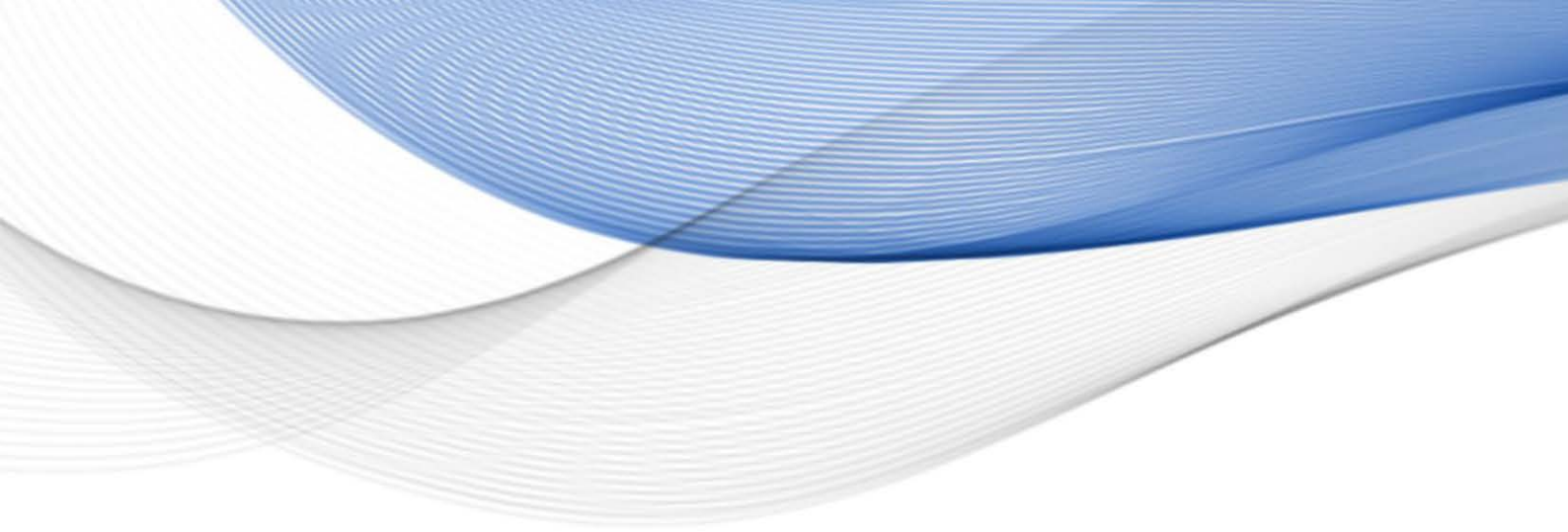




Lecigon[®] (lewodopa + karbidopa + entakapon) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona

Odpowiedź na pismo DCh.423.1.4.2025.2.DN z dnia 29 października 2025 r.

Warszawa, listopad 2025

Autorzy

[REDACTED]

Konsultanci

[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze DCh.423.1.4.2025.2.DN z dnia 29 października 2025 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

Ad. I. Analiza kliniczna (AKL):

1. *Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji, nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit. c Rozporządzenia).*
 - a) *Dla technologii opcjonalnych zawężono kryteria włączenia badań pod względem skuteczności do tych, w których przedstawiono wynik w TRS (ang. treatment reponse scale), natomiast dla ocenianej interwencji możliwe było włączenie badań zawierających takie punkty końcowe jak: czas spędzony w stanie „on” oraz „off”, UPDRS, jakość życia i bezpieczeństwo. Takie zawężenie uniemożliwiło włączenie badań dla technologii opcjonalnych i potencjalnie przeprowadzenie porównania pośredniego.*

Odpowiedź: Zwracamy uwagę, że kryteria selekcji badań pierwotnych znajdują się w rozdziale 2.2 AKL (str. 12-17), stąd powyższe zastrzeżenie jest niezasadne. Uwaga doprecyzowująca zastrzeżenia AOTMiT dt. strategii przeszukiwania danych również nie jest zasadna, ponieważ nie jest prawdą, że w ramach ocenianej interwencji była możliwość oceny jakiegokolwiek innego punktu niż TRS. Cytowane przez agencję punkty końcowe dt. stanu „on” i „off” były oceniane w oparciu o skalę TRS. Zidentyfikowane prace dla wnioskowanej technologii nie zawierają danych dt. UPDRS i jakości życia. Biorąc pod uwagę zakres punktów końcowych ocenianych w badaniu zidentyfikowanym dla wnioskowanej technologii oraz okres obserwacji (obserwacja 1-dniowa) nie jest możliwe przedstawienie porównania pośredniego z jakimkolwiek badaniem zidentyfikowanym dla technologii opcjonalnych. Warto podkreślić, że AOTMiT w lutym 2024 roku oceniał dostępność dowodów dla technologii opcjonalnych (AWA do zlecenia MZ 149/2023 ZLC - <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8299-149-2023-zlc>) - **żadne z badań włączonych do tej AWA nie pozwala na przeprowadzenie porównania pośredniego technologii opcjonalnych z wnioskowaną technologią.**

