



Rekomendacja nr 18/2024

z dnia 8 marca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Produodopa (foslewodopa + foskarbidopa)

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

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Produodopa (foslewodopa + foskarbidopa) w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest zasadność refundacji produktu leczniczego Produodopa w ramach programu lekowego B.90. „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)”. Produodopa jest prolekiem składającym się z monofosforanu lewodopy i monofosforanu karbidopy, w roztworze do podawania w ciągłej infuzji podskórnej, u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona u których dotychczasowe leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów.

Analiza skuteczności przedstawiona przez wnioskodawcę opiera się przede wszystkim na porównaniu pośrednim foslewodopy i foskarbidopy z lewodopą i karbidopą w postaci żelu dojelitowego (podawanego za pomocą PEG), apomorfina (w postaci infuzji podskórnej) oraz głęboką stymulacją mózgu (ang. *Deep Brain Stimulation*, DBS). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją w postaci foslewodopy z foskarbidopą a lewodopą i karbidopą w postaci żelu dojelitowego (PEG) oraz apomorfina (infuzja podskórna) w odniesieniu do takich punktów końcowych jak średnia zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez i czasu spędzonego w stanie *off*. Natomiast zestawienie wyników skuteczności ocenianej interwencji i głębokiej stymulacji mózgu wskazuje na podobną skuteczność obydwu terapii. W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących jakości życia i snu, wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości snu wśród pacjentów przyjmujących ocenianą technologię w porównaniu do lewodopy i karbidopy w postaci żelu dojelitowego [TD=-7,56 (95% CI: -12,77; -2,35)].

Analiza bezpieczeństwa oparta na ww. porównaniu pośrednim nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych pomiędzy ocenianą technologią a przyjętymi przez wnioskodawcę komparatorami. Wśród pacjentów przyjmujących skojarzenie foslewodopa + foskarbidopa obserwowano istotnie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem w porównaniu do BMT (ang. *Best Medical*

Therapy), stanowiącą skojarzenie lewodopy i karbidopy o natychmiastowym uwalnianiu, podawane doustnie [RR=1,36 (95%CI: 1,10; 1,67)].

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż oceniana technologia jest [REDAKTOWANE], a objęcie refundacją produktu leczniczego Produodopa będzie związane ze [REDAKTOWANE]

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi European Academy of Neurology, Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (PTChPiZR), u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona można stosować apomorfineę, lewodopę i karbidopę w postaci żelu dojelitowego oraz głęboką stymulację mózgu. W najnowszych wytycznych PTChPiZR z 2023 roku, obok wyżej wymienionych terapii, wskazuje się także równorzędnie foslewodopę z foskarbidopą, jednakże nie wskazano na przewagę jednej z możliwych metod terapii nad pozostałymi opcjami leczenia.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną francuskiej agencji HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*) z 2023 roku, w której jednocześnie wskazano, że terapia foslewodopą z foskarbidopą nie przynosi wzrostu korzyści terapeutycznych oraz dwie rekomendacje pozytywne warunkowo: CADTH 2023 (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) i NICE 2023 (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), które jako warunki refundacji wskazywały na precyzyjne określenie populacji docelowej oraz obniżenie kosztów terapii.

Biorąc pod uwagę, że Produodopa nie wykazuje znaczących różnic w skuteczności i bezpieczeństwie nad dostępnymi i refundowanymi obecnie technologiami oraz wzrost wydatków płatnika publicznego i niepewność dot. całkowitej liczby pacjentów włączanych do przedmiotowego programu lekowego [REDAKTOWANE]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Produodopa (foslewodopa + foskarbidopa), roztwór do infuzji, (240 mg + 12 mg)/ml, 7, fiol. 10 ml, GTIN: 08054083025162, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych. Związana jest z uszkodzeniem układu pozapiramidowego, a jej istotą jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie. Choroba ma charakter postępujący, narastają zaburzenia ruchowe, trudności w poruszaniu się oraz upadki. W zaawansowanym stadium, opisywanym jako obecność fluktuacji (stany *on* i *off*) i dyskinez płasawicznych, choroba powoduje ciężką niesprawność, prowadzącą do utraty samodzielności.

Prawdopodobieństwo zachorowania na chorobę Parkinsona wzrasta z wiekiem, a objawy pojawiają się najczęściej około 60. roku życia. Na chorobę Parkinsona cierpi obecnie około 1–2% populacji powyżej 65 roku życia, a zachorowalność wynosi 11-20/100 000 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Jako technologię alternatywną dla technologii medycznej złożonej z foslewodopy i foskarbidopy w postaci roztworu do infuzji, wnioskodawca wskazał głęboką stymulację mózgu, apomorfinę w postaci infuzji podskórnej oraz lewodopę i karbidopę w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG (ang. *Percutaneous Endoscopic Gastrostomy*, przezskórnej endoskopowej gastrostomii).

