



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Produodopa (foslewodopa+foskarbidopa), roztwór do infuzji, (240 mg + 12 mg)/ml, 7, fiol. 10 ml, GTIN: 08054083025162, w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do poziomu porównywalnego z aktualnie stosowanym w ramach programu lekowego produktem DuoDopa.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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). Jako komparatory przyjęto w przedmiotowym stanowisku: głęboką stymulację mózgu (DBS), apomorfina (APO) w postaci infuzji podskórnej oraz lewodopę+karbidopę (LCIG) w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG. Wskazane technologie są rekomendowane w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz finansowane ze środków publicznych w Polsce. 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. Zarejestrowane wskazanie dla leku brzmi: „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”.

Dowody naukowe

Porównanie pośrednie skuteczności (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, mierzoną w skali PDSS-2, 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 skuteczności (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)].

Zestawienie wyników dotyczących skuteczności (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).

Analiza 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 działaniem niepożądanym związanym 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.

Zestawienie 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.

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 przewagę jednej z możliwych metod terapii nad pozostałymi formami leczenia. Analiza obejmowała następujące rekomendacje medyczne PTChPiIZR 2023, PTChPiIZR 2022 (Polska) oraz EAN/MDS-ES 2022 (Europa).

Problem ekonomiczny

Wyniki przeprowadzonej CMA wskazują, iż w horyzoncie jednego roku terapia za pomocą leku Produodopa jest droższa od kosztów terapii za pomocą leku Duodopa.

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 przypadku niepowodzenia terapii z zastosowaniem środków doustnych, pacjenci w Polsce mają dostęp do leczenia w ramach programu lekowego B.90 terapiami:

- apomorfina w postaci infuzji podskórnej,
- lewodopa/karbidopa (LD/CD) w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG – produkt DuoDopa (DD).

Dodatkowo, z kilkoma ograniczeniami, dla pacjentów dostępna jest również terapia DBS, rozliczana w ramach katalogu JGP.

W związku z zaleceniami wytycznych, aktualną praktyką oraz statusem refundacyjnym w Polsce, terapie te będą stanowić komparator w ramach analiz HTA.

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. Ta wielkość waha się pomiędzy 150 a 180 pacjentów w programie w pierwszym roku. Trudne jest szacownie wpływu na budżet płatnika, gdyż nie da się określić liczby pacjentów

zmieniających terapię w ramach programu, np. ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną 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.

Główne argumenty decyzji

- *Produodopa wykazuje podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.*
- *Technologia nie wykazuje znaczących różnic w skuteczności i bezpieczeństwie nad dostępnymi i refundowanymi obecnie technologiami, czy to w ramach programu B.90 czy też JGP.*
- *Ewentualne finansowanie produktu Produodopa jest zgodne z polityką opartą na wartości dla pacjenta.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023, poz. 826, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)»”, data ukończenia: 22 lutego 2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów/eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.