2. *Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).*
 - a) *W analizie klinicznej nie uwzględniono wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla apomorfiny, foslewodopy+foskarbidopy oraz DBS. Należy zwrócić uwagę, iż w ramach AE wnioskodawcy zestawiono wyniki skuteczności dla komparatorów (m. in. zmiana czasu spędzonego w stanie „on”). Jednakże, w AKL publikacje te zostały wykluczone ze względu na „brak adekwatnych wyników”*

oraz „brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji”. W celu ujednolicenia analiz, w AKL należy przedstawić wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z publikacji zawartych w AE.

Odpowiedź: Powyższe stwierdzenie nie jest prawdziwe - AKL wnioskodawcy zawiera porównanie bezpośrednie z LCIG (lewodopa + karbidopa), zatem **zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi**. Jak podkreślono w poprzednim punkcie odpowiedzi, żadne zidentyfikowane badanie dla technologii opcjonalnych nie spełniło kryterium włączenia do przeglądu tj. metodyka tych badań i sposób prezentacji wyników uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego lub choćby zestawienia wyników badań klinicznych. Zwracamy uwagę, że celem analizy nie była ocena skuteczności i bezpieczeństwa apomorfiny, foslewodopy+foskarbidopy oraz DBS, stąd przedstawianie wyników dla tych technologii bez możliwości odniesienia ich do wnioskowanej technologii jest bezcelowe tj. nie niesie żadnej informacji istotnej dla decydenta w kontekście wnioskowanej technologii. Warto podkreślić, że skuteczność i bezpieczeństwo wyżej wymienionych technologii opcjonalnych było przedmiotem oceny AOTMiT (ostatnio AWA do zlecenia MZ 149/2023 ZLC (<https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8299-149-2023-zlc>), co więcej, technologie te są refundowane ze środków publicznych.

b) Dodatkowo w przypadku braku odnalezienia badań o wysokiej wiarygodności dla technologii alternatywnych, niezasadnym wydaje się ograniczenie kryteriów włączenia do przeglądu, które skutkowało wykluczeniem badań retrospektywnych w tym RWD, które mógłby posłużyć do przeprowadzenia porównania pośredniego ze schematem LECIG (lewodopa + karbidopa + entakapon).

Odpowiedź: Zwracamy uwagę, że ograniczeniem AKL wnioskodawcy nie jest brak odnalezienia badań o wysokiej wiarygodności dla technologii alternatywnych - takie badania istnieją i były przedmiotem oceny AOTMiT w AWA do zlecenia MZ 149/2023 ZLC (<https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8299-149-2023-zlc>).

Ograniczeniem jest dostępność badań o wysokiej wiarygodności dla technologii wnioskowanej, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania z technologiami opcjonalnymi. Wyjątkiem jest przedstawione w AKL wnioskodawcy badanie LSM-003 porównujące LECIG z LCIG. Zwracamy uwagę, że strategia przeszukiwania baz danych dla wnioskowanej technologii nie zawierała żadnych ograniczeń metodycznych i do przeglądu wnioskodawcy włączono również badania RWD dla wnioskowanej technologii (patrz rozdział 6 AKL). W kontekście wnioskowanego przez AOTMiT porównania pośredniego z wykorzystaniem RWD to zwracamy uwagę, że zarówno wytyczne HTA jak i rozporządzenie dt. minimalnych wymagań dla analiz HTA nie wskazuje na konieczność lub zasadność dokonywania takich porównań. Warto podkreślić, że wytyczne EU HTA (https://health.ec.europa.eu/document/download/1f6b8a70-5ce0-404e-9066-120dc9a8df75_en?filename=hta_practical-guideline_direct-and-indirect-comparisons_en.pdf), nie zalecają przeprowadzania tego typu analiz. Brak zdefiniowanej metodyki dla takiego porównania oraz skrajnie niska wiarygodność wniosków płynących z takiej analizy, wobec dostępu do porównania bezpośredniego z głównym komparatorem

dla wnioskowanej technologii jakim jest wlew LCIG, czyni próby porównywania wnioskowanej technologii z apomorfina, foslewodopą+foskarbidopą oraz DBS z wykorzystaniem danych RWD bezprzedmiotowe, nieinformatywne i pozbawione uzasadnienia merytorycznego.

