aspektów codziennego funkcjonowania (MDS-UPDRS II) po zastosowaniu terapii FLD+FCD względem wartości wyjściowych. Dodatkowo, zaobserwowano istotną poprawę względem wartości wyjściowych w zakresie powikłań ruchowych (MDS-UPDRS IV). Szczegółowe wyniki dotyczące zmiany nasilenia choroby w badaniach jednoramiennych znajdują się w rozdziale 5.1.2.2. AKL Wnioskodawcy.

##### Jakość życia i snu

Wyniki badania M15-741 wskazują, iż zastosowanie FLD+FCD u pacjentów z zaawansowaną PD wiąże się z istotną poprawą względem wartości wyjściowych jakości snu mierzonej za pomocą kwestionariusza PDSS-2 oraz jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza PDQ-39 i EQ-5D-5L (oraz EQ-5D-5L VAS). Szczegółowe wyniki dotyczące jakości życia i snu w badaniach jednoramiennych znajdują się w rozdziale 5.1.2.3. AKL Wnioskodawcy.

##### Profil bezpieczeństwa

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogólnie związanych ze stosowaniem FLD+FCD obserwowano w obu badaniach na podobnym poziomie 91-94%. Poważne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii występowały rzadziej w badaniu M15-739, niż w badaniu M15-741, odpowiednio 5% vs 26% w przypadku SAE oraz 10% i 26% w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. W badaniu M15-741 zaobserwowano również 3 zgony, przy czym zgodnie z opinią badacza, nie były one związane z przyjmowaną terapią.

W przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, zdarzenia w miejscu infuzji występowały u 24% chorych w badaniu M15-739 i 82% pacjentów w badaniu M15-741. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z podaniem leku w badaniu M15-741 były: rumień w miejscu infuzji (52%), guzek w miejscu infuzji (29%) i zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji (23%). Dodatkowo u pacjentów w badaniu M15-741 najczęściej obserwowano: halucynacje lub psychozy (25%), upadki i związane z nimi urazy (30%), niepokój (12%).

Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach jednoramiennych znajdują się w rozdziale 5.1.2.3. AKL Wnioskodawcy.

### **Badanie jednoramienne Rosebraugh 2021**

Metodyka: Badanie jednoramienne fazy I, oceniające farmakokinetykę (PK) lewodopy (LD) i karbidopy (CD) po podskórnych infuzjach foslewody+foskarbidopy podanych z czterema różnymi szybkościami infuzji u pacjentów z chorobą Parkinsona (PD). Badanie przeprowadzono z udziałem 28 dorosłych mężczyzn i kobiet w siedmiu ośrodkach w Stanach Zjednoczonych. Foslewodopę+foskarbidopę podawano pacjentom z PD w infuzji podskórnej przez 72 godziny. Pacjentów podzielono na 4 grupy otrzymujące stałą dawkę foslewody+foskarbidopy w oparciu o dzienne spożycie LD doustnie. Przez cały czas trwania badania oceniano bezpieczeństwo stosowania i tolerancję.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: U jedenastu pacjentów (11/15, 73,3%) wystąpiło łącznie 26 zdarzeń niepożądanych. U pięciu pacjentów (33,3%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, które uznano za mające możliwy związek przyczynowy z badanym leczeniem; sześć z tych zdarzeń wystąpiło w ciągu pierwszych 24 godzin od podania i obejmowało ból w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, zawroty głowy, dyskinezy, parestezje i nastrój euforyczny. Wszystkie zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, z wyjątkiem jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego w postaci lęku zgłoszonego przez jednego pacjenta co doprowadziło do przerwania podawania leku i przedwczesnego przerwania badania.

Wniosek autorów: Foslewodopa+foskarbidopa miała korzystny profil bezpieczeństwa.

### **ChPL Produodopa**

Zgodnie z informacją zamieszczoną w ChPL Produodopa, produkt leczniczy Produodopa podawany podskórnie i produkt leczniczy Duodopa podawany dojelitowo mają porównywalne wartości  $C_{max}$ , AUC i stopień fluktuacji, co przemawia za porównywalnym profilem skuteczności. Uzyskując takie samo stężenie lewodopy jak przy stosowaniu produktu Duodopa, produkt leczniczy Produodopa zmniejsza fluktuacje ruchowe i wydłuża czas trwania fazy ON u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona reagujących na lewodopę. Fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy lub dyskinezy ulegają redukcji, ponieważ stężenie lewodopy w osoczu jest utrzymywane na stałym poziomie w ramach indywidualnego okna terapeutycznego. Efekt terapeutyczny na objawy ruchowe (stan ON) jest osiągany podczas pierwszego dnia leczenia.

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

##### **Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Produodopa):**

##### **Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Produodopa jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jaskrą z wąskim kątem przesączania,
- ciężką niewydolnością serca,
- ostrym udarem,
- ciężkimi zaburzeniami rytmu serca,
- przeciwwskazane jest stosowanie z produktem leczniczym Produodopa nieselektywnych inhibitorów MAO i selektywnych inhibitorów MAO typu A. Należy przerwać podawanie tych inhibitorów co najmniej na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Produodopa. Produkt leczniczy

Produodopa można podawać równocześnie z zalecaną przez wytwórcę dawką inhibitora MAO o wybiórczym działaniu na MAO typu B (np. selegiliny chlorowodorek),

- chorobami, w których podawanie leków adrenomimetycznych jest przeciwwskazane, np. guz chromochłonny, nadczynność tarczycy oraz zespół Cushinga.

Lewodopa może aktywować czerniaka złośliwego i dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Produodopa u pacjentów z podejrzanymi, nierozpoznanymi zmianami skórnymi lub z czerniakiem w wywiadzie.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Produkt leczniczy Produodopa nie jest zalecany w leczeniu polekowych reakcji pozapiramidowych.
- Należy zachować ostrożność, podając produkt leczniczy Produodopa pacjentom z ciężką chorobą sercowo-naczyniową lub płuc, astmą oskrzelową, chorobą nerek, wątroby lub endokrynną, lub z chorobą wrzodową albo drgawkami w wywiadzie.
- U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, u których utrzymują się zaburzenia rytmu serca, pochodzące z węzła przedsionkowo-komorowego lub komorowe, podczas początkowego dostosowania dawki należy szczególnie dokładnie monitorować czynność serca.
- Wszystkich pacjentów leczonych produktem leczniczym Produodopa 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. Większa częstość omamów może wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę w tym produkt leczniczy Produodopa. W takich przypadkach zaleca się przeanalizowanie stosowanego leczenia.
- Należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu leków przeciwpsychotycznych o właściwościach blokowania receptorów dopaminowych, szczególnie antagonistów receptora D2, a pacjenci powinni być dokładnie obserwowani pod kątem utraty skuteczności działania przeciwparkinsonowskiego lub nasilenia objawów parkinsonizmu.
- Pacjentów z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączania można leczyć produktem leczniczym Produodopa z zachowaniem ostrożności, pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane, a pacjent jest dokładnie monitorowany w kierunku zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego.
- Produkt leczniczy Produodopa może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne. Dlatego należy zachować ostrożność, jeśli produkt leczniczy Produodopa jest podawany pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze mogące powodować niedociśnienie ortostatyczne.
- U pacjentów z chorobą Parkinsona stosowanie lewodopy wiązano z sennością i epizodami nagłego zasypiania. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.
- Po nagłym odstawieniu leków przeciwparkinsonowskich obserwowano objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS), w tym sztywność mięśni, podwyższoną temperaturę ciała oraz zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, splątanie, śpiączka), a także zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej w surowicy. U pacjentów z chorobą Parkinsona rzadko obserwowano rabdomiolizę, wtórną do złośliwego zespołu neuroleptycznego, lub ciężkich dyskinez. Dlatego po nagłym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania lewodopy z karbidopą należy dokładnie obserwować pacjentów, a szczególnie pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne. Nie zgłaszano występowania NMS ani rabdomiolizy w związku z podawaniem produktu leczniczego Produodopa.
- Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem leczniczym Produodopa, mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, a w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido i hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się. W takich przypadkach zaleca się przeanalizowanie stosowanego leczenia.
- Badania epidemiologiczne wykazały, że u pacjentów z chorobą Parkinsona, w porównaniu do populacji ogólnej, występuje zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka. Nie wyjaśniono, czy zaobserwowane



zwiększone ryzyko było spowodowane chorobą Parkinsona czy innymi czynnikami, takimi jak leki stosowane w chorobie Parkinsona. Dlatego podczas stosowania produktu leczniczego Produodopa, w każdym ze wskazań, zaleca się pacjentom i personelowi medycznemu regularną kontrolę w celu wykluczenia czerniaka. Najbardziej właściwe jest prowadzenie przez specjalistów (np. dermatologów) okresowych badań skóry.

- Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS) jest uzależnieniem prowadzącym do nadmiernego stosowania produktu, obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Przed rozpoczęciem leczenia należy ostrzec pacjenta i jego opiekunów o możliwym ryzyku DDS.
- W celu uniknięcia dyskinez wywołanych przez lewodopę może być konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego Produodopa.
- Podczas długookresowej terapii produktem leczniczym Produodopa zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu sercowo-naczyniowego oraz nerek.
- Produkt leczniczy Produodopa zawiera hydrazynę, produkt rozpadu foskarbidopy, która może być genotoksyczna i potencjalnie kancerogenna. Mediana dawki dobowej produktu leczniczego Produodopa wynosi około 2541 mg/dobę foslewodopy i 127 mg/dobę foskarbidopy. Maksymalna zalecana dawka dobowa wynosi 6000 mg foslewodopy i 300 mg foskarbidopy. Obejmuje to hydrazynę przy medianie ekspozycji do 0,2 mg/dobę i maksymalnej dawce 0,5 mg/dobę. Znaczenie kliniczne takiej ekspozycji na hydrazynę nie jest znane.
- Obniżona zdolność do obsługiwanego systemu podawania leku może prowadzić do powikłań. W przypadku takich pacjentów, choremu powinien pomagać opiekun (np. pielęgniarka lub bliski krewny).
- Nagłe lub stopniowe nasilenie bradykinezy może wskazywać na niedrożność urządzenia i wymaga sprawdzenia w celu ustalenia przyczyny.
- U pacjentów leczonych produktami zawierającym lewodopę z karbidopą notowano polineuropatię. Przed rozpoczęciem leczenia należy określić, czy u pacjenta w przeszłości występowały objawy polineuropatii oraz znane czynniki ryzyka, a następnie regularnie obserwować.
- U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Produodopa zgłaszano zdarzenia w miejscu infuzji. W celu zmniejszenia ryzyka zaleca się przestrzeganie zasad aseptyki podczas stosowania tego leku oraz częste zmienianie miejsca infuzji. W badaniach klinicznych u niewielu pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu infuzji, wystąpiły również zakażenia w miejscu infuzji. Dlatego zaleca się uważne monitorowanie ciężkich reakcji w miejscu infuzji i zakażeń w miejscu infuzji

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### *Ciąża*

Produkt leczniczy Produodopa nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba że korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.

#### *Karmienie piersią*

Podczas leczenia produktem Produodopa należy przerwać karmienie piersią.

### **Działania niepożądane**

#### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były zdarzenia w miejscu infuzji (rumień w miejscu infuzji, guzek w miejscu infuzji, zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji i reakcja w miejscu infuzji), omamy, upadek, niepokój i zawroty głowy.

#### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Poniżej zamieszczono działania niepożądane obserwowane często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i bardzo często ( $\geq 1/10$ ) w otwartym badaniu bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Produodopa u 244 pacjentów lub produktu leczniczego Duodopa żel dojelitowy w oparciu o częstość występowania w trakcie leczenia, niezależnie od przypisanej przyczynowości.



**Tabela 33. Działania niepożądane obserwowane często i bardzo często zidentyfikowane w badaniu klinicznym [ChPL Produodopa]**

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ropień w miejscu infuzji Zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji Zakażenie układu moczowego	Bardzo często
	Zakażenie w miejscu infuzji	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Często
Zaburzenia psychiczne	Niepokój Omamy**	Bardzo często
	Nietypowe sny* Pobudzenie* Stan splątania Złudzenia Depresja Zaburzenie kontroli impulsów Bezsensowność Zaburzenie psychotyczne Napady snu* Zaburzenie snu* Myśli samobójcze	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Bardzo często
	Zaburzenia funkcji poznawczych Ortostatyczne zawroty głowy Dyskinezy Dystonia Bóle głowy Hipestezja Zjawisko ON-OFF Parestezje Polineuropatia*** Senność Omdlenia Drżenie*	Często
Zaburzenia serca	Nieregularna częstość pracy serca*	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze Niedociśnienie ortostatyczne	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Rozdęcie brzucha* Bóle brzucha Zaparcia Biegunka Suchość w jamie ustnej Zaburzenie smaku* Niestrawność* Utrudnione połykanie* Wzdęcie z oddawaniem gazów* Nudności Wymioty	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Kontaktowe zapalenie skóry* Nadmierna potliwość* Świąd Wysypka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rumień w miejscu infuzji Reakcja w miejscu infuzji Guzek w miejscu infuzji Obrzęk w miejscu infuzji Ból w miejscu infuzji	Bardzo często
	Astenia Uczucie zmęczenia Zasinienie w miejscu infuzji Złuszczenie w miejscu infuzji Wynacznienie w miejscu infuzji	Często

	Krwiak w miejscu infuzji Krwotok w miejscu infuzji Stwardnienie w miejscu infuzji Stan zapalny w miejscu infuzji Podrażnienie w miejscu infuzji Naciek w miejscu infuzji Grudka w miejscu infuzji Świąd w miejscu infuzji Wysypka w miejscu infuzji Opuchlizna w miejscu infuzji Złe samopoczucie Obrzęk obwodowy Ból*	
<b>Badania diagnostyczne</b>	Obniżona zawartość witaminy B6 Zmniejszenie masy ciała	Często
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	Upadki	Bardzo często

\*Te działania niepożądane stwierdzono w przypadku produktu leczniczego Duodopa żel dojelitowy, jako działania niepożądane związane ze stosowaniem leku. Jednakże nie były to działania niepożądane produktu leczniczego Produodopa.

\*\*Omamy obejmują omamy, omamy wzrokowe, omamy słuchowe, omamy węchowe i omamy mieszane.

\*\*\*Polineuropatia obejmuje neuropatię obwodową, polineuropatię, osłabienie czucia wibracji, nerwoból, zaburzenia czucia, utratę czucia.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zakażenie w miejscu infuzji

W badaniach klinicznych obserwowano zdarzenia w miejscu infuzji, w tym reakcje w miejscu infuzji i zakażenia, często występujące w przypadku infuzji podskórnej produktu leczniczego Produodopa. Większość zdarzeń w miejscu infuzji nie była ciężka, miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępowała samoistnie lub po zastosowaniu leczenia, takiego jak antybiotyki i (lub) nacięcie i drenaż. U trzech uczestników z zakażeniami w miejscu infuzji wystąpiło powikłanie w postaci posocznicy, które skutkowało hospitalizacją. Należy monitorować wszelkie zmiany na skórze w miejscu infuzji, które mogą wskazywać na potencjalne zakażenie, takie jak zaczerwienienie połączone z ciepłem, obrzęk, ból i odbarwienie po uciśnięciu. Podczas stosowania tego leku należy przestrzegać zasad aseptyki i rozważyć częstszą niż co 3 dni zmianę miejsca infuzji, używając nowego zestawu do infuzji, jeśli pojawią się takie zmiany na skórze. Zaleca się, aby nowe miejsca infuzji były oddalone o co najmniej 2,5 cm od miejsc używanych w ciągu ostatnich 12 dni.