Wskazane przez wnioskodawcę technologie medyczne są rekomendowane w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz finansowane ze środków publicznych w Polsce. Wybór komparatora nie budzi zastrzeżeń.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produodopa jest prolekiem, który w warunkach *in vivo* przekształcany jest do lewodopy i karbidopy. Lewodopa ulega dekarboksylacji do dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym, a karbidopa hamuje pozamózgową dekarboksylację lewodopy do dopaminy, tym samym większa ilość lewodopy może być dostępna w ramach transportu do ośrodkowego układu nerwowego i przekształcana w dopaminę.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Produodopa jest wskazany 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.

Wniosek dotyczy „leczenia zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD 10: G.20)” i zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Wnioskodawca do analizy klinicznej włączył:

- Badania pierwotne dla skojarzenia foslewodopa + foskarbidopa:
 - M15-736; randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie fazy III. Interwencja: 24-godzinny wlew podskórny foslewodopy z foskarbidopą oraz doustne kapsułki placebo, komparator: 24-godzinny wlew podskórny placebo oraz kapsułki doustne zawierające lewodopę i karbidopę o natychmiastowym uwalnianiu, do stosowania jako lek ratunkowy w przypadku pogorszenia objawów motorycznych. Populacja: 74 pacjentów w grupie interwencji oraz 67 pacjentów w grupie komparatora.

- M15-741; jednoramienne, otwarte, badanie fazy III, interwencja: 24-godzinny wlew podskórny skojarzenia foslewodopa + foskarbidopa, populacja: 244 pacjentów.
- M15-739; jednoramienne badanie fazy Ib, oceniające bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę 4 tygodniowej ciągłej infuzji preparatu foslewodopa + foskarbidopa, populacja: 21 pacjentów.
- Badania pierwotne dla komparatora lewodopa + karbidopa – porównanie pośrednie:
 - Olanow 2014; randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkiowe badanie fazy III, interwencja: lewodopa + karbidopa (20 mg/ml i 5mg/ml) we wlewie dojelitowym, rano w dawce bolusowej, następnie we wlewie ciągłym przez resztę dnia z nocną przerwą oraz placebo w postaci tabletek doustnych, komparator: lewodopa + karbidopa (100 mg / 25 mg) o natychmiastowym uwalnianiu, podawana doustnie w podzielonych dawkach w ciągu dnia oraz placebo w postaci żelu dojelitowego (roztwór soli sodowej karboksymetylocelulozy). Dozwolone było stosowanie leków przeciwparkinsonowskich (z wyjątkiem apomorfiny) pod warunkiem, że pacjent przyjmował stałe dawki 4 tyg. przed włączeniem do badania i dawkowanie nie uległo zmianie w trakcie badania oraz stosowanie terapii ratunkowej w postaci doustnej lewodopy + karbidopy o natychmiastowym uwalnianiu w przypadku utrzymujących się stanów *off*. Populacja: 37 pacjentów w grupie interwencji oraz 34 pacjentów w grupie komparatora.
 - DYSCOVER; randomizowane, wielośrodkiowe, otwarte badanie fazy IIIb, interwencja: lewodopa + karbidopa (20 mg/ml i 5mg/ml) we wlewie dojelitowym, komparator: kontynuacja dotychczasowego leczenia, pacjenci mogli również kontynuować terapię amantadyną, jeśli przyjmowali ją przed rozpoczęciem badania. Dopuszczalne było stosowanie terapii ratunkowej w postaci doustnej lewodopy i karbidopy o natychmiastowym uwalnianiu w przypadku utrzymujących się stanów *off*. Populacja: 28 pacjentów w grupie interwencji oraz 33 w grupie komparatora.
 - INSIGHTS; randomizowane, otwarte, międzynarodowe, wielośrodkiowe fazy IIIb, interwencja: lewodopa + karbidopa we wlewie dojelitowym, komparator: kontynuacja dotychczasowego leczenia. Wszyscy pacjenci mogli kontynuować terapię preparatami lewodopy, jeśli przyjmowali ją przed rozpoczęciem badania. W grupie interwencji dopuszczalne było przyjmowanie wszystkich leków stosowanych w chorobie Parkinsona (z wyjątkiem ciągłego podskórnego podania lewodopy i apomorfiny) po 28 dniu od rozpoczęcia interwencji, jeśli było to konieczne do leczenia. Populacja: 43 pacjentów w grupie interwencji, 44 pacjentów w grupie komparatora.
- Badania pierwotne dla komparatora w postaci apomorfiny – porównanie pośrednie:
 - TOLEDO; randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkiowe badanie fazy III, interwencja: apomorfiną w postaci podskórnej infuzji ciągłej, komparator: placebo (sól fizjologiczna) oraz kontynuacja dotychczasowego leczenia. W badaniu dopuszczono możliwość stosowania leczenia ratunkowego w postaci lewodopy w dawce 300 mg/dzień, populacja: 53 pacjentów w grupie interwencji oraz 53 pacjentów w grupie komparatora.
- Badania pierwotne dla komparatora w postaci głębokiej stymulacji mózgu – porównanie pośrednie:
 - Weaver 2009; otwarte badanie RCT, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem głębokiej stymulacji mózgu względem optymalnej terapii doustnej, interwencja: stała stymulacja za pomocą dwóch elektrod, komparator:

kontynuacja dotychczasowego leczenia. Populacja: 121 pacjentów w grupie interwencji oraz 134 w grupie komparatora.

- Deuschl 2006; otwarte badanie RCT, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem głębokiej stymulacji mózgu względem optymalnej terapii doustnej, interwencja: stała stymulacja mózgu za pomocą dwóch elektrod, komparator: kontynuacja dotychczasowego leczenia. Populacja: 78 pacjentów w grupie interwencji oraz 78 pacjentów w grupie komparatora.
- PD SURG – RCT, badanie otwarte, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem głębokiej stymulacji mózgu względem optymalnej terapii doustnej. Interwencja: stała stymulacja mózgu za pomocą elektrod, STN lub GPi. Komparator: kontynuacja dotychczasowego leczenia z użyciem apomorfiny, antagonistów dopaminy, inhibitorów MOA-B, COMT, amantadyny lub innych leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona. Populacja: 183 pacjentów w grupie interwencji oraz 183 pacjentów w grupie komparatora.

Ponadto, wnioskodawca włączył do analizy publikację Shprecher 2019 będącą uzupełnieniem danych dot. bezpieczeństwa z badania M15-739.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań RCT włączonych do przeglądu zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 (ang. *Risk of Bias version 2*) The Cochrane Collaboration.

Ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach M15-736, Olanow 2014 i TOLEDO oceniono jako niskie we wszystkich domenach oraz jako niejasne (budzące zastrzeżenia) w przypadku badań DYSCOVER, INSIGHTS, Weaver 2009, PD SURG oraz Deuschl 2006. Zwiększone ryzyko błędu systematycznego w powyższych badaniach związane było 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 NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), służącego do oceny serii przypadków. Badanie M15-741 uzyskało 8/8 pkt., a badanie M15-739 uzyskało 6/8 pkt.

Skuteczność

Porównanie pośrednie (foslewodopa + foskarbidopa vs lewodopa i karbidopa w postaci żelu dojelitowego)

Komplikacje późnego okresu choroby

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją w postaci foslewodopy z foskarbidopą a lewodopą i karbidopą w postaci żelu dojelitowego w odniesieniu do średniej zmiany czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez oraz problematycznych dyskinez i czasu spędzonego w stanie *off*.

Jakość życia i snu

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości snu wśród pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję w porównaniu do lewodopy i karbidopy w postaci żelu dojelitowego [TD=-7,56 (95% CI: -12,77; -2,35)].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami dla punktów końcowych dotyczących zmiany jakości życia pacjentów w przypadku zmiany jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L i kwestionariusza PDQ-39.

Porównanie pośrednie (foslewodopa + foskarbidopa vs apomorfina)

Komplikacje późnego okresu choroby

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do średniej zmiany czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez oraz problematycznych dyskinez i czasu spędzonego w stanie *off*.

Jakość życia i snu

W wyniku porównania pośredniego nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy interwencjami w zakresie punktu końcowego dotyczącego wyników kwestionariusza MDS-UPDRS III (ang. *Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, skala oceny choroby Parkinsona stworzona przez Movement Disorder Society).

Zestawienie wyników (foslewodopa + foskarbidopa vs głęboka stymulacja mózgu)

Komplikacje późnego okresu choroby

Zestawienie wyników wskazuje na podobną skuteczność obu interwencji. Zarówno wśród pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną foslewodopa + foskarbidopa, jak i poddanych głębokiej stymulacji mózgu obserwuje się istotne wydłużenie czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez w porównaniu do BMT (ang. *Best Medical Therapy*), 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)].