3. *Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji, nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).*

a) *W cytowanej publikacji Senek 2016 nie odnaleziono części wyników zawartych w analizie klinicznej. Proszę o wskazanie źródła lub udostępnienie danych dotyczących wszystkich porównywanych punktów końcowych, takich jak średni procent czasu „on” i „off” oraz występowanie dyskinez.*

Odpowiedź: Zwracamy uwagę, że w opisie tabeli z wynikami (tabela 8) znajduje się informacja, że przedstawione wyniki pochodzą z raportu PAR. Dostęp do raportu jest możliwy przez link:
https://docetp.mpa.se/LMF/Lecigon%20intestinal%20gel%20ENG%20PAR_09001bee813fbfeb.pdf

Ad. II. W ramach analizy ekonomicznej (AE)

1. *AE nie zawiera analizy podstawowej o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

a) *W ramach AE wnioskodawca zdecydował się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów dla schematu LECIG vs LCIG (lewodopa + karbidopa), argumentując wybór typu analizy (podpunkt 1.4 Typ analizy ekonomicznej, str. 9 AE):*

„W badaniu LSM-003, wykazano, że ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC₀₋₁₄) na lewodopę nie różniła się znacząco między porównywanymi terapiami (tj. w badaniu wykazano, że w przypadku preparatu LECIG można z powodzeniem zredukować dawkę lewodopy, bez obniżenia ekspozycji na tę substancję). Również średnie wyniki uzyskane w skali TRS (skala odpowiedzi na leczenie, ang. Treatment Response Scale) nie różniły się istotnie między porównywanymi ramionami leczenia”).

Równocześnie, w zidentyfikowanych ograniczeniach (podpunkt 7.2 Zidentyfikowane ograniczenia AKL) wskazano, iż badanie to nie zostało zaprojektowane do porównywania terapii pod względem odpowiedzi klinicznej oraz brakuje w nim mocy statystycznej, aby wnioskować o wydajności klinicznej. Tym samym wątpliwości budzi przyjęcie założenia o wykazaniu równoważności terapeutycznej schematów LECIG oraz LCIG i zasadność przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

Odpowiedź:

Zastosowanie analizy minimalizacji kosztów zostało uzasadnione celem i zakresem dostępnych badań klinicznych. Badanie LSM-003 nie było zaprojektowane w celu porównania skuteczności klinicznej terapii LECIG i LCIG, lecz miało na celu ocenę farmakokinetyki nowo opracowanego żelu dojelitowego zawierającego lewodopę, karbidopę i entakapon (LECIG) w porównaniu ze standardowym żelem lewodopa-karbidopa (LCIG).

W badaniu wykazano, że ogólnoustrojowa ekspozycja na lewodopę (AUC_{0-14}) po zastosowaniu LECIG z redukcją dawki lewodopy o 20% nie różniła się istotnie od ekspozycji obserwowanej po zastosowaniu LCIG w standardowej dawce. Ponieważ efekt kliniczny lewodopy jest ściśle zależny od ekspozycji na substancję czynną, można racjonalnie założyć, że podobna biodostępność przekłada się na porównywalny efekt terapeutyczny [Contin 2010*].

Wyniki badania LSM-003 wskazują na porównywalną ekspozycję farmakokinetyczną, co uzasadnia przyjęcie założenia o równoważnych efektach terapeutycznych pomiędzy badanymi schematami. W związku z tym przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów było uzasadnione – różnice między terapiami dotyczą przede wszystkim aspektów kosztowych, a nie skuteczności klinicznej.