#### Badania laboratoryjne

Zgłaszano następujące nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych podczas leczenia lewodopą z karbidopą, które należy brać pod uwagę podczas leczenia pacjentów produktem leczniczym Produodopa: podwyższone stężenie azotu mocznikowego we krwi, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, LDH, zwiększone stężenie bilirubiny, glukozy we krwi, kreatyniny, kwasu moczowego, dodatni odczyn Coombsa oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. Notowano obecność leukocytów, bakterii oraz krwi w moczu. Lewodopa z karbidopą, a zatem również produkt leczniczy Produodopa, mogą powodować fałszywie dodatni wynik, gdy stosowany jest test paskowy do wykrywania ciał ketonowych w moczu; reakcja ta nie ulega zmianie pod wpływem gotowania próbki moczu. Zastosowanie testu na obecność glukozy w moczu z oksydazą glukozową może dać fałszywie ujemne wyniki.

#### Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Produodopa należy natychmiast przerwać infuzję. Postępowanie w przypadku ostrego przedawkowania podczas leczenia produktem leczniczym Produodopa jest ogólnie takie samo jak w przypadku ostrego przedawkowania lewodopy. Pirydoksyna nie jest jednak skuteczna w odwracaniu działania produktu leczniczego Produodopa. Należy zastosować monitorowanie EKG i dokładnie obserwować pacjenta w kierunku wystąpienia zaburzeń rytmu serca, a w razie konieczności zastosować odpowiednią terapię przeciwarrytmiczną. Pacjentów należy również monitorować pod kątem niedociśnienia tętniczego. Należy uwzględnić możliwość przyjęcia przez pacjenta innych leków oprócz produktu leczniczego Produodopa.

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Produodopa przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),

- Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Leczniczego Produodopa.

Należy przy tym podkreślić, że na stronie internetowej Wnioskodawcy (AbbVie<sup>4</sup>) 22 marca 2023 r. pojawił się komunikat dotyczący aktualnych postępów w procedurze dopuszczenia do obrotu wnioskowanej technologii medycznej przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). Na moment publikacji komunikatu FDA w ramach złożonego wniosku o dopuszczenie do obrotu zażądała dodatkowych informacji na temat urządzenia (pompy) do podawania leku, bez wymogu przeprowadzenia przez Wnioskodawcę dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa Produodopy.

### VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase<sup>5</sup>, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia.

Z danych na dzień 14.02.2024 r. całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu produktu leczniczego Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa) od czasu wprowadzenia leku na rynek to 11.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym urazy w miejscu infuzji – 1 przypadek), infekcje i infestacje (w tym zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia – 4 przypadki, ropnie w miejscu wstrzyknięcia – 2 przypadki), zaburzenia układu nerwowego (w tym bezruch – 1 przypadek, parkinsonizm – 1 przypadek, parkinsonowski zespół hiperpireksji – 1 przypadek, napad psychogeny – 1 przypadek), zaburzenia psychiczne (w tym halucynacje – 1 przypadek), zaburzenia naczyniowe (nadciśnienie – 1 przypadek), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipofagia – 1 przypadek).

### ADRReports

W europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA **nie odnaleziono informacji na temat podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących skojarzenie foslewodopy i foskarbidopy**, natomiast odnaleziono powyższe informacje dla skojarzenia lewodopy i karbidopy, które przedstawiono poniżej.

**Tabela 34. Działania niepożądane skojarzenia lewodopy i karbidopy na podstawie danych EudraVigilance**

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia układu nerwowego	5 135
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5 002
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3 142
Zaburzenia psychiatryczne	2 924
Zaburzenia żołądka i jelit	2 461
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 741
Kwestie związane z produktem	1 495
Badania diagnostyczne	1 284
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 171
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	832
Zaburzenia naczyniowe	787
Zaburzenia serca	695
Procedury medyczne i chirurgiczne	689
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	685
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	639
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	449
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	328
Zaburzenia w obrębie oka	288
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	265
Uwarunkowania społeczne	245
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	124

<sup>4</sup><https://news.abbvie.com/2023-03-22-AbbVie-Provides-Regulatory-Update-on-ABBV-951-Foscarbidopa-Foslewodopa-New-Drug-Application> [dostęp: 15.02.2024 r.]

<sup>5</sup><http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 15.02.2024 r.]

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia układu immunologicznego	103
Zaburzenia ucha i błędnika	102
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	88
Zaburzenia endokrynologiczne	34
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	27
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	18

Z danych na dzień 11.02.2024<sup>6</sup> r. wśród chorych stosujących skojarzenie lewodopy i karbidopy (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami układu nerwowego – 5 135; zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 5 002 oraz urazami, zatruciami i powikłaniami po zabiegach – 3 142.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej dla leku Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa; FLD+FCD) stosowanego w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów, spełniających kryteria włączenia do przedłożonego programu lekowego, było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi głównym celem terapeutycznym w zaawansowanej postaci PD jest przede wszystkim złagodzenie zaburzeń motorycznych wynikających zarówno z postępu choroby, jak i z długoletniego stosowania leków poprzez wydłużenie okresu *on* bez nasilenia dyskinez oraz objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychotycznych).

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca ostatecznie odnalazł:

- Badania pierwotne dla FLD+FCD:
  - M15-736 – badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FLD+FCD vs najlepsza opieka medyczna (BMT, ang. best medical therapy) stanowiąca leczenie doustne LD+CD u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (4 publikacje: Soileau 2022, abstrakt konferencyjny Kern 2023, raport z badania klinicznego – Clinical Study Report M15-736, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT04380142);
  - M15-741 – badanie jednoramienne, otwarte, fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania FLD+FCD u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (6 publikacji: Aldred 2023, abstrakt konferencyjny Aldred 2022, abstrakt konferencyjny Chaudhuri 2022, abstrakt konferencyjny Isaacson 2022, raport z badania klinicznego – Clinical Study Report M15-741, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT03781167);
  - M15-739 – badanie jednoramienne, fazy Ib, oceniające bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę 4 tygodniowej ciągłej infuzji preparatu FLD+FCD u dorosłych osób z chorobą Parkinsona (3 publikacje: Robieson 2020, abstrakt konferencyjny Stodtmann 2020, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT03374917).
- Badania pierwotne dla komparatora LCIG – porównanie pośrednie:
  - publikacja Olanow 2014 – RCT, podwójnie zaślepienie, fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem LCIG względem BMT polegającej na stosowaniu doustnej LD+CD o natychmiastowym uwalnianiu (dodatkowo wykorzystano dane z rejestru Clinical Trials dla NCT00357994 i NCT00660387);
  - DYSCOVER – RCT, badanie otwarte, fazy IIIb, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem LCID względem optymalnej terapii doustnej LD+CD (2 publikacje: Freire-Alvarez 2021, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT02799381);
  - INSIGHTS – RCT, badanie otwarte, fazy IIIb, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LCIG w porównaniu do optymalnej terapii doustnej LD+CD w populacji

<sup>6</sup> Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for CARBIDOPA, LEVODOPA (up to 11/02/2024) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 15.02.2024 r.]

pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (2 publikacje: Chung 2022, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT02549092).

- Badania pierwotne dla komparatora APO – porównanie pośrednie:
  - TOLEDO – RCT, podwójnie zaślepienie, fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem APO względem PLC (2 publikacje: Katzenschlager 2018 oraz dane z rejestru Clinical Trials dla NCT02006121).
- Badania pierwotne dla komparatora DBS – porównanie pośrednie:
  - publikacja Weaver 2009 – RCT, badanie otwarte, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem DBS względem optymalnej terapii doustnej (dodatkowo wykorzystano publikację: Rothlind 2015 oraz dane z rejestru Clinical Trials dla NCT00056563);
  - publikacja Deuschl 2006 – RCT, badanie otwarte, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem DBS względem BMT (dodatkowo wykorzystano dane z rejestru Clinical Trials dla NCT00196911);
  - PD SURG – RCT, badanie otwarte, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem DBS + BMT względem BMT (1 publikacja: Williams 2010).

Ponadto w związku z uwagami zawartymi w piśmie ws. wymagań minimalnych z dnia 18.01.2024 r., znak OT.423.1.49.2023.12.MR Wnioskodawca włączył do analizy publikację Shprecher 2019 będącą uzupełnieniem danych dot. bezpieczeństwa z badania M15-739.

Ponadto w ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki dot. bezpieczeństwa z publikacji Rosebraugh 2021 wyłączonej w AKL Wnioskodawcy z przeglądu z uwagi na typ publikacji.

Wszystkie odnalezione badania porównywały się bezpośrednio z najlepszą opieką medyczną (BMT), która stanowiła wspólną grupę referencyjną do porównania pośredniego.

W przypadku wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono wybrane wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego dla poszczególnych komparatorów, tj. FLD+FC vs LCIG, FLD+FC vs APO. W przypadku FLD+FCD vs DBS, konieczne było przeprowadzenie zestawienia jakościowego, cechującego się ograniczoną wiarygodnością z uwagi na heterogeniczność badań. Dodatkowo przedstawiono wyniki z badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji.

### **Wyniki analizy skuteczności**

#### Porównanie pośrednie (FLD+FCD vs LCIG)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLD+FCD a LCIG w odniesieniu do średniej zmiany czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez [TD=-0,91 (95% CI: -2,80; 0,98)], czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez [TD=-0,70 (95% CI: -3,06; 1,66)], oraz czasu spędzonego w stanie *off* [TD=0,39 (95% CI: -1,28; 2,06)].

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie lepszą poprawę jakości snu wśród pacjentów przyjmujących FLD+FCD w porównaniu do LCIG [TD=-7,56 (95% CI: -12,77; -2,35)].

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w przypadku zmiany jakości życia pacjentów w przypadku zmiany jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L [TD=-0,02 (95% CI: -0,11; 0,07)] i kwestionariusza PDQ-39 [TD=2,9 (95% CI: -4,01; 9,81)].

#### Porównanie pośrednie (FLD+FCD vs APO)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLD+FCD a APO w odniesieniu do średniej zmiany czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez [TD=-0,22 (95% CI: -2,04; 1,60)], czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez [TD=-0,19 (95% CI: -1,68; 1,30)], oraz czasu spędzonego w stanie *off* [TD=0,10 (95% CI: -1,68; 1,88)].

W wyniku porównania pośredniego nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy FLD+FCD a APO w przypadku zmiany objawów ruchowych mierzonych za pomocą skali MDS-UPDRS III [TD=2,48 (95% CI: -3,53; 9,21)].

#### Porównanie wyników (FLD+FCD vs DBS)

Zestawienie wyników FLD+FCD z DBS wskazuje na podobną skuteczność obu interwencji. Zarówno wśród pacjentów przyjmujących FLD+FCD jak i poddanych terapii DBS obserwuje się istotne wydłużenie czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez w porównaniu do BMT, odpowiednio:



TD=1,75 (95% CI: 0,46; 3,05) i TD=4,5 (95% CI: 3,7; 5,4) oraz skrócenie czasu spędzonego w stanie *off* w porównaniu do BMT, odpowiednio: TD=-1,79 (95% CI: -3,03; -0,54) i TD=-2,5 (95%CI: -1,7; -3,2).

Średnia zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39 wydaje się być lepsza w grupie pacjentów przyjmujących FLD+FCD. Zestawienie danych z badań randomizowanych wskazuje, iż wśród pacjentów przyjmujących FLD+FCD jakość życia poprawia się istotnie w porównaniu do BMT [TD=-4,1 (95%CI: -8,14; -0,05)], natomiast w przypadku pacjentów z DBS nie zaobserwowano istotnej różnicy [TD=0,70 (95%CI: -16,74; 18,15) i TD=-1,22 (95%CI: -10,02; 7,58) w dłuższym okresie obserwacji].

## Wyniki analizy bezpieczeństwa

### Porównanie pośrednie (FLD+FCD vs LCIG)

Wyniki porównania pośredniego nie wskazują na istotne różnice w ryzyku wystąpienia poszczególnych kategorii AE i SAE, zgonu i pojedynczych spójnych pod względem definicji szczegółowych AE pomiędzy analizowanymi interwencjami (dyskinezy, omamy, upadki, zaparcia). W przypadku terapii FLD+FCD najczęściej obserwowanym działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień, ból oraz zapalenie tkanki łącznej. W przypadku stosowania LCIG najczęściej obserwowano powikłania związane z urządzeniem oraz ból związany z zabiegiem.

### Porównanie pośrednie (FLD+FCD vs APO)

W wyniku porównania pośredniego FLD+FCD z APO nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami w częstości wystąpienia poszczególnych kategorii AE i SAE, zgonu, pojedynczych spójnych pod względem definicji szczegółowych AE pomiędzy analizowanymi interwencjami (dyskinezy), zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (reakcja w miejscu wstrzyknięcia), związanych z podaniem (w tym rumień i guzek w miejscu infuzji). Profil bezpieczeństwa obu interwencji jest podobny.

### Porównanie wyników (FLD+FCD vs DBS)

Analiza bezpieczeństwa obu interwencji wskazuje, iż zarówno wśród pacjentów przyjmujących terapię FLD+FCD jak i w przypadku pacjentów z DBS obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia AE prowadzących do przerwania terapii oraz AE związanych z leczeniem w porównaniu do BMT. Ponadto, wśród pacjentów przyjmujących FLD+FCD obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia AE ogółem w porównaniu do BMT, natomiast w przypadku pacjentów z DBS obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia SAE oraz upadków i zaparc.

W przypadku terapii FLD+FCD najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień, ból oraz zapalenie tkanki łącznej. W przypadku DBS najczęściej obserwowano ból związany z zabiegiem oraz zakażenie rany pooperacyjnej.

### Wyniki badań jednoramiennych

Stosowanie FLD+FCD u pacjentów z zaawansowaną PD w badaniach M15-741 i M15-739 wiązało się z istotnym wydłużeniem czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez, czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez oraz istotnym skróceniem czasu spędzonego w stanie *off*.

Dodatkowo, w badaniu M15-739 zaobserwowano, iż stosowanie FLD+FCD wiąże się z prawie 3-krotnie wyższym prawdopodobieństwem (szansą) pozostania w stanie *on* bez dyskinez względem wyniku wyjściowego: OR = 2,75 [59% CI: 1,08; 6,99; p<0,05] oraz 60% niższym prawdopodobieństwem pozostania w stanie *off* względem wyniku wyjściowego: OR = 0,41 [59% CI: 0,24; 0,70; p<0,01].

Wyniki badania M15-741 wskazują na istotną poprawę w zakresie ruchowych aspektów codziennego funkcjonowania (MDS-UPDRS II) po zastosowaniu terapii FLD/FCD względem wartości wyjściowych. Dodatkowo, zaobserwowano istotną poprawę względem wartości wyjściowych w zakresie powikłań ruchowych (MDS-UPDRS IV).

Wyniki badania M15-741 wskazują, iż zastosowanie FLD+FCD u pacjentów z zaawansowaną PD wiąże się z istotną poprawą względem wartości wyjściowych jakości snu mierzonej za pomocą kwestionariusza PDSS-2 oraz jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza PDQ-39 i EQ-5D-5L (oraz EQ-5D-5L VAS).

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogólnie związanych ze stosowaniem FLD+FCD obserwowano u obu badaniach M15-741 i M15-739 na podobnym poziomie 91-94%. Poważne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii występowały rzadziej w badaniu M15-739 niż w badaniu M15-741, odpowiednio 5% vs 26% w przypadku SAE oraz 10% i 26% w przypadku pacjentów zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. W badaniu M15-741 zaobserwowano również 3 zgony, przy czym zgodnie z opinią badacza, nie były one związane z przyjmowaną terapią.



W przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, zdarzenia w miejscu infuzji występowały u 24% chorych w badaniu M15-739 i 82% pacjentów w badaniu M15-741. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z podaniem leku w badaniu M15-741 były: rumień w miejscu infuzji (52%), guzek w miejscu infuzji (29%) i zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji (23%). Dodatkowo u pacjentów w badaniu M15-741 najczęściej obserwowano: halucynacje lub psychozy (25%), upadki i związane z nimi urazy (30%), niepokój (12%).