Jakość życia i snu

Zestawienie danych z badań randomizowanych wskazuje, iż wśród pacjentów przyjmujących interwencję w postaci foslewodopa + foskarbidopa, jakość życia poprawia się w porównaniu do BMT [TD=-4,1 (95%CI: -8,14; -0,05)]. Należy mieć na uwadze, że pomimo, iż wartości liczbowe wskazują na istotność statystyczną wyniku, nie można jednoznacznie potwierdzić tej obserwacji ze względu na zwiększone ryzyko błędu I rodzaju wykazane w testowaniu hierarchicznym.

Wśród pacjentów, których poddano głębokiej stymulacji mózgu nie zaobserwowano istotnej różnicy [TD=0,70 (95%CI: -16,74; 18,15)] i [TD=-1,22 (95%CI: -10,02; 7,58)].

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie (foslewodopa + foskarbidopa vs lewodopa i karbidopa w postaci żelu dojelitowego)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Porównanie pośrednie (foslewodopa + foskarbidopa vs apomorfina)

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w zakresie częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Porównanie wyników (foslewodopa + foskarbidopa vs głęboka stymulacja mózgu)

Występuje istotnie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu do BMT dla obydwu interwencji.

Ponadto, wśród pacjentów przyjmujących skojarzenie foslewodopa + foskarbidopa obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem w porównaniu do BMT [RR=1,36 (95%CI: 1,10; 1,67)].

Wśród pacjentów poddanych głębokiej stymulacji mózgu obserwuje się natomiast istotnie wyższe ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych [RR= 3,53 (95%CI: 2,18; 5,72)] oraz upadków [RR= 2,95 (95%CI: 1,19; 7,30)] i zapań [RR= 2,83 (95%CI: 1,36; 5,87)].

W przypadku terapii foslewodopą i foskarbidopą najczęściej obserwowanymi działaniami niepożdanymi związanymi z podaniem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień, ból oraz

zapalenie tkanki łącznej. W przypadku głębokiej stymulacji mózgu najczęściej obserwowano ból związany z zabiegiem oraz zakażenie rany pooperacyjnej.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

ChPL Produodopa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) zgłaszanymi we wszystkich badaniach fazy III przez pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Produodopa były zdarzenia w miejscu infuzji (rumień w miejscu infuzji, zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji, guzek w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, reakcja w miejscu infuzji i zakażenie w miejscu infuzji), omamy, upadek i niepokój.

Ostrzeżenia specjalne

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. 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. Po nagłym odstawieniu leków przeciwparkinsonowskich obserwowano objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny. U pacjentów z chorobą Parkinsona rzadko obserwowano także rabdomiolizę, wtórną do złośliwego zespołu neuroleptycznego, lub ciężkich dyskinez. Podczas leczenia produktem 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. 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.

URPL, EMA i FDA

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

VigiBase

Na dzień 14.02.2024 r. odnotowano 11 działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu produktu leczniczego Produodopa od czasu wprowadzenia leku na rynek.

ADRReports

W europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA nie odnaleziono informacji na temat podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących skojarzenie foslewodopy i foskarbidopy.

Ograniczenia analizy

Wnioskodawca wśród ograniczeń analizy klinicznej wymienia m.in. brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatorów oraz uwzględnienie w przytoczonych badaniach populacji szerszej niż wnioskowana. Dodatkowe ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków Agencji to m.in. fakt, iż badanie M15-736 cechuje się wysokim ryzykiem odkrycia, do którego ramienia pacjent został przypisany, ponieważ leczenie foslewodopą i foskarbidopą miało charakter ciągły, co wiąże się z potencjalnym ryzykiem wystąpienia błędów systematycznego.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 PLN).

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

Dla porównania foslewodopa + foskarbidopa z lewodopa + karbidopa w postaci żelu dojelitowego i apomorfina przeprowadzono analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Dla porównania foslewodopa + foskarbidopa z głęboką stymulacją mózgu przeprowadzono analizę ekonomiczną w formie analizy konsekwencji kosztów (CCA).

Przyjęto roczny horyzont czasowy w analizie minimalizacji kosztów oraz pięcioletni horyzont czasowy, w analizie konsekwencji kosztów.

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie skojarzenia foslewodopa + foskarbidopa w miejsce komparatorów w rocznym horyzoncie czasowym jest [redacted] o:

- [redacted] w przypadku porównania z lewodopa + karbidopa w postaci żelu dojelitowego,
- [redacted] w przypadku porównania z apomorfina.