Jednocześnie pragniemy przypomnieć, że § 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia brzmi: "Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera: 1) analizę podstawową". Analiza podstawowa została przedstawiona w rozdziale 3.1.1 str. 29 AE wnioskodawcy. Tym samym niezasadne jest stwierdzenie, że AE wnioskodawcy nie spełnia tego punktu Rozporządzenia. Jednocześnie Rozporządzenie definiuje zakres analizy podstawowej w kolejnych ustępach - analiza Wnioskodawcy zawiera wszystkie przewidziane prawem elementy AE.

b) Analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów m.in. w przypadku braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami. W sytuacji takiej należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach; preferowane są QALY (ang. quality adjusted life years; lata życia skorygowane o jakość), LY (ang. life years, lata życia) lub inne jednostki naturalne. Należy mieć jednak na uwadze, że w AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla rozbieżnych punktów końcowych, a także koszty wskazywano dla odmiennych horyzontów czasowych.

Odpowiedź:

W wytycznych wskazano, że **należy dążyć** do przedstawienia wyników zdrowotnych w porównywalnych jednostkach (np. QALY, LY). Niemniej jednak, w przypadku ocenianej interwencji nie zidentyfikowano danych umożliwiających przeliczenie wyników klinicznych na wspólne jednostki efektu zdrowotnego. Dostępne badania różniły się pod względem

* Contin M, Martinelli P. Pharmacokinetics of levodopa. J Neurol. 2010 Nov;257(Suppl 2):S253-61.

punktów końcowych oraz horyzontów czasowych, **co uniemożliwiało wiarygodne modelowanie efektu w QALY lub LY**. Ponadto wyrażenie „należy dążyć” nie oznacza bezwzględnego obowiązku zastosowania porównywalnych jednostek, lecz wskazuje na preferencję metodyczną – czyli kierunek, w którym analityk powinien zmierzać, o ile pozwalają na to dostępne dane. Ze względu na brak możliwości ujednolicenia wyników zdrowotnych, w ramach niniejszej analizy, na podstawie dostępnych danych, wybrano punkty końcowe, który były jak najbardziej zbliżone do siebie, tj. skupiono się na wynikach w zakresie czasu spędzanego w stanie on.

Przy szacowaniu kosztów terapii zastosowano horyzont czasowy odpowiadający dostępnym danym klinicznym (1 dzień vs 12 tygodni vs 24 tygodnie), aby zachować spójność analiz, stąd koszty zostały przedstawione w różnym horyzoncie.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT oszacowano współczynnik efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość. W tym celu wykorzystano następujące założenia:

- QALY oszacowano przy uwzględnieniu:
 - średniej wartości użyteczności dla pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona na poziomie: 0,499 – dane opisane szczegółowo w załączonym dokumencie z opisem analizy ekonomicznej (rozdział 2.1.2, tabela 4) – wartość użyteczności przeliczono adekwatnie do uwzględnionego horyzontu analizy (tj. 12/24 tygodnie);
 - przyrostu QALY o 0,0178 za rok w przypadku 1 dodatkowej godziny spędzonej w stanie on bez kłopotliwych dyskinez – wartości przeliczone adekwatnie do uwzględnionego horyzontu analizy. Wobec ograniczonej liczby danych dla stanów zdrowia w chorobie Parkinsona, analizy ekonomiczne wykorzystują model regresji (*linear mixed model*) na mapowanych wartościach EQ-5D-3L. W analizie Chaudhuri 2022 model regresji oszacował, że zmiana kategorii OFF wiąże się ze spadkiem użyteczności o 0,071. Kategorie OFF w danych były definiowane co 25% czasu czuwania (tj. ok. 4 godziny). Otrzymany w regresji ubytek 0,071 dotyczy więc przejścia o jeden „próg” OFF (≈ 4 h). Przyjmując liniową zależność (zgodną z zastosowanym modelem regresji), przyrost użyteczności na 1 dodatkową godzinę w stanie ON oszacowaliśmy jako: $0,071 / 4 = 0,01775 \approx 0,0178$ na godzinę ON[Chaudhuri 2022][†].

[†] Chaudhuri KR, Pickard AS, Alobaidi A, Jalundhwala YJ, Kandukuri PL, Bao Y, Sus J, Jones G, Ridley C, Oddsdottir J, Najle-Rahim S, Madin-Warburton M, Xu W, Schrag A. The Cost Effectiveness of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in the Treatment of Advanced Parkinson's Disease in England. *Pharmacoeconomics*. 2022 May;40(5):559-574.