W badaniu jednoramiennym Rosebraugh 2021 u jedenastu pacjentów (11/15, 73,3%) wystąpiło łącznie 26 zdarzeń niepożądanych. U pięciu pacjentów (33,3%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, które uznano za mające możliwy związek przyczynowy z badanym leczeniem; sześć z tych zdarzeń wystąpiło w ciągu pierwszych 24 godzin od podania i obejmowało ból w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, zawroty głowy, dyskinezy, parestezje i nastrój euforyczny. Wszystkie zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, z wyjątkiem jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego w postaci lęku zgłoszonego przez jednego pacjenta co doprowadziło do przerwania podawania leku i przedwczesnego przerwania badania.

Zgodnie z informacją zamieszczoną w ChPL Produodopa, produkt leczniczy Produodopa podawany podskórnie i produkt leczniczy Duodopa podawany dojelitowo mają porównywalne wartości  $C_{max}$ , AUC i stopień fluktuacji, co przemawia za porównywalnym profilem skuteczności. Uzyskując takie samo stężenie lewodopy jak przy stosowaniu produktu Duodopa, produkt leczniczy Produodopa zmniejsza fluktuacje ruchowe i wydłuża czas trwania fazy ON u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona reagujących na lewodopę. Fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy lub dyskinezy ulegają redukcji, ponieważ stężenie lewodopy w osoczu jest utrzymywane na stałym poziomie w ramach indywidualnego okna terapeutycznego. Efekt terapeutyczny na objawy ruchowe (stan ON) jest osiągany podczas pierwszego dnia leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były zdarzenia w miejscu infuzji (rumień w miejscu infuzji, guzek w miejscu infuzji, zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji i reakcja w miejscu infuzji), omamy, upadek, niepokój i zawroty głowy.

Do głównych ograniczeń AKL Wnioskodawcy należy brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatorów. Z uwagi na powyższe na podstawie włączonych RCT dla interwencji i komparatora Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną BMT wyłącznie dla pojedynczych punktów końcowych, które charakteryzowało się ograniczoną wiarygodnością z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie metodyki jak i populacji. Dodatkowo badania włączone do niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana z uwagi na brak w charakterystyce włączanych do badań pacjentów odniesienia się do wybranych kryteriów kwalifikacji w uzgodnionym programie lekowym. Niemniej analitycy Agencji przychylają się do stanowiska Wnioskodawcy, że przeprowadzone porównanie pośrednie oparto o najlepsze dostępne dowody naukowe.

W ramach ograniczeń syntezy wyników w przypadku części wyników w badaniu M15-736 ze względu na przyjętą strukturę hierarchicznego testowania drugorzędowych punktów końcowych, nie można stwierdzić istotności statystycznej dla porównania FLD+FCD vs BMT. Z uwagi na to, że choroba Parkinsona ma charakter postępujący i przewlekły, 12-tygodniowy czas trwania niektórych badań może być zbyt krótki, aby móc obserwować postęp choroby Parkinsona, w tym efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowanego leczenia. Dodatkowo niezastosowanie zaślepienia w poszczególnych badaniach zwiększające ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oraz niejednakowa stratyfikacja randomizacji nieuwzględniająca w badaniach kryterium stopnia nasilenia choroby mogła wpłynąć także na wyjściową charakterystykę pacjentów pomiędzy badaniami, w tym różnice w parametrach wyjściowych dotyczących czasu spędzonego w stanie *off/on* (bez dyskinez i z uciążliwymi dyskinezami).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności produktu leczniczego Produodopa (foslewodopa + foskarbidopa; FLD+FCD) roztworu do infuzji, w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów.

##### Technika analityczna

Dla porównania FLD+FCD z LCIG i APO analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis), natomiast analizę dla porównania FLD+FCD z DBS przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów (CCA, ang. Cost-Consequences Analysis).

##### Porównywane interwencje

W ramach CMA, interwencję – FLD+FCD w ciągłym wlewie podskórnym porównano ze stosowaniem LCIG w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG oraz APO w postaci infuzji podskórnej. Ponadto w ramach CCA, interwencję – FLD+FCD w ciągłym wlewie podskórnym porównano z DBS.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Porównywane interwencje są lub będą finansowane w ramach programu lekowego (FLD+FCD, LCIG, APO) lub świadczenia JGP (DBS). Współpłacenie dotyczyć będzie doustnych leków przeciwparkinsonowskich. Ze względu na relatywnie niewielki poziom współpłacenia wyniki z perspektywy wspólnej przedstawiono wyłącznie w aneksie A, w rozdziale A.2 AE Wnioskodawcy.

##### Horyzont czasowy

Ze względu na brak różnic w zakresie efektów zdrowotnych dla porównania FLD+FCD z LCIG i APO przyjęto roczny horyzont czasowy, który zdaniem Wnioskodawcy jest wystarczający, aby przedstawić różnicę w zakresie kosztów leczenia porównywanymi schematami.

W przypadku porównania terapii z zastosowaniem FLD+FCD i DBS przyjęto 5-letni horyzont czasowy, ze względu na cykl życia urządzenia do stymulacji mózgu. Zgodnie z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej średni czas od momentu implantacji urządzenia do momentu wymiany baterii wynosi od 3 do 6 lat w zależności od typu stymulatora (krótszy okres dla stymulatorów starszej generacji, dłuższy w przypadku nowszych urządzeń).

##### Model

W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawcy obliczenia przeprowadzono w sposób uproszczony poprzez:

- oszacowanie kosztów rocznej ciągłej terapii w przypadku porównania z LCIG i APO;
- oszacowanie kosztów ciągłej 5-letniej terapii dla porównania z DBS.

Ze względu na zastosowane techniki analityczne (CMA i CCA) Wnioskodawca odstąpił od modelowania efektywności interwencji. W ramach analizy nie uwzględnił również stanów zdrowia, przerywania leczenia i przepływu pacjentów między interwencjami. Biorąc pod uwagę założony brak różnic w efektywności terapii FLD+FCD, LCIG i APO przerywanie leczenia należałoby przyjąć na jednakowym poziomie dla tych leków (co zdaniem Wnioskodawcy nie wpływałoby na wnioskowanie z analizy) lub wyróżnić jedynie przerywanie leczenia z przyczyn innych niż brak efektu terapeutycznego, co nie jest możliwe w oparciu o dostępne dane

kliniczne. W przypadku porównania FLD+FCD z DBS brak uwzględnienia przerywania leczenia jest podejściem konserwatywnym (ze względu na jednorazowy charakter interwencji stosowanej w ramieniu komparatora).

W analizie uwzględniono koszty leków, procedur medycznych związanych z ze stosowaniem porównywanych interwencji, a także koszty monitorowania leczenia. Wartości kosztów określono na podstawie założeń dotyczących dawkowania, cen jednostkowych leków oraz zapisów związanych z zasadami monitorowania lub prowadzenia poszczególnych terapii. Wartość QALY obliczono na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej. Wartość ta, wyznaczona na podstawie użyteczności stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej, nie jest zróżnicowana pomiędzy interwencjami i została wyznaczona przez Wnioskodawcę jedynie w celu spełnienia formalnego wymagania dotyczącego wyznaczenia wartości CUR dla poszczególnych interwencji. Należy podkreślić, że o ile przyjęta wartość użyteczności będzie miała wpływ na finalną wartość CUR, to nie będzie ona różnicować wartości otrzymanej ceny progowej oraz wpływać na wnioski płynące z analizy. W konsekwencji Wnioskodawca odstąpił od przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego modelu przebiegu choroby.

Model CMA oraz CCA został opracowany przez Wnioskodawcę w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel. Wyznaczono również progowe ceny zbytu netto dla ocenianego produktu leczniczego.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Charakterystyka pacjentów

Populację docelową dla produktu leczniczego FLD+FCD stanowią dorośli pacjenci z zaawansowaną PD, u których dotychczasowe leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów. Populacja docelowa jest zgodna z kryteriami włączenia do programu lekowego B.90. oraz węższa niż określona w ChPL.

### Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonej przez Wnioskodawcę analizy klinicznej dla interwencji i komparatorów zbierano dane dla tych samych lub zbliżonych punktów końcowych. W przypadku porównania FLD+FCD z LCIG i APO stwierdzono brak różnic w efektywności między interwencjami, co przekłada się na wybór CMA jako techniki analitycznej w ramach analizy ekonomicznej i brak uwzględnienia danych o efektywności dla porównania tych interwencji.

Na potrzeby oszacowania współczynników CUR, określono wyniki w zakresie QALY przy założeniu średniej wartości użyteczności dla pacjentów w populacji docelowej. Oszacowana wartość QALY na jednego pacjenta w rocznym horyzoncie czasowym wyniosła 0,80 dla FLD+FCD, LCIG i APO.

W przypadku porównania FLD+FCD z DBS w analizie klinicznej Wnioskodawcy odstąpiono od kumulacji wyników poszczególnych badań i nie przeprowadzono porównania pośredniego. Zgodnie z AKL Wnioskodawcy, na podstawie odnalezionych badań można wnioskować, że oceniana interwencja i komparatory stanowią skuteczne i bezpieczne terapie w leczeniu chorych z zaawansowaną PD.

Analizę ekonomiczną dla porównania z DBS przeprowadzono w formie CCA. W związku z powyższym zestawiono wyniki zdrowotne dla porównywanych interwencji, uwzględniając przy tym:

- zmianę czasu spędzonego w stanie on bez problematycznych dyskinez;
- zmianę czasu spędzonego w stanie off;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 35. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych FLD+FCD vs DBS – komplikacje późnego okresu choroby i jakość życia**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Zestawienie wyników (TD [95% CI])	
		FLD+FCD vs BMT	DBS vs BMT
<b>Komplikacje późnego okresu choroby</b>			
Zmiana czasu spędzonego w stanie on bez problematycznych dyskinez	12-26	1,75 [0,46; 3,05]	4,5 [3,7; 5,4]
Zmiana czasu spędzonego w stanie off	12-26	-1,79 [-3,03; -0,54]	-2,5 [-1,7; -3,2]
<b>Jakość życia</b>			
Średnia zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39	12-26	-4,1 [-8,14; -0,05]	0,70 [-16,74; 18,15]
	12-52		-1,22 [-10,02; 7,58]

**Tabela 36. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych FLD+FCD vs DBS – profil bezpieczeństwa**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Zestawienie wyników (RR [95% CI])	
		FLD+FCD vs BMT	DBS vs BMT
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>			
TEAE ogółem	12-26	1,36 [1,10; 1,67]	0,99 [0,53; 1,88]
TEAE prowadzące do przerwania terapii	12-26	14,49 [1,97; 106,30]	18,81 [1,10; 322,50]
TEAE związane z leczeniem	12-52	3,14 [1,96; 5,02]	73,00 [4,51; 1180,50]
SAE	12-26	1,36 [0,40; 4,61]	3,53 [2,18; 5,72]
	12-52		2,91 [2,13; 3,97]
Zgon	12-26	0,30 [0,01; 7,29]	2,81 [0,30; 26,39]
	12-52		2,41 [0,47; 12,31]
<b>Szczegółowe zdarzenia niepożądane</b>			
Dyskinezy	12	1,81 [0,57; 5,74]	0,91 [0,39; 2,11]
Upadki	12	0,45 [0,18; 1,14]	2,95 [1,19; 7,30]
Zaparcia	12-26	8,16 [0,45; 148,78]	2,83 [1,36; 5,87]

Wyniki analizy klinicznej nie świadczą o przewadze którejkolwiek z porównywanych interwencji. W konsekwencji wyniki w zakresie QALY oszacowano przy założeniu średniej wartości użyteczności dla pacjentów w populacji docelowej. Oszacowana wartość QALY na jednego pacjenta dla FLD+FCD i DBS w 5-letnim horyzoncie czasowym wyniosła 3,75.

**Dawkowanie leków**

W poniższej tabeli przedstawiono wartości dotyczące dobowego zużycia ocenianej interwencji oraz poszczególnych komparatorów przyjęte przez Wnioskodawcę w ramach niniejszej analizy.

**Tabela 37. Wartości dotyczące dobowego zużycia leków przyjęte w ramach analizy Wnioskodawcy**

FLD+FCD	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

LCIG	
Scenariusz analizy	Odsetek zużytych kaset leku
Analiza podstawowa	1 kaseta – 88%, 2 kasety – 12%
Analiza wrażliwości (scenariusz Dawka_LCIG_1)	1 kaseta – 100%
Analiza wrażliwości (scenariusz Dawka_LCIG_2)	1 kaseta – 92,7%, 2 kasety – 6,3%
APO	
Scenariusz analizy	Dawkowanie APO [mg/dzień]
Analiza podstawowa	91,4
Analiza wrażliwości (scenariusz Dawka_APO_1)	75
Analiza wrażliwości (scenariusz Dawka_APO_2)	100

Ponadto Wnioskodawca oszacował liczbę DDD dla doustnych leków przeciwparkinsonowskich przypadającą na jednego pacjenta na rok. Następnie wyznaczył średnie liczby DDD z trzech ostatnich lat, które wykorzystano do dalszych obliczeń. W przypadku terapii FLD+FCD założono, że zużycie doustnych leków przeciwparkinsonowskich będzie na takim samym poziomie, jak w przypadku LCIG. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 38. Liczba DDD dla doustnych leków przeciwparkinsonowskich przypadająca na jednego pacjenta na rok w zależności od leczenia podstawowego**

Terapia	2019	2020	2021	2019-2021
APO	1132	919	723	925
DBS	971	1044	954	990
LCIG	389	441	486	439

### Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej Wnioskodawca uwzględnił koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów, związane z terapią choroby Parkinsona. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków:
  - FLD+FCD,
  - APO,
  - LCIG,
  - doustnych leków przeciwparkinsonowskich,
- koszty związane z rozpoczęciem terapii w PL:
  - koszt dostosowania dawki FLD+FCD,
  - koszt dostosowania dawki APO,
  - koszt wytworzenia przezskórnej endoskopowej gastrostomii (PEG) i dostosowania dawki LCIG,
- koszty związane z DBS:
  - koszt wszczepienia stymulatora,
  - koszt programowania stymulatora,
- koszt monitorowania leczenia.

Podsumowanie kosztów uwzględnionych w analizie Wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 39. Podsumowanie danych kosztowych przyjętych w ramach analizy podstawowej Wnioskodawcy**

Kategoria kosztowa	FLD+FCD	APO	LCIG	DBS	Rodzaj kosztu
Koszt kwalifikacji [PLN]	0,00	0,00	0,00	0,00	Jednorazowy
		127,88	313,48	-	Dzienny
Koszty początkowe terapii w PL [PLN]	440,16	3 301,17	11 677,42	-	Jednorazowy
	NFZ	3 332,36			
	NFZ + pacjent				
Koszt wszczepienia i zaprogramowania generatora [PLN]	-	-	-	86 217,35	Jednorazowy
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	1 446,57	1 446,57	1 446,57	657,91	Roczny
	1. rok				
	Kolejne lata	416,44	416,44	416,44	657,91
Koszt doustnych leków przeciwparkinsonowskich [PLN]	1 087,59	2 293,31	1 087,59	2 454,48	Roczny
	NFZ				
	NFZ + pacjent	1 277,96	2 694,74	1 277,96	2 884,13

**Użyteczności stanów zdrowia**

Ze względu na zastosowane techniki analityczne (brak modelowania) przyjęto jednakową wartość użyteczności niezależnie od stosowanej interwencji, co oznacza, że choć przyjęta wartość ma wpływ na współczynnik CUR, nie wpływa ona na relację między współczynnikami (nie wpływa na wnioskowanie z analizy) oraz na ceny progowe. W konsekwencji Wnioskodawca odstąpił od przeglądu systematycznego użyteczności.