Zgodnie z oszacowaniami CCA wnioskodawcy średnie 5-letnie koszty leczenia jednego pacjenta wyniosą:

- [redacted] dla skojarzenia foslewodopa + foskarbidopa oraz [redacted] dla głębokiej stymulacji mózgu, [redacted] oraz [redacted] dla skojarzenia foslewodopa + foskarbidopa [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości dla CMA

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości dla CCA

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia analizy

Wnioskodawca wśród ograniczeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej wymienia: brak uwzględnienia w obliczeniach przerwania terapii i zmiany leczenia, założenie stałego sposobu dawkowania leków, brak szczegółów dotyczących praktyki w zakresie stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowskich wraz z porównywanymi interwencjami, brak uwzględnienia występowania zdarzeń niepożądanych i ich wpływu na koszty i jakość życia.

[redacted]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)

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

Z uwagi na brak przedstawienia randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższość ocenianej technologii względem komparatorów w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

[REDAKTION]

- [REDAKTION]
- [REDAKTION]
- [REDAKTION]

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

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

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

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

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

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę NFZ i pacjenta).

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od stycznia 2024 r.)

Porównano dwa scenariusze: istniejący, w którym produkt Produodopa nie jest refundowany ze środków publicznych w omawianym wskazaniu i nowy, w którym terapia produktem leczniczym Produodopa będzie finansowana ze środków publicznych w omawianym wskazaniu w ramach programu lekowego B.90.

Prognozowana łączna liczba chorych, u których zastosowana będzie terapia ocenianym produktem leczniczym wynosi [REDAKTION]

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Produodopa będzie związane ze [REDAKTION]

- [REDAKTION]
- [REDAKTION]

[REDAKTION]

- [REDAKTION]

• [redacted]
Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność oszacowań wielkości populacji docelowej oraz brak uwzględnienia możliwości zwiększenia liczby pacjentów włączanych do programu lekowego po objęciu finansowaniem produktu Produodopa.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję nie zgłosili uwag do treści uzgodnionego programu lekowego.

Wraz ze zleceniem Minister Zdrowia przekazał prośbę o rozważenie:

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, a 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.

Brakuje jednak danych klinicznych najwyższej jakości dot. skuteczności zamiany terapii lewodopa + karbidopa na foslewodopa + foskarbidopa oraz z foslewodopa + foskarbidopa na lewodopa + karbidopa lub sekwencyjnego stosowania. Biorąc pod uwagę wyniki dot. bezpieczeństwa z uwzględnionych w analizie klinicznej badań (metaanaliza wyników dla porównania lewodopa i karbidopa w postaci żelu dojelitowego vs BMT względem działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii) należy wskazać, że trwałe przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych występowało u 4,6% pacjentów przyjmujących lewodopę i karbidopę w postaci żelu dojelitowego. Natomiast w badaniu M15-736 działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii obserwowano u 22% w ramieniu foslewodopa + foskarbidopa.

[redacted]

Warto jednocześnie wskazać, iż obecnie zamiana leczenia w programie zachodzi relatywnie nieczęsto i dotyczy pojedynczych przypadków.

2. Czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie leczenia” są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanej w ramach ww. programu, a jeśli nie, należy wskazać dodatkowe wskaźniki, 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 wytycznych klinicznych 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 (± 1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Zaproponowano rozwiązanie polegające na

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne kliniczne

W wyniku wyszukiwania wytycznych dotyczących leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona odnaleziono dokumenty European Academy of Neurology, Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych.

Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych, u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona można stosować apomorfina, lewodopę i karbidopę w postaci żelu dojelitowego oraz głęboką stymulację mózgu. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych z 2023 roku, obok wyżej wymienionych technologii, wskazują także oceniane skojarzenie foslewodopa + foskarbidopa. Nie wskazano jednak na przewagę żadnej z wymienionych metod terapii nad pozostałymi formami leczenia.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację francuskiej agencji HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*) z 2023 roku, w której wskazano, że terapia skojarzona foslewodopa + foskarbidopa nie zapewnia wzrostu korzyści terapeutycznych wśród leczonych na chorobę Parkinsona oraz dwie rekomendacje pozytywne warunkowo; CADTH 2023 (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) i NICE 2023, które zwracały uwagę na trudności z określeniem populacji docelowej oraz na koszt terapii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.12.2023 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.1729.2023.14.JWI), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Produodopa (foslewodopa + foskarbidopa), roztwór do infuzji, (240 mg + 12 mg)/ml, 7, fiol. 10 ml, GTIN: 08054083025162 na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 17/2024 z dnia 4 marca 2024 roku w sprawie oceny leku Produodopa (foslewodopa + foskarbidopa) w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)”.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2024 z dnia 4 marca 2024 roku w sprawie oceny leku Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa) w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)”
2. Raport nr OT.423.1.49.2023. 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. Data ukończenia: 22.02.2024 r.