Tab. 1. Oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Schemat leczenia	Produodopa®	Dacepton®	DBS
Punkt końcowy	Zmiana czasu spędzonego w stanie on bez problematycznych dyskinez vs wartość wyjściowa [h/dzień]	Zmiana czasu spędzonego w stanie on bez problematycznych dyskinez vs wartość wyjściowa [h/dzień]	Zmiana czasu spędzonego w stanie on bez problematycznych dyskinez vs wartość wyjściowa [h/dzień]
Horyzont	12 tygodni	12 tygodni	24 tygodnie
Wynik	N = 73 2,72 (SE=0,52)	N = 53 2,77 (SD=3,26)	N = 121 4,6 (95% CI: 3,8; 5,3)
QALY	0,13	0,13	0,27
Koszt terapii w danym horyzoncie czasowym [PLN]	25 923	11 836	11 766*
CUR [PLN]	205 373	93 618	43 920
DBS – głęboka stymulacja mózgu (ang. <i>deep brain stimulation</i>); SD – odchylenie standardowe; SE – błąd standardowy. * Koszt wyznaczony przy uwzględnieniu, że żywotność baterii w przypadku generatora DBS wynosi około 4 lata. Żywotność jednego z dostępnych na polskim rynku stymulatorów, tj. Activa SC wynosi od 3 do 5 lat, przyjęto wartość średnią 4 lata [Medtronic [†]].			

Warto podkreślić, że zarówno apomorfina jak i DBS nie wykluczają równoległego stosowania lewodopy (większość pacjentów nadal wymaga stosowania lewodopy, choć w zredukowanych dawkach), stąd wyżej przedstawione porównanie nie może stanowić podstawy do wyliczeń o których mowa w art. 13.3 ustawy refundacyjnej.

c) W AE nie uwzględniono możliwości zmiany terapii oraz związanych z tym kosztów m.in. leków lub procedur, podania, hospitalizacji, leczenia zdarzeń niepożądanych.

Odpowiedź:

W analizie minimalizacji kosztów, przeprowadzonej dla preparatu LECIG w porównaniu z LCIG, nie uwzględniono kosztów zmiany terapii ani leczenia zdarzeń niepożądanych, ponieważ zgodnie z założeniem tej analizy terapie są równoważne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego. W związku z powyższym, uwzględnianie kosztów związanych z potencjalnymi zmianami leczenia, hospitalizacjami czy zdarzeniami niepożądanymi nie jest zasadne metodologicznie, gdyż w ramach analizy minimalizacji kosztów przyjmuje się, że różnice w tych obszarach nie występują.

W analizie konsekwencji kosztów nie uwzględniono możliwości zmiany terapii ani kosztów z tym związanych (np. kosztów leków towarzyszących, procedur, hospitalizacji czy leczenia zdarzeń niepożądanych), ponieważ dane dotyczące częstości takich zdarzeń oraz schematów zmiany leczenia nie były dostępne w sposób umożliwiający ich wiarygodne ujęcie w modelu ekonomicznym. Dodatkowo, w przypadku analizowanych terapii, okresy obserwacji w badaniach klinicznych były krótkie i nie obejmowały długoterminowych zmian leczenia, co uniemożliwiało oszacowanie kosztów sekwencji terapeutycznych.

W naszej opinii, mając na uwadze działanie terapeutyczne LECIG i LCIG, trudno oczekiwać zmian dt. zużycia dotychczasowych procedur w leczeniu choroby Parkinsona.

[†] <https://www.medtronic.com/uk-en/patients/treatments-therapies/neurostimulator-dystonia/activa-sc.html>, dostęp online: 2025.11.13.

2. *Analiza podstawowa o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji nie zawiera oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii. (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit a Rozporządzenia).*

a) W analizie nie uwzględniono kosztów zakupu oraz użytkowania pompy wymaganej do terapii produktem leczniczym Lecigon z uwzględnieniem kosztów ponoszonych przez płatnika oraz pacjenta. W przypadku, gdyby terapia wiązała się ze znacznymi kosztami z perspektywy pacjenta zasadne jest przeprowadzenie analiz z uwzględnieniem perspektywy wspólnej.

Odpowiedź:

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów zakupu i użytkowania pompy, ponieważ przyjęto założenie równoważności tych kosztów pomiędzy preparatem Lecigon® a Duodopa®.

b) W analizie konsekwencji kosztów przedstawiono zestawienia tabelaryczne zawierające dane kosztowe oraz skuteczności komparatorów w odmiennych horyzontach czasowych. W przeprowadzonym zestawieniu konsekwencji kosztów uwzględniono jedynie koszt stosowania leku. Nie wskazano wystarczającego uzasadnienia dla pominięcia m.in. kosztów podania, hospitalizacji, leczenia zdarzeń niepożądanych.