W celu określenia użyteczności stanu zdrowia pacjentów z chorobą Parkinsona Wnioskodawca wykorzystał badania odnalezione w ramach analizy klinicznej. Uwzględniono wyniki w zakresie kwestionariusza EQ-5D. Dan odnaleziono w badaniu M15-736 (publikacja Soileau 2022), w którym oceniano skuteczność FLD+FCD vs BMT w leczeniu pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (badanie RCT). Szczegółowe dane z badania zostały przedstawione w ramach analizy klinicznej. W badaniu raportowano wartość początkową użyteczności oraz zmianę jej zmianę w ramieniu FLD+FCD i BMT. Na potrzeby niniejszej analizy Wnioskodawca określił wartość końcową użyteczności w ramieniu FLD+FCD (wartość po 12 tygodniach jako suma wartości początkowej i zmiany w analizowanym okresie obserwacji). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki uzyskane w zakresie użyteczności stanów zdrowia.

**Tabela 40. Użyteczności stanów zdrowia – wartości zidentyfikowane w badaniach klinicznych**

Badanie	Liczba pacjentów	Wyjściowa wartość EQ-5D-5L	Zmiana w skali EQ-5D-5L (SE)	Wartość końcowa EQ-5D-5L
Soileau 2022	74	0,752 (0,14) <sup>a</sup>	0,051 (0,022) <sup>a</sup>	0,803 <sup>b</sup>

a) wartość w skali EQ-5D-5L dla interwencji tj. FLD+FCD;  
 b) suma wartości początkowej użyteczności i zmiany w okresie obserwacji.

W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy wykorzystano wartości użyteczności z badania Soileau 2022 równą 0,803.

Na podstawie przyjętej wartości użyteczności, Wnioskodawca oszacował, że w rocznym horyzoncie czasowym wartość QALY dla pacjentów z populacji docelowej wyniesie 0,803, natomiast w 5-letnim horyzoncie wartość ta wyniesie 4,02 QALY w przypadku nieuwzględnienia dyskontowania oraz 3,75 QALY z uwzględnieniem dyskontowania na poziomie 3,5% rocznie. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41. Oszacowane wartości QALY**

Rok	QALY niezdyskontowane	QALY zdyskontowane
1	0,803	0,803
2	0,803	0,776
3	0,803	0,750
4	0,803	0,724
5	0,803	0,700
<b>Łącznie – roczny horyzont czasowy</b>	<b>0,803</b>	<b>0,803</b>
<b>Łącznie – 5-letni horyzont czasowy</b>	<b>4,015</b>	<b>3,752</b>

**Dyskontowanie**

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej dla porównania FLD+FCD z LCIG oraz APO nie przekracza 1 roku, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów. Horyzont czasowy analizy ekonomicznej dla porównania FLD+FCD z DBS przekracza 1 rok, w związku z czym Wnioskodawca uwzględnił dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy (CMA) dla FLD+FCD vs LCIG, FLD+FCD vs APO – p. NFZ



Zgodnie z oszacowaniami CMA Wnioskodawcy stosowanie FLD+FCD w miejsce komparatorów w rocznym horyzoncie czasowym jest [redacted] w przypadku porównania z LCIG [redacted] oraz w przypadku porównania z APO [redacted]

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy (CCA) dla FLD+FCD vs DBS – p. NFZ

<b>QALY</b>	<b>3,75</b>	<b>3,75</b>

Zgodnie z oszacowaniami CCA Wnioskodawcy średnie 5-letnie koszty leczenia jednego pacjenta wynoszą [redacted] dla FLD+FCD oraz [redacted] dla DBS [redacted]

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższość FLD+FCD względem porównywanych komparatorów w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

## 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze uwzględnione przez Wnioskodawcę w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości. Szczegółowe uzasadnienie zakresu zmienności przedstawiono w poszczególnych częściach AE Wnioskodawcy.

**Tabela 44. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości Wnioskodawcy**

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
Disc	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
H1	Horyzont czasowy CCA – porównanie FLD+FCD vs DBS (5 lat)	3 lata
H2		6 lat
Dawka_FLD+FCD_1	[redacted]	[redacted]
Dawka_FLD+FCD_2		[redacted]
Dawka_LCIG_1	Udział zużywanych kaset LCIG (1 kasetka – 88%, 2 kasety – 12%)	1 kasetka – 100%
Dawka_LCIG_2		1 kasetka – 92,7%, 2 kasety – 6,3%
Dawka_APO_1	Dawkowanie APO (91,4 mg)	75 mg
Dawka_APO_2		100 mg
DBS_kwal_program	Koszt kwalifikacji do wszczepienia stymulatora do DBS (0 zł), koszt programowania stymulatora (0 zł)	Koszt kwalifikacji: grupa JGP A35D - 6 070,76 zł Koszt programowania: grupa JGP A35C – 4 496,22 zł
DBS_liczba_min	Liczba wykonań procedury DBS (1,22) - koszt procedury DBS (86 217,35 zł)	Liczba wykonań procedury DBS (1) – koszt procedury DBS (70 791,88 zł)
DBS_liczba_max		Liczba wykonań procedury DBS (2) – koszt procedury DBS (141 583,77 zł)
DBS_monit	Koszt monitorowania skuteczności DBS (4 wizyty w ciągu roku tj. 655,22 zł)	12 wizyt w ciągu roku, tj. 1 965,67 zł
DBS_bateria	Koszty wymiany baterii w DBS (nieuwzględnione)	Uwzględnione

Wyniki CMA



Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy (CMA) [redacted] dla FLD+FCD vs LCIG, FLD+FCD vs APO – p. NFZ

[redacted]	[redacted]			[redacted]		[redacted]		[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Wyniki CCA



Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy (CCA) dla FLD+FCD vs DBS – p. NFZ

Wariant	Wariant 1				Wariant 2			Wariant 3
	Wariant 1.1	Wariant 1.2	Wariant 1.3	Wariant 1.4	Wariant 2.1	Wariant 2.2	Wariant 2.3	
Wariant 1	...	...	...	...	...	...	...	...
Wariant 2	...	...	...	...	...	...	...	...
Wariant 3	...	...	...	...	...	...	...	...
Wariant 4	...	...	...	...	...	...	...	...
Wariant 5	...	...	...	...	...	...	...	...
Wariant 6	...	...	...	...	...	...	...	...
Wariant 7	...	...	...	...	...	...	...	...
Wariant 8	...	...	...	...	...	...	...	...
Wariant 9	...	...	...	...	...	...	...	...
Wariant 10	...	...	...	...	...	...	...	...
Wariant 11	...	...	...	...	...	...	...	...
Wariant 12	...	...	...	...	...	...	...	...

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Uwzględniono pacjentów zgodnie z zapisami UPL. Należy mieć na uwadze ograniczenia danych klinicznych przedstawione w rozdz. 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Dla porównania FLD+FCD vs LCIG oraz FLD+FCD vs APO przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Ponadto dla porównania FLD+FCD vs DBS przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów (CCA). Właściwy komentarz przedstawiono w rozdz., 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wyniki oparto o przeprowadzone w ramach AKL Wnioskodawcy porównanie pośrednie wykonane metodą Buchera.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto roczny horyzont czasowy dla porównania FLD+FCD vs LCIG i FLD+FCD vs APO oraz 5-letni dla porównania FLD+FCD vs DBS.
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	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Nie przeprowadzono przeglądu wartości użyteczności. Przyjęte wartości nie mają wpływu na wyniki analizy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyłącznie jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

#### Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- „Obliczenia przeprowadzono przy założeniu pełnej rocznej lub 5-letniej terapii interwencją i komparatorami. Nie uwzględniono przerywania terapii i zmiany leczenia. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę wnioski z analizy klinicznej, w szczególności brak różnic w efektywności oraz w zakresie utraty z badania wynikającej ze zdarzeń niepożądanych między FLD+FCD i LCIG oraz APO, brak jest podstaw do różnicowania częstości przerywania leczenia. Uwzględnienie jednakowych odsetków przerywania leczenia nie zmieniłoby wniosków z analizy (w zakresie cen progowych).”
- „Założono stałe dawkowanie leków w czasie. W rzeczywistości dawkowanie może być dostosowywane i modyfikowane. Przyjęte wartości średnie częściowo odzwierciedlają takie modyfikacje. W przypadku FLD+FCD średnia dawka wyznaczona została w oparciu o 12 tygodniowy okres obserwacji i przyjęta jako stała w dłuższym okresie, natomiast w przypadku LCIG i APO średnie dawki wyznaczono w oparciu o dane z programu lekowego, a więc dane dla pacjentów zarówno rozpoczynających leczenie, jak i będących na późniejszym etapie terapii. W konsekwencji przyjęte założenia mogą odzwierciedlać inne etapy leczenia pacjentów. Założenia dot. dawkowania testowano w ramach analizy wrażliwości.”

- „Nie odnaleziono szczegółów dotyczących praktyki w zakresie stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowskich wraz z porównywanymi interwencjami. W szczególności nie było możliwe precyzyjne zróżnicowanie stosowanych leków oraz ich dawek w zależności od podstawowej interwencji. W konsekwencji w analizie operowano uśrednionym danymi o dawce i koszcie tych leków.”
- „Założenia w zakresie kosztów początkowych terapii mogą odbiegać od rzeczywistej praktyki. Przyjęto podejście zgodne z zastosowanym we wcześniej ocenianych przez AOTMiT analizach dla LCIG i APO. Brak jest możliwości weryfikacji rzeczywistego zużycia zasobów w ramach świadczeń rozliczanych przy rozpoczęciu terapii APO i LCIG.”
- „Brak jest możliwości precyzyjnego określenia sposobu rozliczania świadczeń podczas monitorowania pacjentów po DBS. W konsekwencji przyjęto w tym zakresie założenia dot. rodzaju wizyt ambulatoryjnych i ich częstości.”
- „W analizie nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych i ich wpływu na koszty i jakość życia.”

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

#### Wybór techniki analitycznej

Analizę ekonomiczną poprzedzono analizą kliniczną, w ramach której odnaleziono badanie RCT M15-736 dla porównania FLD+FCD vs BMT. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących FLD+FCD z poszczególnymi komparatorami tj. LCIG, APO i DBS.

W przypadku porównania FLD+FCD z LCIG i APO w AKL Wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie, w wyniku którego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w wynikach dotyczących efektów zdrowotnych dla powyższych interwencji (z wyjątkiem oceny jakości snu pacjentów). W związku z czym analizę ekonomiczną dla porównania FLD+FCD vs LCIG oraz FLD+FCD vs APO przeprowadzono w formie CMA. Zdaniem Analityków Agencji zastosowane podejście jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, przy czym należy mieć na uwadze możliwe ograniczenia związane z przeprowadzonym przez Wnioskodawcę porównaniem pośrednim.

Dla porównania FLD+FCD z DBS w ramach AKL Wnioskodawcy nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego i pośredniego. W konsekwencji analizę przeprowadzono z zastosowaniem CCA, co zdaniem Analityków Agencji w przypadku braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorem jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

Zdaniem Analityków Agencji Wnioskodawca poprawnie wyznaczył współczynniki CUR oraz ceny progowe, przy których współczynniki CUR dla FLD+FCD i komparatorów są równe.

#### Horyzont czasowy

Dla porównania FLD+FCD z LCIG i APO analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym ze względu na przyjęty brak różnic w zakresie efektów zdrowotnych. Zdaniem Analityków Agencji roczny horyzont czasowy dla powyższego porównania jest wystarczający i w pełni pozwala na przedstawienie różnic w zakresie kosztów leczenia porównywanymi schematami. W przypadku porównania FLD+FCD z DBS analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym z uwagi na cykl życia urządzenia do stymulacji mózgu (średni czas od momentu implantacji urządzenia do momentu wymiany baterii wynosi od 3 do 6 lat w zależności od typu stymulatora). Przyjęte przez Wnioskodawcę długości horyzontu czasowego w ocenie Analityków Agencji są zgodne z wytycznymi AOTMiT.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Dawkowanie

Wnioskodawca prawidłowo określił dawkowanie leków obecnie finansowanych w ramach PL B.90. na podstawie estymacji rzeczywistego zużycia substancji, co pozwoliło również precyzyjnie określić koszty ponoszone przez płatnika w ramach niniejszej analizy. Prognozę rzeczywistego dawkowania ocenianej technologii medycznej przeprowadzono na podstawie danych z badania RCT M15-736. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych w ramach dawkowania leków wartości.

### Koszty

W ramach niniejszej analizy prawidłowo oszacowano koszty poszczególnych leków oraz koszty związane z DBS, a także koszty rozpoczęcia terapii i monitorowania leczenia w ramach PL. [REDACTED]

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną. Odstąpiono natomiast od wykonania walidacji zewnętrznej oraz walidacji konwergencji (uzasadnienie Wnioskodawcy przedstawiono poniżej). Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

W ramach walidacji wewnętrznej Wnioskodawcy przeprowadzono systematyczne testowanie modelu w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. Wnioskodawca przeanalizował wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdził również kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestował powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej Wnioskodawcy zostały poprawione.

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji Wnioskodawca przeszukał w sposób systematyczny bazę PubMed (w tym MEDLINE) oraz strony agencji HTA pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami opracowanego modelu. W wyniku przeszukania odnaleziono 2 analizy ekonomiczne: CADTH 2023 (CMA) oraz NICE 2023 (CCA). Biorąc pod uwagę techniki analityczne zastosowane w niniejszej analizie (CMA i CCA) Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia walidacji konwergencji. Jedynym obszarem, dla którego możliwe byłoby przeprowadzenie walidacji, są wyniki kosztowe. Jednak zdaniem Wnioskodawcy koszty determinowane są przez uwarunkowania systemowe, a zatem ze względu na różnice w sposobie i poziomie finansowania świadczeń między Polską, Wielką Brytanią i Kanadą formułowanie wniosków dla porównania wyników finansowych uzyskanych we wspomnianych analizach jest niepoprawne.

Wnioskodawca wskazuje również, że ze względu na przyjęty krótki horyzont analiz oraz ich metodykę (brak modelowania efektów zdrowotnych) odstąpił od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

### **5.3.4. Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności obliczeń zawartych w analizie Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## **5.4. Komentarz Agencji**

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności produktu leczniczego Produodopa (foslewodopa + foskarbidopa; FLD+FCD) roztworu do infuzji, w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów.

Dla porównania FLD+FCD z LCIG i APO analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis), natomiast analizę dla porównania FLD+FCD z DBS przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów (CCA, ang. Cost-Consequences Analysis).

W ramach CMA, interwencję – FLD+FCD w ciągłym wlewie podskórnym porównano ze stosowaniem LCIG w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG oraz APO w postaci infuzji podskórnej. Ponadto w ramach CCA, interwencję - FLD+FCD w ciągłym wlewie podskórnym porównano z DBS.

Ze względu na brak różnic w zakresie efektów zdrowotnych dla porównania FLD+FCD z LCIG i APO przyjęto roczny horyzont czasowy, który zdaniem Wnioskodawcy jest wystarczający, aby przedstawić różnicę w zakresie kosztów leczenia porównywanymi schematami. W przypadku porównania terapii z zastosowaniem FLD+FCD i DBS przyjęto 5-letni horyzont czasowy, ze względu na cykl życia urządzenia do stymulacji mózgu. Zgodnie z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej średni czas od momentu implantacji urządzenia do momentu wymiany baterii wynosi od 3 do 6 lat w zależności od typu stymulatora (krótszy okres dla stymulatorów starszej generacji, dłuższy w przypadku nowszych urządzeń).

Zgodnie z oszacowaniami CMA Wnioskodawcy stosowanie FLD+FCD w miejsce komparatorów w rocznym horyzoncie czasowym jest [redacted] w przypadku porównania z LCIG [redacted] oraz w przypadku porównania z APO [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami CCA Wnioskodawcy średnie 5-letnie koszty leczenia jednego pacjenta wynoszą [redacted] dla FLD+FCD oraz [redacted] dla DBS [redacted]

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższość FLD+FCD względem porównywanych komparatorów w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.** [redacted]



## 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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa; FLD+FCD) roztwór do infuzji, w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (Parkinson's disease, PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę NFZ i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (refundacja od 01.01.2024 r.).

##### Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w nowej, odrębnej grupie limitowej.

##### Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowaną PD, u których dotychczasowe leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów. Uwzględniono pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do UPL.

##### Scenariusze

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt Produodopa nie jest refundowany ze środków publicznych w omawianym wskazaniu, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem leczniczym Produodopa będzie finansowana ze środków publicznych w omawianym wskazaniu w ramach PL B.90.

##### Struktura i zmiana w rynku

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym udziały w rynku przyjętych komparatorów określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych i danych sprawozdawczych NFZ.

W scenariuszu nowym w analizie podstawowej wprowadzenie produktu leczniczego Produodopa do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje zmiany w udziałach komparatorów w populacji docelowej.

##### Warianty analizy

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki: parametry populacyjne, parametry kosztowe oraz związane z dawkowaniem ocenianych leków.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja docelowa

W analizie podstawowej, punktem wyjściowym do oszacowania liczebności populacji docelowej, tj. pacjentów nowo włączanych, którzy spełniają kryteria włączenia do leczenia w PL B.90., były szacunki ekspertów

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 48. Liczba nowych pacjentów leczonych w PL B.90. w latach 2023-2025 – scenariusz istniejący**

Interwencja	Nowi pacjenci włączani do PL B.90.		
	2023	2024	2025
APO			
LCIG			
Suma			

Następnie na podstawie danych z realizacji programu lekowego B.90. określono liczbę pacjentów, którzy kontynuują leczenie z lat poprzednich oraz liczbę pacjentów przerywających leczenie w programie. W analizie uwzględniono również możliwość zmiany terapii w ramach programu oraz zmiany w zapisach programu lekowego B.90., jakie miały miejsce w marcu 2023 r.

Natomiast liczbę pacjentów leczonych z zastosowaniem DBS wyznaczono na podstawie danych z systemu e-zdrowie<sup>8</sup>, uwzględniając średnią liczbę pacjentów z PD leczonych z zastosowaniem DBS w latach 2016-2021 (tj. 235 pacjentów).

#### Udziały

W oszacowaniach wydatków założono

równomierne kwalifikowanie do leczenia pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. i 2. roku analizy oraz równomierne przerywanie leczenia.

**Tabela 49. Udziały terapii wśród pacjentów włączanych do PL B.90. w scenariuszu istniejącym i nowym**



**Tabela 50. Podsumowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach PL B.90. w scenariuszu istniejącym i nowym**

### Koszty

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego oraz pacjentów związanych z terapią choroby Parkinsona.

Koszty terapii określono zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej. Uwzględniono koszty leków, leków doustnych stosowanych w skojarzeniu z porównywanymi interwencjami, koszty związane z rozpoczęciem terapii w PL, koszty związane z DBS, koszt monitorowania leczenia i koszt przerwania leczenia LCIG.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (pacjenci nowi oraz zmieniający leczenie w PL)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – wariant prawdopodobny, analiza podstawowa



[Redacted text block]

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariacie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego.

**Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – wariant minimalny i maksymalny**



### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

**Tabela 54. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wyjściową liczebność populacji oszacowano na podstawie szacunków ekspertów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
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	Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz analityczny do oszacowania populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Przedstawiona przez Wnioskodawcę liczba chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi była spójna z pozyskanymi danymi NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca argumentuje wnioskowanie o nową grupę limitową wskazując, że „zgodnie z obecną praktyką Ministerstwa Zdrowia w przypadku leków finansowanych w programach lekowych tworzone są odrębne grupy limitowe dla poszczególnych substancji”.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	AWB zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

**Ograniczenia analizy wpływu na budżet według Wnioskodawcy:**

- „Ze względu na zmiany w zapisach programu lekowego B.90, jakie miały miejsce w marcu 2023 r. określenie liczebności populacji w oparciu o dane historyczne jest utrudnione. Pomimo, że przeprowadzono takie oszacowanie w oparciu o dane NFZ, ostatecznie liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym określono na podstawie opinii ekspertów, gdyż opinia ta bazowała na najbardziej aktualnych danych Zespołu Koordynacyjnego dokonującego kwalifikacji do programu lekowego. „
- „Brak jest możliwości stwierdzenia, czy ostatnie zmiany w PL B.90 będą miały wpływ na liczbę pacjentów leczonych z zastosowaniem DBS. W analizie przyjęto, że taki wpływ nie wystąpi i przeprowadzono prognozę liczby pacjentów leczonych DBS w oparciu o dane historyczne.”
- „Rozpowszechnienie terapii określono na podstawie opinii ekspertów. Brak jest innych wiarygodnych danych pozwalających na określenie przewidywanych udziałów FLD/FCD w populacji docelowej.”
- „W analizie uwzględniono przerywanie leczenia w PL oraz możliwość zmiany leku w obrębie PL. Założenia te oparto na danych historycznych z PL. Należy mieć jednak na uwadze, że wprowadzone ostatnio zmiany w PL mogą mieć wpływ na odsetki pacjentów przerywających leczenie lub zmieniających lek. Ponadto ze względu na niewielką liczbę pacjentów zmieniających leczenie w poprzednich latach wyznaczone odsetki są obciążone niepewnością.”
- „W analizie przyjęto upraszczające założenie, że leczenie w PL przerywane jest wyłącznie przez pacjentów, którzy kontynuują leczenie z lat wcześniejszych (a zatem założono, że pacjenci przerywają leczenie w drugim i kolejnych latach terapii).”
- „Założenia dotyczące dawkowania leków i kosztów terapii oparto na analizie ekonomicznej. Wszystkie ograniczenia tej analizy w zakresie dawkowania i kosztów są również ograniczeniami niniejszej analizy.”

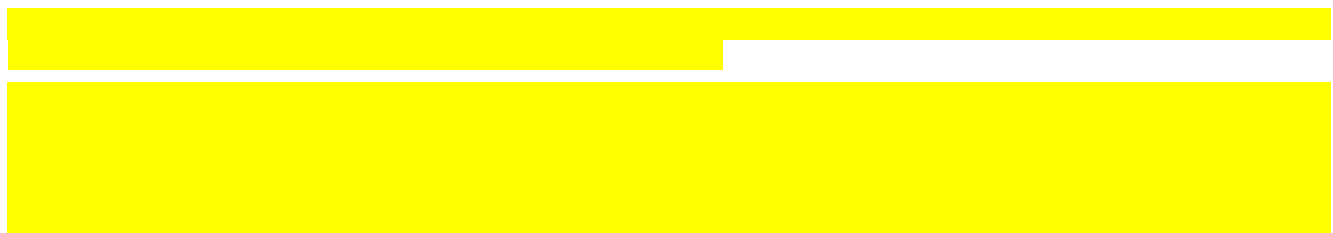
**6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy**

Wnioskowaną populację zdefiniowano w sposób prawidłowy. Brak uwag do uwzględnionych kosztów poza wskazanymi w ocenie analizy ekonomicznej.

Liczebność populacji

Wyjściową liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej Wnioskodawca oszacował na podstawie opinii ekspertów. Uwzględnione dane są zgodne z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję oraz z pozyskanymi danymi NFZ. Nie uwzględniono możliwości zwiększenia liczby pacjentów włączanych do programu lekowego po objęciu finansowaniem produktu Prodduodopa, wynikającą z mniejszej inwazyjności terapii w stosunku do obecnie stosowanego produktu leczniczego Duodopa.

Udziały





### Długość horyzontu czasowego

Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Zgodnie z danymi NFZ (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”) średni czas terapii za pomocą LCIG w ramach programu lekowego wynosi 590,24 dni (tj. 1,62 lat). Przyjmując, że czas terapii za pomocą FLD+FCD będzie zbliżony do czasu terapii za pomocą LCIG, przyjęta długość horyzontu czasowego jest wystarczająca do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży, bądź liczby leczonych pacjentów). Natomiast, jeżeli czas terapii za pomocą FLD+FCD byłby dłuższy (powyżej 2 lat) od czasu terapii za pomocą LCIG, horyzont czasowy nie byłby wystarczający do ustalenia równowagi na rynku. Brak jest danych klinicznych dot. długookresowego stosowania FLD+FCD, na podstawie, których można by oszacować średni czas terapii za pomocą FLD+FCD.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie testowanych parametrów oraz wyniki inkrementalne dla wariantów [redacted] z perspektywy NFZ. W tabeli pogrubiono koszty mające największy wpływ na wynik AWB względem wariantu prawdopodobnego (H1 wariant minimalny i H2 – wariant maksymalny). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Założenia oraz wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) [redacted]

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Kategoria	[redacted]		[redacted]	
		2024	2025		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza podstawowa	-	-	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	-	-	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczebność populacji docelowej – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w PL B.90.	A1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	A2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczebność populacji docelowej – liczba pacjentów leczonych z zastosowaniem DBS	B1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	B2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kwalifikacji do wszczęcia stymulatora DBS i koszt programowania DBS	C1	Kwalifikacja: 6 070,76 PLN Programowanie: 5 475,94 PLN		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt procedury DBS	D1	70 791,88 PLN		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	D2	141 583,77 PLN		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania skuteczności DBS	E1	1 965,67 PLN		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie LCIG	F1	1 kaseta – 100%		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	F2	1 kaseta – 92,7%, 2 kasety – 6,3%		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie APO	G1	75 mg / dzień		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	G2	100 mg / dzień		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie FLD+FCD	H1	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	H2	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

### 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa; FLD+FCD) roztwór do infuzji, w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (Parkinson’s disease, PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wnioskowaną populację zdefiniowano w sposób prawidłowy. Brak uwag do uwzględnionych kosztów poza wskazanymi w ocenie analizy ekonomicznej.

Wyjściową liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej Wnioskodawca oszacował na podstawie opinii ekspertów. Uwzględnione dane są zgodne z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję oraz z pozyskanymi danymi NFZ. Nie uwzględniono możliwości zwiększenia liczby pacjentów włączanych do programu lekowego po objęciu finansowaniem produktu Produodopa, wynikającą z mniejszej inwazyjności terapii w stosunku do obecnie stosowanego produktu leczniczego Duodopa.

[Redacted]



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach przedstawionych analiz Wnioskodawca przeprowadził analizę racjonalizacyjną, w której wskazał oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków w związku z decyzją o zakwalifikowaniu leku Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa) do finansowania w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona w ramach PL B.90. Przedstawiono wyniki wyłącznie w perspektywie płatnika publicznego.




Wskazane w analizie oszczędności dla NFZ pokryją wydatki płatnika publicznego związane z rozpoczęciem finansowania technologii wnioskowanej.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję nie zgłosili uwag do treści uzgodnionego programu lekowego. Jedynie prof. dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz w ramach uwagi do monitorowania programu wskazał, że: „W przypadku wymogu corocznego monitorowania przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w przebiegu Choroby Parkinsona skuteczności terapii w ramach programu, wobec dotychczasowej bezkosztowej pracy Zespołu przy kwalifikacji pacjentów należy uwzględnić konieczność wynagradzania pracy Zespołu Koordynacyjnego za wykonaną pracę oraz poświęcony na jej wykonanie czas”.

### Uwagi analityków Agencji

W kryteriach włączenia do programu wskazano, że konieczne jest „zapewnienie codziennej obecności i pomocy ze strony opiekuna w zakresie obsługi pompy” (pkt 6). Natomiast w ChPL Produodopa zawarto zapis dotyczący rozpoczęcia leczenia: „Pacjenci zakwalifikowani do leczenia produktem leczniczym Produodopa powinni być w stanie zrozumieć działanie systemu podawania i stosować go samodzielnie lub z pomocą opiekuna.” Na podstawie powyższego można wskazać, iż zapisy programu wykluczają możliwość leczenia pacjentów, którzy mogliby zrozumieć działanie systemu podawania i stosować go samodzielnie.

### Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

Wraz ze Zleceniem Minister Zdrowia przekazał prośbę o dodatkowe rozważenie skutków klinicznych i ekonomicznych wynikających z wprowadzenia możliwości zmiany terapii z obecnej już w programie lekowym B.90. terapii lewodopa+karbidopa na foslewodopa+foskarbidopa oraz z foslewodopa+foskarbidopa na lewodopa+karbidopa (pyt. 1).

Dodatkowo zwrócono się z prośbą o ocenę, czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie leczenia” uzgodnionego programu lekowego są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanej w ramach ww. programu, a jeśli nie, to poproszono o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii (pyt. 2).

W ramach AWA podjęto próbę odpowiedzi na wskazane kwestie biorąc pod uwagę charakterystyki ocenianych produktów leczniczych, odnalezione wytyczne kliniczne (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.4. „Rekomendacje i wytyczne kliniczne”) oraz uzyskane opinie ekspertów klinicznych.

**Pyt. nr 1:** Czy uzasadnione jest wprowadzenie zapisu dotyczącego możliwości zmiany terapii z obecnej już w programie lekowym B.90. terapii lewodopa+karbidopa na foslewodopa+foskarbidopa oraz z foslewodopa+foskarbidopa na lewodopa+karbidopa. Jeśli uwzględnienie ww. zapisu do uzgodnionego programu lekowego jest uzasadnione, jakie skutki kliniczne wynikają z wprowadzenia możliwości takiej zamiany leczenia?

**ChPL:** W dokumencie ChPL Produodopa oraz ChPL Duodopa nie odniesiono się do kwestii zamiany terapii lewodopa+karbidopa na foslewodopa+foskarbidopa oraz z foslewodopa+foskarbidopa na lewodopa+karbidopa.

W ramach oceny farmakodynamiki przedstawiono informację, iż: *wykazano, że produkt leczniczy Produodopa podawany podskórnie i produkt leczniczy Duodopa podawany dojelitowo mają porównywalne wartości  $C_{max}$ , AUC i stopień fluktuacji, co przemawia za porównywalnym profilem skuteczności.*

**Wytyczne kliniczne:** W odnalezionych wytycznych klinicznych nie przedstawiono jednolitej ścieżki terapeutycznej zawierającej sekwencyjne zastosowanie ocenianych produktów leczniczych. W rekomendacji PTChPiZR 2023 wskazano, iż:

- wlewy foslewodopy+foskarbidopy są metodą leczenia fluktuacji ruchowych i dyskinez w przebiegu zaawansowanej PD o skuteczności w pełni porównywalnej ze skutecznością dojelitowych wlewów lewodopy+karbidopy (Duodopa). Terapia z zastosowaniem foslewodopy+foskarbidopy jest mniej inwazyjna, gdyż nie wymaga utrzymywania gastrostomii, co z kolei wiąże się z niższym ryzykiem powikłań;

oraz

- w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (np. reakcji skórnych) w przebiegu leczenia podskórnymi wlewami foslewodopy+foskarbidopy powinno się rozważyć leczenie za pomocą dojelitowych wlewów lewodopy+karbidopy (Duodopa).

**Eksperti kliniczni:** Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 58. Odpowiedzi ekspertów na dodatkowe pytanie MZ (pyt. nr 1)

Ekspert	Odpowiedź na dodatkowe pyt. nr 1
prof. dr hab. n. med. Agnieszka Maria Słowik Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii	„Uzasadnione – wynika to z potrzeby zapewnienia możliwie stałego poziomu lewodopy u pacjentów w celu dobrej kontroli choroby, dlatego optymalna forma leczenia to forma podskórna, ale może zdarzyć się sytuacja, że pacjent nie będzie tolerował formy podskórnej i będzie musiał być leczony formą dojelitową.”
prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	„Tak, jest uzasadnione (np. brak konieczności wymiany PEG-a, mniej powikłań związanych z PEG).”
prof. dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz Kierownik Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu	„Uwzględnienie takiego zapisu jest uzasadnione, w przypadku zmiany Duodopy na foslewodopę i foskarbidopę przejścia chorych między tymi dwiema grupami w mojej opinii będą stosunkowo nieliczne, podobnie w odwrotnym kierunku. Wprowadzenie metody leczenia foslewodopą i foskarbidopą zmniejszy w sposób istotny liczbę włączeń do programu stosowania Duodopy. Możliwość zmiany terapii umożliwi lepszy dostęp do skutecznej terapii w zależności od tolerancji leku oraz indywidualnych preferencji.”
prof. dr hab. n. med. Dariusz Koziorowski Przewodniczący Zespołu koordynacyjnego ds. leczenia zaburzeń motorycznych w zaawansowanej chorobie Parkinsona	„Tak. Taka możliwość jest już obecnie w Programie. Pozwala to na wybór optymalnej terapii.”