Odpowiedź:

W analizie konsekwencji kosztów uwzględniono wyłącznie koszty substancji czynnych zastosowanych w ocenianych technologiach. Pominięcie innych kategorii kosztowych, takich jak koszty dostosowywania dawki, koszty monitorowania terapii, procedur związanych z podaniem leku, hospitalizacji czy leczenia zdarzeń niepożądanych, wynikało z przyjętego krótkiego horyzontu czasowego analizy, obejmującego okres od 1 dnia do maksymalnie 24 tygodni.

W tak krótkim okresie obserwacji trudno jest rzetelnie oszacować pełne koszty związane z całością procesu leczenia, zwłaszcza że:

- część z tych kosztów ma charakter jednorazowy lub incydentalny, a więc może nie wystąpić w rozpatrywanym przedziale czasowym;

- część kosztów (np. wizyty kontrolne, monitorowanie, korekty dawek) jest wspólna dla wszystkich porównywanych terapii, co ogranicza wpływ ich pominięcia na relatywne wyniki analizy;
- dostępne dane kliniczne nie pozwalają na wiarygodne przypisanie kosztów dodatkowych do poszczególnych interwencji w sposób porównywalny.

Przyjęte podejście zapewnia spójność metodologiczną i pozwala na obiektywne zestawienie kosztów terapii w okresie, dla którego dostępne są dane skuteczności klinicznej. W kontekście krótkiego horyzontu czasowego (do 24 tygodni), udział kosztów innych niż koszt farmakoterapii jest relatywnie niewielki lub trudny do jednoznacznego przypisania do konkretnej technologii, co uzasadnia ich pominięcie w analizie.

3. Analiza podstawowa o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, oraz oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji (§ 5 ust. 2 pkt 2-4 Rozporządzenia).

a) W zestawieniu konsekwencji kosztów nie przedstawiono oszacowań kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oraz kosztu uzyskania dodatkowego roku życia.

Odpowiedź:

Zgodnie z § 5 ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz, w przypadku braku badań randomizowanych (RCT) (tj. w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano żadnych badań randomizowanych, które można było uwzględnić w ramach porównania wnioskowanej interwencji vs Produodopa, Dacepton lub DBS) nie przewiduje się obowiązku szacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) ani kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (LY).

W związku z powyższym, w niniejszym przypadku nie zachodzi potrzeba przedstawiania takich oszacowań w analizie.

Zgodnie z § 5 ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia Ministra, w przypadku braku badań randomizowanych należy przedstawić: oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych. Powyższe dane zawarto w Tabeli 1 w odpowiedzi na uwagę nr 1b.

b) Uwzględnione w modelu oszacowanie ceny progowej odnosi się jedynie do zrównania kosztów leku dla schematów LECIG z terapią

foslewodopę+foskarbidopę. W oszacowaniu nie uwzględniono różnic w efektach terapeutycznych, a także nie przeprowadzono porównania z technologią o najkorzystniejszym stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów. Ponadto nie przedstawiono danych klinicznych uzasadniających zrównanie kosztów z pominięciem efektów zdrowotnych (tj. nie wykazano równorzędności terapeutycznej ocenianej interwencji z komparatorami uwzględnionymi w analizie konsekwencji kosztów).

Odpowiedź:

Oszacowanie ceny progowej dla porównania z preparatem Produodopa nie stanowiło elementu analizy podstawowej i nie zostało wykorzystane w modelu ani omówione w głównym raporcie. Były to jedynie dodatkowe, pomocnicze kalkulacje wykonane w toku prac analitycznych, mające charakter orientacyjny. Przyjęte w tych obliczeniach założenia i wyniki nie zostały uwzględnione w ostatecznych rezultatach analizy.

W związku z powyższym, obliczenia przedstawione w arkuszu „Analiza konsekwencji kosztów” (od wiersza 23) nie stanowią części analizy podstawowej i powinny zostać pominięte przy ocenie wyników ekonomicznych. Zostały one usunięte w aktualnej wersji modelu.

4. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

a) W załączonym do analizy pliku Excel z CMA zidentyfikowano zróżnicowane podejście do maksymalnych dawek produktu Lecigon oraz Produodopa. W przypadku produktu Lecigon w ramach przeprowadzonych oszacowań przyjęto założenie o maksymalnej dawce leku odpowiadającej 2 kasetkom leku tj. 1880 mg lewodopy (wg charakterystyki produktu leczniczego, maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 2000 mg, tj. 2,13 kasetki). Natomiast do obliczeń kosztu jednego dnia terapii schematem foslewodopa+foskarbidopa wykorzystano dane z charakterystyki produktu leczniczego, tj. 6000 mg (foslewodopy), co odpowiada 2,5 fiołki (240mg/ml foslewodopy, 10 ml). Powyższe zróżnicowane podejście wpływa na koszt ocenianej interwencji oraz na wysokość obliczonej ceny progowej dla produktu Lecigon.