Dodatkowo, eksperci przy odpowiedziach na pozostałe pytania zawarte w formularzu Agencji przedstawili sytuacje kliniczne, w przypadku wystąpienia których oceniana zamiana byłaby klinicznie usprawiedliwiona:

- podczas terapii FLD+FCD: ryzyko zmian skórnych u chorych i konieczność zastosowania wtedy technologii alternatywnej czyli Duodopy;
- podczas terapii za pomocą LCIG: wystąpienie powikłań leczenia Duodopą uniemożliwiających kontynuację stosowanej terapii.

#### Komentarz analityka Agencji:

Ankietowani eksperci kliniczni wskazują, na zasadność wprowadzenia proponowanych zmian.

Brak jest danych klinicznych najwyższej jakości dot. skuteczności zamiany terapii lewodopa+karbidopa na foslewodopa+foskarbidopa oraz z foslewodopa+foskarbidopa na lewodopa+karbidopa (lub sekwencyjnego stosowania). Do badania RCT M15-736 nie włączano pacjentów, u których wcześniej stosowano dojelitowo połączenie lewodopa+karbidopa. W ramach kryteriów włączenia/wykuczenia do badań M15-741 i M15-739 nie odniesiono się do wcześniejszego zastosowania połączenia lewodopa+karbidopa (podanie dojelitowe).

Biorąc pod uwagę wyniki dot. bezpieczeństwa z uwzględnionych w AKL badań klinicznych - metaanaliza wyników dla porównania LCIG vs BMT względem punktu końcowego AE prowadzące do przerwania terapii należy wskazać, że trwałe przerwanie terapii z powodu AE występowało u 4,6% pacjentów przyjmujących LCIG. Natomiast w badaniu M15-736 AE prowadzące do przerwania terapii obserwowano u 22% w ramieniu FLD+FCD. Proste zestawienie wyników badań klinicznych oraz

Warto wskazać, iż obecnie zamiana leczenia w programie zachodzi relatywnie nieczęsto i dotyczy pojedynczych pacjentów (patrz Tabela 7. Liczba pacjentów zmieniających leczenie w PL B.90.)

**Pyt. nr 2:** Czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie leczenia” są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanej w ramach ww. programu? Jeśli przedłożone wskaźniki efektywności terapii nie są wystarczające, proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

**ChPL:** W dokumentach ChPL Dacepton, ChPL Duodpa i ChPL Produopoa w ramach dostosowania dawki leku wskazano, iż dawka leku powinna być ustawiona w sposób maksymalizujący okres dobrej sprawności ruchowej (określany z języka angielskiego jako okres „włączenia”, „ON”) podczas dnia dzięki minimalizacji liczby i czasu trwania epizodów „wyłączenia”, „OFF” (bradykineza) oraz minimalizacji czasu trwania stanów „ON” z uciążliwymi dyskinezami.

Wytyczne kliniczne:

W rekomendacji PTChPiZR 2022 wskazano w ramach określania definicji zaawansowanej postaci choroby, że za wyborem fluktuacji ruchowych i dyskinez jako markerów kliniczne zaawansowanej PD przemawia fakt, że są one zazwyczaj łatwe do zidentyfikowania przez lekarza oraz pacjenta i jego opiekunów, a także znacząco wpływają na codzienne funkcjonowanie chorego. Ponadto stanowiły one podstawowy cel terapii infuzyjnych i DBS w badaniach klinicznych, a ich skuteczność w tym zakresie jest dobrze udokumentowana. W wytycznych wskazano, że zwłaszcza w kontekście wskazań do stosowania DBS, LCIG i CSAI — zaawansowaną PD najlepiej definiuje obecność fluktuacji (stany on i off), dyskinez płasawicznych szczytu dawki oraz liczba przyjmowanych dawek lewodopy.

W wytycznych EAN/MDS-ES 2022 wskazano następujące trzy główne aspekty ważne dla podejmowania decyzji klinicznych:

1. Wyniki obiektywne, które są zwykle oceniane przez klinicystę za pomocą skal i obejmują pomiary motoryki, a także wyniki pozamotoryczne, jeśli kwestie związane z motoryką nie są zgłaszane przez pacjenta (np. ocena z pomocą skali UPDRS);
2. Miary funkcjonowania i/lub dobrostanu pacjenta. Większość zgłaszanych wyników opiera się na miernikach wyników zgłaszanych przez pacjentów, takich jak jakość życia związana ze stanem zdrowia;
3. Zdarzenia niepożądane (AE).

Eksperti kliniczni: Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 59. Odpowiedzi ekspertów na dodatkowe pytanie MZ (pyt. nr 2)**

Ekspert	Odpowiedź na dodatkowe pyt. nr 2
prof. dr hab. n. med. Agnieszka Maria Słowik Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii	„Tak – są wystarczające.”
prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	„Tak.”
prof. dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz Kierownik Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu	„Nie mam uwag.”
prof. dr hab. n. med. Dariusz Koziorowski Przewodniczący Zespołu koordynacyjnego ds. leczenia zaburzeń motorycznych w zaawansowanej chorobie Parkinsona	„Tak, wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie leczenia” są odpowiednie i wystarczające.”

Komnetarz analityka Agencji:

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję wskazują, że wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie leczenia” są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanej w ramach ww. programu. W dokumentach ChPL i wytycznych wskazuje się na uwzględnienie łącznego czasu spędzanego w stanie off lub w stanie on z uciążliwymi dyskinezami w ramach odpowiednio dostosowania dawki i oceny nasilenia choroby/oceny skuteczności terapii, jednakże nie odniesiono się wprost do wskaźników efektywności terapii definiowanej w UPL (tj. adekwatna odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja o co najmniej 30% czasu łącznie spędzanego w stanie off lub w stanie on z uciążliwymi dyskinezami w ciągu pierwszych 6 miesięcy ( $\pm 1$  miesiąc) od rozpoczęcia leczenia).

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa) 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, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 12.02.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: produodopa, foslewodopa.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację francuskiej agencji HTA - HAS 2023 (wskazano, że foslewodopa+foskarbidopa nie zapewnia poprawy rzeczywistych korzyści w strategii terapeutycznej leczenia choroby Parkinsona) oraz dwie rekomendacje pozytywne warunkowo (CADTH 2023 i NICE 2023) - warunkiem pozytywnej rekomendacji były kwestie związane z określeniem populacji docelowej oraz kwestie związane z kosztem terapii.

Ponadto na stronie internetowej NCPE<sup>9</sup> (zakończenie szybkiej oceny: 27.03.2023 r.) wskazano, że nie zaleca się przeprowadzania pełnej analizy HTA. NCPE rekomenduje, aby lek Produodopa nie podlegał refundacji po proponowanej cenie. Na stronie walijskiej Agencji HTA AWMSG<sup>10</sup> wskazano, że lek Produodopa w leczeniu choroby Parkinsona z objawami ruchowymi spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę przeprowadzoną przez NICE. Natomiast SMC podaje, iż lek Produodopa obecnie podlega ocenie (data oczekiwanej publikacji rekomendacji: 11.03.2024 r.)<sup>11</sup>.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 60. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Produodopa**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2023	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p>Pozytywna opinia na rzecz refundacji w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi i ciężką hiperkinezą lub dyskinezą oraz chorobą reagującą na lewodopę, gdy dostępne kombinacje leków przeciw chorobie Parkinsona nie dają zadowalających efektów.</p> <p><u>Miejsce w ścieżce terapeutycznej</u></p> <p>SCYOVA (foslewodopa/foskarbidopa) to opcja lecznicza stosowana w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi oraz hiperkinezami lub dyskinezą, reagującą na lewodopę, gdy połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników.</p> <p><u>Korzyści dla zdrowia publicznego</u></p> <p>Jest mało prawdopodobne, aby lek ten miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne.</p> <p><u>Poprawa świadczonych usług medycznych</u></p> <p>Rozważając:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykazanie wyższości jedynie w porównaniu z doustną lewodopą/karbidopą po 12 tygodniach leczenia (...);</li> </ul>

<sup>9</sup> <https://www.ncpe.ie/foslevodopa-foscarbidopa-produodopa-hta-id-23007/> [dostęp:12.02.2024 r.]

<sup>10</sup> <https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/foslevodopa-foscarbidopa-produodopa/> [dostęp:12.02.2024 r.]

<sup>11</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/foslevodopa-foscarbidopa-produodopa-abb-smc2574/> [dostęp:12.02.2024 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak porównania z dostępnymi metodami leczenia choroby Parkinsona drugiej linii, w szczególności apomorfiną w ciągłym wlewie podskórnym, chociaż było to możliwe;</li> <li>• brak dowodów na temat jakości życia ze względu na brak solidnych danych;</li> <li>• profil bezpieczeństwa foslewodopy/foskarbidopy charakteryzujący się specyficznymi skórnymi działaniami niepożądanymi,</li> </ul> <p>Komisja uważa, że SCYOVA (foslewodopa/foskarbidopa) 240 mg/ml + 12 mg/ml, roztwór do infuzji nie zapewnia poprawy rzeczywistych korzyści (ASMR V) w strategii terapeutycznej leczenia choroby Parkinsona w zaawansowanym stadium z fluktuacjami ruchowymi i ciężką hiperkinezą lub dyskinezą oraz chorobą reagującą na lewodopę, gdy dostępne kombinacje leków przeciw chorobie Parkinsona nie dają zadowalających efektów.</p> <p>Populację docelową szacuje się na około 2 365 pacjentów.</p>
<p><b>NICE 2023</b></p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</b></p> <p>Foslewodopa+foskarbidopa jest zalecana jako opcja w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinson u dorosłych pacjentów odpowiadających na lewodopę, 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, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci nie mogą otrzymywać APO lub DBS, albo te terapie nie kontrolują już objawów, oraz</li> <li>• firma dostarczy foslewodopę+foskarbidopę zgodnie z umową handlową.</li> </ul> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona odpowiadającej na lewodopę obejmuje dodanie APO, DBS lub żelu jelitowego zawierającego lewodopę+karbidopę do standardowego leczenia (takiego jak doustna lewodopa+karbidopa). Foslewodopa+foskarbidopa jest podawana w ciągłym wlewie podskórnym.</p> <p>Firma wnioskuje, aby foslewodopa+foskarbidopa była stosowana wyłącznie u osób, u których nie można zastosować APO lub DBS, lub gdy te metody leczenia nie pozwalają już na kontrolę objawów. Dlatego też foslewopę+foskarbidopę rozważano jedynie jako alternatywę dla standardowej terapii i żelu jelitowego zawierającego lewodopę+karbidopę. Populacja ta nie obejmuje wszystkich osób, u których foslewodopa+foskarbidopa może być stosowana zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.</p> <p>Dowody z badania klinicznego sugerują, że foslewodopa+foskarbidopa łagodzi objawy motoryczne w porównaniu ze standardową terapią. Jednak niektóre osoby biorące udział w badaniu przyjmowały wcześniej APO, więc nie jest pewne, jak dobrze foslewoda+foskarbidopa działa u osób, które nie mogą przyjmować APO. Porównanie pośrednie sugeruje, że foslewodopa+foskarbidopa działa równie dobrze jak żel dojelitowy lewodopa+karbidopa, ale wyniki są niepewne.</p> <p>Nawet biorąc pod uwagę tę niepewność, najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego rekomenduje się stosowanie foslewodopa+foskarbidopy.</p>
<p><b>CADTH 2023</b></p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</b></p> <p>CADTH zaleca, aby Vyalev (foslewodopa+foskarbidopa) był refundowany w ramach publicznych planów lekowych (ang. public drug plans) w leczeniu fluktuacji ruchowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (PD) reagującą na lewodopę, którzy nie mają zapewnionej zadowalającej kontroli ciężkich, wyniszczających fluktuacji ruchowych oraz hiperkinezy lub dyskinez pomimo zoptymalizowanego leczenia dostępnymi kombinacjami produktów leczniczych na PD, jeśli spełnione są określone warunki.</p> <p>Lek Vyalev powinien być objęty finansowaniem wyłącznie w celu leczenia pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują nieprzewidywalne zmiany w objawach ruchowych i poważne ograniczenia w możliwości wykonywania codziennych czynności podczas stosowania zoptymalizowanej terapii doustnej. Pacjenci powinni wcześniej wykazać poprawę objawów w trakcie leczenia lewodopą i nie powinni mieć ciężkiej psychozy ani ciężkiej demencji. Pacjenci lub opiekunowie powinni być w stanie zrozumieć, jak prawidłowo używać systemu infuzyjnego leku.</p> <p>Lek Vyalev powinien być refundowany wyłącznie w przypadku przepisywania go przez neurologów specjalizujących się w leczeniu zaburzeń ruchowych lub posiadających wiedzę specjalistyczną w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Koszt leku nie powinien przekraczać kosztów innych terapii refundowanych w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Finansowanie leku Vyalev może spowodować, że więcej pacjentów będzie zgłaszać się do rozpoczęcia terapii; zwiększa to niepewność co do wyników analizy wpływu na budżet. Należy zaadresować ww. niepewność.</p>

CADTH - Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **NICE** - National Institute for Health and Excellence.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa), roztwór do infuzji, (240 mg + 12 mg)/ml, 7, fiol. 10 ml, GTIN: 08054083025162;

w ramach programu lekowego B.90. „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)”.

Dodatkowo w Zleceniu wystosował prośbę o odniesienie się do dodatkowych pytań. Odpowiedź na wskazane w piśmie kwestie zawarto w rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

### Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona (ICD-10: G20) należy do chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego. Jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i stanowi około 80% wszystkich zespołów parkinsonowskich. Choroba Parkinsona związana jest z uszkodzeniem układu pozapiramidowego, jej istotą jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej i spadek produkcji dopaminy. Charakteryzuje się spowolnieniem ruchowym, sztywnością mięśni, drżeniem spoczynkowym, zaburzeniami chodu oraz postawy. Ponadto występują omamy wzrokowe lub słuchowe, deficyt uwagi oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Objawami towarzyszącymi są zazwyczaj zaburzenia wegetatywne. U pacjentów z chorobą Parkinsona dochodzi do rozwoju otępienia.

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. Czynnikiem determinującym dłuższe przeżycie jest brak otępienia. Czynnikiem ryzyka krótszego przeżycia są podeszły wiek w momencie zachorowania, halucynacje, wyższa punktacja w skali UPDRS (większa niesprawność ruchowa).

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory przyjęto: głęboką stymulację mózgu (DBS), apomorfinę (APO) w postaci infuzji podskórnej oraz lewodopę+karbidopę (LD+CD) w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG. Wskazane technologie są rekomendowane w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz finansowane ze środków publicznych w Polsce.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej dla leku Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa; FLD+FCD) stosowanego w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów, spełniających kryteria włączenia do przedłożonego programu lekowego, było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi głównym celem terapeutycznym w zaawansowanej postaci PD jest przede wszystkim złagodzenie zaburzeń motorycznych wynikających zarówno z postępu choroby, jak i z długoletniego stosowania leków poprzez wydłużenie okresu *on* bez nasilenia dyskinez oraz objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychiatrycznych).

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca ostatecznie odnalazł:

- Badania pierwotne dla FLD+FCD:
  - M15-736 – badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FLD+FCD vs najlepsza opieka medyczna (BMT, ang. best medical therapy) stanowiąca leczenie doustne LD+CD u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (4 publikacje: Soileau 2022, abstrakt konferencyjny Kern 2023, raport z badania klinicznego – Clinical Study Report M15-736, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT04380142);
  - M15-741 – badanie jednoramienne, otwarte, fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania FLD+FCD u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (6 publikacji: Aldred 2023,



- abstrakt konferencyjny Aldred 2022, abstrakt konferencyjny Chaudhuri 2022, abstrakt konferencyjny Isaacson 2022, raport z badania klinicznego – Clinical Study Report M15-741, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT03781167);
- M15-739 – badanie jednoramienne, fazy Ib, oceniające bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę 4 tygodniowej ciągłej infuzji preparatu FLD+FCD u dorosłych osób z chorobą Parkinsona (3 publikacje: Robieson 2020, abstrakt konferencyjny Stodtmann 2020, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT03374917).
  - Badania pierwotne dla komparatora LCIG – porównanie pośrednie:
    - publikacja Olanow 2014 – RCT, podwójnie zaślepienie, fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem LCIG względem BMT polegającej na stosowaniu doustnej LD+CD o natychmiastowym uwalnianiu (dodatkowo wykorzystano dane z rejestru Clinical Trials dla NCT00357994 i NCT00660387);
    - DYSCOVER – RCT, badanie otwarte, fazy IIIb, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem LCIG względem optymalnej terapii doustnej LD+CD (2 publikacje: Freire-Alvarez 2021, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT02799381);
    - INSIGHTS – RCT, badanie otwarte, fazy IIIb, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LCIG w porównaniu do optymalnej terapii doustnej LD+CD w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (2 publikacje: Chung 2022, dane z rejestru Clinical Trials dla NCT02549092).
  - Badania pierwotne dla komparatora APO – porównanie pośrednie:
    - TOLEDO – RCT, podwójnie zaślepienie, fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem APO względem PLC (2 publikacje: Katzenschlager 2018 oraz dane z rejestru Clinical Trials dla NCT02006121).
  - Badania pierwotne dla komparatora DBS – porównanie pośrednie:
    - publikacja Weaver 2009 – RCT, badanie otwarte, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem DBS względem optymalnej terapii doustnej (dodatkowo wykorzystano publikacje: Rothlind 2015 oraz dane z rejestru Clinical Trials dla NCT00056563);
    - publikacja Deuschl 2006 – RCT, badanie otwarte, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem DBS względem BMT (dodatkowo wykorzystano dane z rejestru Clinical Trials dla NCT00196911);
    - PD SURG – RCT, badanie otwarte, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem DBS + BMT względem BMT (1 publikacja: Williams 2010).

Ponadto w związku z uwagami zawartymi w piśmie ws. wymagań minimalnych z dnia 18.01.2024 r., znak OT.423.1.49.2023.12.MR Wnioskodawca włączył do analizy publikację Shprecher 2019 będącą uzupełnieniem danych dot. bezpieczeństwa z badania M15-739.

Ponadto w ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki dot. bezpieczeństwa z publikacji Rosebraugh 2021 wyłączonej w AKL Wnioskodawcy z przeglądu z uwagi na typ publikacji.

Wszystkie odnalezione badania porównywały się bezpośrednio z najlepszą opieką medyczną (BMT), która stanowiła wspólną grupę referencyjną do porównania pośredniego.

W przypadku wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono wybrane wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego dla poszczególnych komparatorów, tj. FLD+FC vs LCIG, FLD+FC vs APO. W przypadku FLD+FCD vs DBS, konieczne było przeprowadzenie zestawienia jakościowego, cechującego się ograniczoną wiarygodnością z uwagi na heterogeniczność badań. Dodatkowo przedstawiono wyniki z badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji.

## **Wyniki analizy skuteczności**

### Porównanie pośrednie (FLD+FCD vs LCIG)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLD+FCD a LCIG w odniesieniu do średniej zmiany czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez [TD=-0,91 (95% CI: -2,80; 0,98)], czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez [TD=-0,70 (95% CI: -3,06; 1,66)], oraz czasu spędzonego w stanie *off* [TD=0,39 (95% CI: -1,28; 2,06)].

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie lepszą poprawę jakości snu wśród pacjentów przyjmujących FLD+FCD w porównaniu do LCIG [TD=-7,56 (95% CI: -12,77; -2,35)].

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w przypadku zmiany jakości życia pacjentów w przypadku zmiany jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L [TD=-0,02 (95% CI: -0,11; 0,07)] i kwestionariusza PDQ-39 [TD=2,9 (95% CI: -4,01; 9,81)].

#### Porównanie pośrednie (FLD+FCD vs APO)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLD+FCD a APO w odniesieniu do średniej zmiany czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez [TD=-0,22 (95% CI: -2,04; 1,60)], czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez [TD=-0,19 (95% CI: -1,68; 1,30)], oraz czasu spędzonego w stanie *off* [TD=0,10 (95% CI: -1,68; 1,88)].

W wyniku porównania pośredniego nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy FLD+FCD a APO w przypadku zmiany objawów ruchowych mierzonych za pomocą skali MDS-UPDRS III [TD=2,48 (95% CI: -3,53; 9,21)].

#### Porównanie wyników (FLD+FCD vs DBS)

Zestawienie wyników FLD+FCD z DBS wskazuje na podobną skuteczność obu interwencji. Zarówno wśród pacjentów przyjmujących FLD+FCD jak i poddanych terapii DBS obserwuje się istotne wydłużenie czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez w porównaniu do BMT, odpowiednio: TD=1,75 (95% CI: 0,46; 3,05) i TD=4,5 (95% CI: 3,7; 5,4) oraz skrócenie czasu spędzonego w stanie *off* w porównaniu do BMT, odpowiednio: TD=-1,79 (95% CI: -3,03; -0,54) i TD=-2,5 (95% CI: -1,7; -3,2).

Średnia zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39 wydaje się być lepsza w grupie pacjentów przyjmujących FLD+FCD. Zestawienie danych z badań randomizowanych wskazuje, iż wśród pacjentów przyjmujących FLD+FCD jakość życia poprawia się istotnie w porównaniu do BMT [TD=-4,1 (95% CI: -8,14; -0,05)], natomiast w przypadku pacjentów z DBS nie zaobserwowano istotnej różnicy [TD=0,70 (95% CI: -16,74; 18,15) i TD=-1,22 (95% CI: -10,02; 7,58) w dłuższym okresie obserwacji].

### **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

#### Porównanie pośrednie (FLD+FCD vs LCIG)

Wyniki porównania pośredniego nie wskazują na istotne różnice w ryzyku wystąpienia poszczególnych kategorii AE i SAE, zgonu i pojedynczych spójnych pod względem definicji szczegółowych AE pomiędzy analizowanymi interwencjami (dyskinezy, omamy, upadki, zaparcia). W przypadku terapii FLD+FCD najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień, ból oraz zapalenie tkanki łącznej. W przypadku stosowania LCIG najczęściej obserwowano powikłania związane z urządzeniem oraz ból związany z zabiegiem.

#### Porównanie pośrednie (FLD+FCD vs APO)

W wyniku porównania pośredniego FLD+FCD z APO nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami w częstości wystąpienia poszczególnych kategorii AE i SAE, zgonu, pojedynczych spójnych pod względem definicji szczegółowych AE pomiędzy analizowanymi interwencjami (dyskinezy), zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (reakcja w miejscu wstrzyknięcia), związanych z podaniem (w tym rumień i guzek w miejscu infuzji). Profil bezpieczeństwa obu interwencji jest podobny.

#### Porównanie wyników (FLD+FCD vs DBS)

Analiza bezpieczeństwa obu interwencji wskazuje, iż zarówno wśród pacjentów przyjmujących terapię FLD+FCD jak i w przypadku pacjentów z DBS obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia AE prowadzących do przerwania terapii oraz AE związanych z leczeniem w porównaniu do BMT. Ponadto, wśród pacjentów przyjmujących FLD+FCD obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia AE ogółem w porównaniu do BMT, natomiast w przypadku pacjentów z DBS obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia SAE oraz upadków i zaparć.

W przypadku terapii FLD+FCD najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień, ból oraz zapalenie tkanki łącznej. W przypadku DBS najczęściej obserwowano ból związany z zabiegiem oraz zakażenie rany pooperacyjnej.

#### Wyniki badań jednoramiennych

Stosowanie FLD+FCD u pacjentów z zaawansowaną PD w badaniach M15-741 i M15-739 wiązało się z istotnym wydłużeniem czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez, czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez oraz istotnym skróceniem czasu spędzonego w stanie *off*.

Dodatkowo, w badaniu M15-739 zaobserwowano, iż stosowanie FLD+FCD wiąże się z prawie 3-krotnie wyższym prawdopodobieństwem (szansą) pozostania w stanie *on* bez dyskinez względem wyniku wyjściowego: OR = 2,75 [59% CI: 1,08; 6,99; p<0,05] oraz 60% niższym prawdopodobieństwem pozostania w stanie *off* względem wyniku wyjściowego: OR = 0,41 [59% CI: 0,24; 0,70; p<0,01].

Wyniki badania M15-741 wskazują na istotną poprawę w zakresie ruchowych aspektów codziennego funkcjonowania (MDS-UPDRS II) po zastosowaniu terapii FLD/FCD względem wartości wyjściowych. Dodatkowo, zaobserwowano istotną poprawę względem wartości wyjściowych w zakresie powikłań ruchowych (MDS-UPDRS IV).

Wyniki badania M15-741 wskazują, iż zastosowanie FLD+FCD u pacjentów z zaawansowaną PD wiąże się z istotną poprawą względem wartości wyjściowych jakości snu mierzonej za pomocą kwestionariusza PDSS-2 oraz jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza PDQ-39 i EQ-5D-5L (oraz EQ-5D-5L VAS).

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogólnie związanych ze stosowaniem FLD+FCD obserwowano u obu badaniach M15-741 i M15-739 na podobnym poziomie 91-94%. Poważne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii występowały rzadziej w badaniu M15-739 niż w badaniu M15-741, odpowiednio 5% vs 26% w przypadku SAE oraz 10% i 26% w przypadku pacjentów zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. W badaniu M15-741 zaobserwowano również 3 zgony, przy czym zgodnie z opinią badacza, nie były one związane z przyjmowaną terapią.

W przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, zdarzenia w miejscu infuzji występowały u 24% chorych w badaniu M15-739 i 82% pacjentów w badaniu M15-741. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z podaniem leku w badaniu M15-741 były: rumień w miejscu infuzji (52%), guzek w miejscu infuzji (29%) i zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji (23%). Dodatkowo u pacjentów w badaniu M15-741 najczęściej obserwowano: halucynacje lub psychozy (25%), upadki i związane z nimi urazy (30%), niepokój (12%).

W badaniu jednoramiennym Rosebraugh 2021 u jedenastu pacjentów (11/15, 73,3%) wystąpiło łącznie 26 zdarzeń niepożądanych. U pięciu pacjentów (33,3%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, które uznano za mające możliwy związek przyczynowy z badanym leczeniem; sześć z tych zdarzeń wystąpiło w ciągu pierwszych 24 godzin od podania i obejmowało ból w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, zawroty głowy, dyskinezy, parestezje i nastrój euforyczny. Wszystkie zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, z wyjątkiem jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego w postaci lęku zgłoszonego przez jednego pacjenta co doprowadziło do przerwania podawania leku i przedwczesnego przerwania badania.

Zgodnie z informacją zamieszczoną w ChPL Produodopa, produkt leczniczy Produodopa podawany podskórnie i produkt leczniczy Duodopa podawany dojelitowo mają porównywalne wartości  $C_{max}$ , AUC i stopień fluktuacji, co przemawia za porównywalnym profilem skuteczności. Uzyskując takie samo stężenie lewodopy jak przy stosowaniu produktu Duodopa, produkt leczniczy Produodopa zmniejsza fluktuacje ruchowe i wydłuża czas trwania fazy ON u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona reagujących na lewodopę. Fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy lub dyskinezy ulegają redukcji, ponieważ stężenie lewodopy w osoczu jest utrzymywane na stałym poziomie w ramach indywidualnego okna terapeutycznego. Efekt terapeutyczny na objawy ruchowe (stan ON) jest osiągnięty podczas pierwszego dnia leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były zdarzenia w miejscu infuzji (rumień w miejscu infuzji, guzek w miejscu infuzji, zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji i reakcja w miejscu infuzji), omamy, upadek, niepokój i zawroty głowy.

Do głównych ograniczeń AKL Wnioskodawcy należy brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatorów. Z uwagi na powyższe na podstawie włączonych RCT dla interwencji i komparatora Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną BMT wyłącznie dla pojedynczych punktów końcowych, które charakteryzowało się ograniczoną wiarygodnością z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie zarówno metodyki jak i populacji. Dodatkowo badania włączone do niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana z uwagi na brak w charakterystyce włączanych do badań pacjentów odniesienia się do wybranych kryteriów kwalifikacji w uzgodnionym programie lekowym. Niemniej analitycy Agencji przychyliają się do stanowiska Wnioskodawcy, że przeprowadzone porównanie pośrednie oparto o najlepsze dostępne dowody naukowe.

W ramach ograniczeń syntezy wyników w przypadku części wyników w badaniu M15-736 ze względu na przyjętą strukturę hierarchicznego testowania drugorzędowych punktów końcowych, nie można stwierdzić istotności statystycznej dla porównania FLD+FCD vs BMT. Z uwagi na to, że choroba Parkinsona ma charakter postępujący i przewlekły, 12-tygodniowy czas trwania niektórych badań może być zbyt krótki, aby móc obserwować postęp choroby Parkinsona, w tym efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowanego leczenia.

Dodatkowo niezastosowanie zaślepienia w poszczególnych badaniach zwiększające ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oraz niejednakowa stratyfikacja randomizacji nieuwzględniająca w badaniach kryterium stopnia nasilenia choroby mogła wpłynąć także na wyjściową charakterystykę pacjentów pomiędzy badaniami, w tym różnice w parametrach wyjściowych dotyczących czasu spędzonego w stanie *off* *on* (bez dyskinez i z uciążliwymi dyskinezami).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności produktu leczniczego Produodopa (foslewodopa + foskarbidopa; FLD+FCD) roztworu do infuzji, w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów.

Dla porównania FLD+FCD z LCIG i APO analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis), natomiast analizę dla porównania FLD+FCD z DBS przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów (CCA, ang. Cost-Consequences Analysis).

W ramach CMA, interwencję – FLD+FCD w ciągłym wlewie podskórnym porównano ze stosowaniem LCIG w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG oraz APO w postaci infuzji podskórnej. Ponadto w ramach CCA, interwencję - FLD+FCD w ciągłym wlewie podskórnym porównano z DBS.

Ze względu na brak różnic w zakresie efektów zdrowotnych dla porównania FLD+FCD z LCIG i APO przyjęto roczny horyzont czasowy, który zdaniem Wnioskodawcy jest wystarczający, aby przedstawić różnicę w zakresie kosztów leczenia porównywanymi schematami. W przypadku porównania terapii z zastosowaniem FLD+FCD i DBS przyjęto 5-letni horyzont czasowy, ze względu na cykl życia urządzenia do stymulacji mózgu. Zgodnie z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej średni czas od momentu implantacji urządzenia do momentu wymiany baterii wynosi od 3 do 6 lat w zależności od typu stymulatora (krótszy okres dla stymulatorów starszej generacji, dłuższy w przypadku nowszych urządzeń).