Odpowiedź:

Obliczenia przedstawione w arkuszu CMA nie stanowią elementu analizy podstawowej i nie zostały wykorzystane w modelu. Były to dodatkowe, pomocnicze kalkulacje wykonane w trakcie pracy nad modelem. Przyjęte w nich wartości nie zostały uwzględnione w ostatecznych wynikach analizy. Powyżej opisane obliczenia zostały usunięte w aktualnej wersji modelu.

W przypadku preparatu Lecigon® dawkovanie przyjęto w oparciu o dane pochodzące z badań rzeczywistych (RWE), obejmujących pacjentów leczonych w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Natomiast w przypadku preparatu Produodopa® dawkovanie uwzględniono na

podstawie danych opublikowanych w badaniu Aldred et al., 2023, w którym raportowano średnie dobowe dawki równoważne lewodopie dla terapii foslewodopa + foskarbidopa.

b) W przypadku uwzględnienia odsetka pacjentów przerywających leczenie schematami LECIG oraz LCIG na podstawie badania Odin 2025 Wnioskodawca przyjął, że odsetki te będą równe dla obu interwencji (przy czym nie wskazano uzasadnienia dla przyjęcia takiego założenia tj. wyników wskazujących na brak istotnych statystycznie różnic). W przypadku obu tych technologii większy odsetek pacjentów przerywa leczenie na początku terapii. Jak wskazano w publikacji w rocznym horyzoncie większy odsetek pacjentów przerwał terapię schematem LECIG (31%) w porównaniu do LCIG (24%). Tym samym niezasadnym wydaje się zrównanie odsetka pacjentów przerywających leczenie poprzez zastosowanie mediany uwzględniającej odsetki dla obu leków łącznie.

Odpowiedź:

Prawdopodobieństwo przerywania leczenia przyjęto na podstawie wyników z badania Odin 2025, które - zgodnie z opisem autorów publikacji - charakteryzowało się pewnymi ograniczeniami w zakresie oceny czasu trwania leczenia.

W badaniu Odin 2025 odnotowano wyższy odsetek przerwania leczenia w kohorcie LECIG (~31%) po 365 dniach obserwacji w porównaniu do ~25% w kohorcie LCIG. W przypadku preparatu LECIG więcej pacjentów odpada na początku leczenia, potem liczba pacjentów przerywających miesięcznie leczenie jest stała i utrzymuje się poziomie około 1-2% miesięcznie. Jednak, jak zaznaczyli autorzy badania, interpretacja tej różnicy wymaga ostrożności z uwagi na kilka istotnych czynników:

- Niejednorodność populacji pacjentów: W ramieniu Lecigon® uwzględniono większy odsetek pacjentów z grupy *pump-experienced*, natomiast w ramieniu Duodopa® przeważali pacjenci *pump-naive*. Do grupy *pump-experienced* zaliczono osoby, które wcześniej były leczone pompą lewodopy w dowolnym momencie terapii, w tym także pacjentów, którzy ponownie rozpoczęli leczenie po wcześniejszym jego zakończeniu. Oznacza to, że w tej grupie mogli znaleźć się również pacjenci, którzy wcześniej przegrali terapię z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności, co może wskazywać na cięższy przebieg choroby lub bardziej wymagający profil kliniczny. Taka różnica w charakterystyce pacjentów mogła wpływać na obserwowany odsetek przerwania leczenia.
- Źródło danych - rejestry recept: Analiza opierała się na danych z rejestru refundacyjnego, a nie na obserwacji klinicznej. Jak wskazują autorzy, znaczna część pacjentów sklasyfikowanych jako „przerywający leczenie” przeszła w rzeczywistości na inne leczenie pompowe z lewodopą lub wznowiła to samo leczenie w późniejszym okresie obserwacji. Oznacza to, że część przypadków przerywania terapii w sensie administracyjnym nie odpowiada rzeczywistemu zakończeniu leczenia klinicznego.
- Ograniczony okres obserwacji: Okres obserwacji w badaniu Odin 2025 był krótszy niż w niektórych wcześniejszych analizach dotyczących LCIG, co mogło wpływać na

zaniżenie liczby pacjentów kontynuujących leczenie długoterminowo. Dane wskazują jednak, że wśród pacjentów leczonych LCIG lub LECIG przez co najmniej 180 dni, około 94% kontynuowało leczenie po 365 dniach, co potwierdza dobrą trwałość terapii w dłuższym horyzoncie.