Zgodnie z oszacowaniami CMA Wnioskodawcy stosowanie FLD+FCD w miejsce komparatorów w rocznym horyzoncie czasowym jest [redacted] w przypadku porównania z LCIG [redacted] oraz w przypadku porównania z APO [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami CCA Wnioskodawcy średnie 5-letnie koszty leczenia jednego pacjenta wynoszą [redacted] dla FLD+FCD oraz [redacted] dla DBS [redacted]

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższość FLD+FCD względem porównywanych komparatorów w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.** [redacted]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa; FLD+FCD) roztwór do infuzji, w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (Parkinson's disease, PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Wnioskowaną populację zdefiniowano w sposób prawidłowy. Brak uwag do uwzględnionych kosztów poza wskazanymi w ocenie analizy ekonomicznej.

Wyjściową liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej Wnioskodawca oszacował na podstawie opinii ekspertów. Uwzględnione dane są zgodne z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję oraz z pozyskanymi danymi NFZ. Nie uwzględniono możliwości zwiększenia liczby pacjentów włączanych do programu lekowego po objęciu finansowaniem produktu Produodopa, wynikającą z mniejszej inwazyjności terapii w stosunku do obecnie stosowanego produktu leczniczego Duodopa.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspeci kliniczni ankietowani przez Agencję nie zgłosili uwag do treści uzgodnionego programu lekowego. Jedynie prof. dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz w ramach uwagi do monitorowania programu wskazał, że: „W przypadku wymogu corocznego monitorowania przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w przebiegu Choroby Parkinsona skuteczności terapii w ramach programu, wobec dotychczasowej bezkosztowej pracy Zespołu przy kwalifikacji pacjentów należy uwzględnić konieczność wynagradzania pracy Zespołu Koordynacyjnego za wykonaną pracę oraz poświęcony na jej wykonanie czas”.

### Uwagi analityków Agencji

W kryteriach włączenia do programu wskazano, że konieczne jest „zapewnienie codziennej obecności i pomocy ze strony opiekuna w zakresie obsługi pompy” (pkt 6). Natomiast w ChPL Produodopa zawarto zapis dotyczący rozpoczęcia leczenia: „Pacjenci zakwalifikowani do leczenia produktem leczniczym Produodopa powinni być w stanie zrozumieć działanie systemu podawania i stosować go samodzielnie lub z pomocą opiekuna.” Na podstawie powyższego można wskazać, iż zapisy programu wykluczają możliwość leczenia pacjentów, którzy mogliby zrozumieć działanie systemu podawania i stosować go samodzielnie.


### Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

**Pyt. nr 1:** Czy uzasadnione jest wprowadzenie zapisu dotyczącego możliwości zmiany terapii z obecnej już w programie lekowym B.90. terapii lewodopa+karbidopa na foslewodopa+foskarbidopa oraz z foslewodopa+foskarbidopa na lewodopa+karbidopa. Jeśli uwzględnienie ww. zapisu do uzgodnionego programu lekowego jest uzasadnione, jakie skutki kliniczne wynikają z wprowadzenia możliwości takiej zamiany leczenia?

Ankietowani eksperci kliniczni wskazują, na zasadność wprowadzenia proponowanych zmian.

Brak jest danych klinicznych najwyższej jakości dot. skuteczności zamiany terapii lewodopa+karbidopa na foslewodopa+foskarbidopa oraz z foslewodopa+foskarbidopa na lewodopa+karbidopa (lub sekwencyjnego stosowania). Do badania RCT M15-736 nie włączano pacjentów, u których wcześniej stosowano dojelitowo połączenie lewodopa+karbidopa. W ramach kryteriów włączenia/wykuczenia do badań M15-741 i M15-739 nie odniesiono się do wcześniejszego zastosowania połączenia lewodopa+karbidopa (podanie dojelitowe).

Biorąc pod uwagę wyniki dot. bezpieczeństwa z uwzględnionych w AKL badań klinicznych metaanaliza wyników dla porównania LCIG vs BMT względem punktu końcowego AE prowadzące do przerwania terapii należy wskazać, że trwałe przerwanie terapii z powodu AE występowało u 4,6% pacjentów przyjmujących LCIG. Natomiast w badaniu M15-736 AE prowadzące do przerwania terapii obserwowano u 22% w ramieniu FLD+FCD. Proste zestawienie wyników badań klinicznych oraz



**Pyt. nr 2:** Czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie leczenia” są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanej w ramach ww. programu? Jeśli przedłożone wskaźniki efektywności terapii nie są wystarczające, proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję wskazują, że wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie leczenia” są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanej w ramach ww. programu. W dokumentach ChPL i wytycznych wskazuje się na uwzględnienie łącznego czasu spędzanego w stanie off lub w stanie on z uciążliwymi dyskinezami w ramach odpowiednio dostosowania dawki i oceny nasilenia choroby/oceny skuteczności terapii, jednakże nie odniesiono się wprost do wskaźników efektywności terapii definiowanej w UPL (tj. adekwatna odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja o co najmniej 30% czasu łącznie spędzanego w stanie off lub w stanie on z uciążliwymi dyskinezami w ciągu pierwszych 6 miesięcy ( $\pm 1$  miesiąc) od rozpoczęcia leczenia).

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

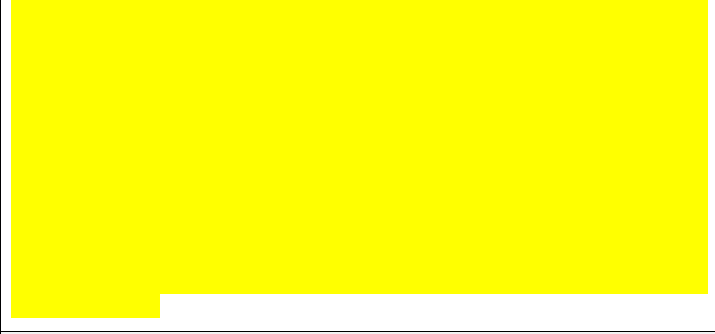

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację francuskiej agencji HTA - HAS 2023 (wskazano, że foslewodopa+foskarbidopa nie zapewnia poprawy rzeczywistych korzyści w strategii terapeutycznej leczenia choroby Parkinsona) oraz dwie rekomendacje pozytywne warunkowo (CADTH 2023 i NICE 2023) - warunkiem pozytywnej rekomendacji były kwestie związane z określeniem populacji docelowej oraz kwestie związane z kosztem terapii.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 62. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulację, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia (§5 ust. 5 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).</p> 	NIE	
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>		
<p>Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy (§6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W AKL i AE Wnioskodawcy jako komparatory uwzględniono m.in. APO i DBS, jednocześnie w AWB Wnioskodawcy wprowadzenie finansowania FLD/FCD nie wpływa na liczbę pacjentów stosujących ww. technologie medyczne, co wskazuje, iż w sposób błędny określono liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca wyjaśnia, iż „Przedłożone analizy są spójne w zakresie komparatorów, w szczególności APO i DBS zostały uwzględnione wśród komparatorów jako technologie medyczne refundowane i możliwe do zastosowania w populacji docelowej. Jednocześnie z opinii ekspertów klinicznych wynika, że terapie te nie będą zastępowane przez FLD+FCD”.</p> <p>Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.</p>

## 13. Źródła

### Badania pierwotne

- Aldred 2023** Aldred J, Freire-Alvarez E, Amelin AV, Antonini A, Bergmans B, Bergquist F, Bouchard M, Budur K, Carroll C, Chaudhuri KR, Criswell SR, Danielsen EH, Gandor F, Jia J, Kimber TE, i in. (2023) Continuous Subcutaneous Foslevodopa/Foscarbidopa in Parkinson's Disease: Safety and Efficacy Results From a 12-Month, Single-Arm, Open-Label, Phase 3 Study. *Neurol Ther* 12(6):1937–1958 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37632656/> [dostęp:21.02.2024 r.]
- Aldred 2022** Aldred J, Amelin A, Antonini A, Bergmans B, Bergquist F, Bouchard M, Budur K, Carroll C, Chaudhuri KR, Criswell S, Danielsen E, Freire Alvarez E, Gandor F, Jia J, Kimber T, i in. (2022) Continuous Subcutaneous Foslevodopa/qFoscarbidopa in Advanced Parkinson's Disease: Results From a 12-Month Phase 3 Study. *European Journal of Neurology* 29(Suppl 1):178–179.
- Chaudhuri 2022** Chaudhuri KR, Facheris M, Bergmans B, Bergquist F, Boon A, Criswell S, Jia J, Kukreja P, Mukai Y, Spiegel A, Zhang Z, Bergmann L, Pahwa R. (2022) Sleep and Efficacy Endpoint Correlations After 6 Months of Subcutaneous Foslevodopa/Foscarbidopa in Parkinson's Disease. *European Journal of Neurology* 29:309–310.
- Chung 2022** Chung SJ, Calopa M, Ceravolo MG, Tambasco N, Antonini A, Chaudhuri KR, Robieson WZ, Sánchez-Soliño O, Zadikoff C, Jin M, Barbato LM. (2022) Effects of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Compared with Optimized Medical Treatment on Nonmotor Symptoms in Advanced Parkinson's Disease: INSIGHTS Study. *Parkinsons Dis* 2022:1216975. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36388237/> [dostęp:21.02.2024 r.]
- Clinical Study Report M15-736** AbbVie Inc. (2021) M15-736 Clinical Study Report - materiały od klienta.
- Clinical Study Report M15-741** AbbVie Inc. (2021) M15-741 Clinical Study Report - materiały od klienta.
- Deuschl 2006** Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, i in. (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 355(9):896–908. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16943402/> [dostęp:21.02.2024 r.]
- Freire-Alvarez 2021** Freire-Alvarez E, Kurča E, Lopez Manzanares L, Pekkonen E, Spanaki C, Vanni P, Liu Y, Sánchez-Soliño O, Barbato LM. (2021) Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Reduces Dyskinesia in Parkinson's Disease in a Randomized Trial. *Mov Disord* 36(11):2615–2623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34236101/> [dostęp:21.02.2024 r.]
- Isaacson 2022** Isaacson S, Di Lorenzo G, Facheris M, Fung V, Henriksen T, Ikenaka K, Jia J, Kern D, Kukreja P, Santos Garcia D, Spiegel A, Zhang Z, Bergmann L, Carroll C. (2022) Subcutaneous Foslevodopa/Foscarbidopa in Parkinson's Disease: Results by Age, Disease Duration, and Baseline off time. *European Journal of Neurology* 29:444–445.
- Katzenschlager 2018** Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, Henriksen T, Laar T van, Spivey K, Vel S, Staines H, Lees A. (2018) Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 17(9):749–759. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30055903/> [dostęp:21.02.2024 r.]
- Kern 2023** Kern D, Dashtipour K, Aldred J, Kimber T, Iansek R, Kukreja P, Bergmann L, Fisseha N, Gupta R, Talapala S, Jeong A, Fung V, Lepetit V. (2023) Safety of Foslevodopa/Foscarbidopa During Optimization and Maintenance Treatment: Post Hoc Analysis of a Phase 3 Trial (S32.004). *Neurology* 100(17 Supplement 2).
- 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. (2014) 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* 13(2):141–149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24361112/> [dostęp:21.02.2024 r.]
- Robieson 2020** Robieson W, Zheng H, Locke C, Rosebraugh M, Facheris M. (2020) Efficacy of continuous subcutaneous infusion of ABBV-951 on early morning symptoms in advanced Parkinson's disease patients from a phase 1b study.
- Rosebraugh 2021** Rosebraugh, Matthew; Liu, Wei; Neenan, Melina; Facheris, Maurizio F. Foslevodopa/Foscarbidopa Is Well Tolerated and Maintains Stable Levodopa and Carbidopa Exposure Following Subcutaneous Infusion. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(4):1695-1702. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34366380/> [dostęp:21.02.2024 r.]
- Rothlind 2015** Rothlind JC, York MK, Carlson K, Luo P, Marks WJ, Weaver FM, Stern M, Follett K, Reda D, CSP-468 Study Group. (2015) Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86(6): 622–629. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185211/> [dostęp:21.02.2024 r.]
- Shprecher 2019** Shprecher D, Criswell S, Pavia N, Pahwa R, Locke C, Robieson W, Facheris M. (2019) Safety and Tolerability During a 4-Week Continuous Subcutaneous Infusion of ABBV-951, a New Drug Formulation for the Treatment of Parkinson's Disease: Final Results of a Phase 1b Study. *International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders.*
- Soileau 2022** Soileau MJ, Aldred J, Budur K, Fisseha N, Fung VS, Jeong A, Kimber TE, Klos K, Litvan I, O'Neill D, Robieson WZ, Spindler MA, Standaert DG, Talapala S, Vaou EO, i in. (2022) Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 21(12):1099–1109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36402160/> [dostęp:21.02.2024 r.]

- Stodmann 2020** Stodmann S, Rosebraugh M, Robieson W, Facheris M. (2020) Daily Time-Course of Efficacy of Continuous Subcutaneous Infusion of Foslevodopa/foscarbidopa in Advanced Parkinson Disease Patients from a Phase 1b Study.
- Weaver 2009** Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, i in. (2009) Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA 301(1):63–73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19126811/> [dostęp:21.02.2024 r.]
- Williams 2010** Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K, PD SURG Collaborative Group. (2010) Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. Lancet Neurol 9(6):581–591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874872/> [dostęp:21.02.2024 r.]

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CADTH 2023** Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health. CADTH Reimbursement Recommendation. Foslevodopa-Foscarbidopa (Vyalev). Canadian Journal of Health Technologies. July 2023 Volume 3 Issue 7. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0768%20Vyalev%20-%20Confidential%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf> [dostęp: 12.02.2024 r.]
- EAN/MDS 2022** Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol JC, Fabbrini G, Ferreira J, Foltynie T, Mir P, Schrag A, Seppi K, Taba P, Ruzicka E, Selikhova M, Henschke N, Villanueva G, Moro E. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society - European Section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. Eur J Neurol. 2022 Sep;29(9):2580-2595.
- HAS 2023** Haute Autorité de Santé. ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ.. AVIS SUR LES MEDICAMENTS. foslédodopa/foscarbidopa. SCYOVA 240 mg/mL+12 mg/mL, solution pour perfusion Primo-inscription. Adopté par la Commission de la transparence le 10 janvier 2024. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20367\\_SCYOVA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20367.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20367_SCYOVA_PIC_INS_AvisDef_CT20367.pdf) [dostęp: 12.02.2024 r.]
- NICE 2023** National Institute for Health and Excellence. Foslevodopa–foscarbidopa for treating advanced Parkinson's with motor symptoms. Technology appraisal guidance. Published: 29 November 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta934/resources/foslevodopa-foscarbidopa-for-treating-advanced-parkinsons-with-motor-symptoms-pdf-82615608069829> [dostęp: 12.02.2024 r.]
- PTChPiZR 2022** Bogucki A, Budrewicz S, Gajos A, Koziorowski D, Rudzińska-Bar M, Sławek J. (2022) Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. Pol. Przegl. Neurol 18(2):61–84
- PTChPiZR 2023** Bogucki A, Budrewicz S, Gajos A, Koziorowski D, Rudzińska-Bar M, Sławek J. (2023) Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (2023). Pol. Przegl. Neurol 2023;19(4):259-267.

### Pozostałe publikacje

- ChPL Dacepton** Charakterystyka Produktu Leczniczego Duodopa. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 03.02.2022 r.
- ChPL Duodopa** Charakterystyka Produktu Leczniczego Duodopa. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 10/2023.
- ChPL Produodopa** Charakterystyka Produktu Leczniczego Produodopa. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 09/2023.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Foslewodopa/Foskarbidopa (Produodopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Wersja 2.0. Aktualizacja 06.02.2024 r.
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Foslewodopa/Foskarbidopa (Produodopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Wersja 2.0. Aktualizacja 06.02.2024 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Foslewodopa/Foskarbidopa (Produodopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Wersja 2.0. Aktualizacja 06.02.2024 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet. Foslewodopa/Foskarbidopa (Produodopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Wersja 2.0. Aktualizacja 06.02.2024 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Foslewodopa/Foskarbidopa (Produodopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Wersja 2.0. 31.10.2023 r.
- Zał. 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Produodopa (Foslewodopa/Foskarbidopa).