- Brak istotności statystycznej: Różnica w odsetku przerwania leczenia pomiędzy LECIG a LCIG raportowana w badaniu Odin 2025 nie była istotna statystycznie, dlatego nie może stanowić podstawy do jednoznacznego wnioskowania o różnicach w trwałości terapii pomiędzy tymi produktami.

Z uwagi na powyższe ograniczenia i brak jednoznacznych dowodów potwierdzających istotne różnice w trwałości terapii pomiędzy LECIG i LCIG, w analizie ekonomicznej przyjęto konserwatywne założenie o równych odsetkach przerwania leczenia dla obu interwencji. Zastosowanie mediany wartości obserwowanych w badaniu Odin 2025 miało na celu zachowanie neutralności modelu i uniknięcie przeszacowania potencjalnych różnic wynikających z heterogeniczności populacji i ograniczeń metodologicznych badania.

Ponadto, założenie to zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości scenariuszowej, w której rozpatrzono różne wartości odsetka przerwania leczenia, w tym te raportowane w publikacji Odin 2025. Wyniki tej analizy wskazały, że zmiana przyjętego odsetka przerwania nie wpływa w sposób istotny na końcowe wnioski ekonomiczne, co potwierdza stabilność przyjętych założeń.

c) Wątpliwości budzi przyjęcie takiego samego zużycia leku dla LCIG w wariantcie podstawowym oraz maksymalnym. Dodatkowo, zasadnym wydaje się uwzględnienie wariantu zużycia leków w schematach LECIG oraz LCIG na podstawie danych w publikacji Odin 2025.

Odpowiedź:

W przypadku preparatu LCIG w analizie podstawowej uwzględniono dane dotyczące zużycia leku w oparciu o informacje wykorzystane w AWA Produodopa. Zużycie zostało określone na podstawie danych rzeczywistych pochodzących z programu lekowego, w ramach którego refundowany jest preparat Duodopa®, tj. danych dotyczących pacjentów z Polski.

W analizie wrażliwości testowano scenariusze zgodne z AWA Produodopa, obejmujące niższe poziomy zużycia preparatu Duodopa® względem wariantu podstawowego (tj. 1 kasetka/dzień oraz 1,06 kasetki/dzień - wartości z AWA Duodopa). Z kolei w badaniu Odin 2025 maksymalne raportowane zużycie preparatu LCIG wynosiło 1,09 kasetki na dobę, co potwierdza, że nie zidentyfikowano żadnych danych wskazujących na wyższe zapotrzebowanie na lek.

Dane wykorzystane w analizie podstawowej (zużycie na poziomie 1,12 kasetki), zostały uwzględnione w AWA Produodopa i nie zostały zakwestionowane przez analityków AOTMiT i uznano je za wiarygodne. Ponadto przyjęcie zużycia preparatu LCIG w wariantcie maksymalnym na poziomie danych z wariantu podstawowego stanowi konserwatywne podejście, które nie zawyża kosztów terapii LCIG.

Z uwagi na dostępność danych rzeczywistych dla polskich pacjentów (AWA Produodopa), nie zastosowano danych z publikacji Odin 2025, które dotyczą populacji szwedzkiej i mogłyby nie odzwierciedlać praktyki klinicznej w Polsce. Jednocześnie należy podkreślić, że dane z Odin 2025 dla ramienia LCIG są zbliżone do wartości przyjętych w analizie (w Odin 2025 podano, że zużycie preparatu LCIG wynosi od 1,05 do 1,09). Dla porównania, w jednym ze scenariuszy testowych przyjęcie zużycia LCIG na poziomie 1,06 kasetki/dobę skutkowało redukcją kosztu terapii w tym ramieniu o ok. 5% i nie miało istotnego wpływu na końcowe wnioski analizy.

Ad. III. W ramach analizy wpływu na budżet (AWB):

- 1. Zgodnie danymi ze sprawozdania NFZ za IV kwartał 2024 Liczba pacjentów stosujących preparat Duodopa w ramach PL B.90. wynosi 332. W arkuszu elektronicznym AWB modelowana liczebność pacjentów w scenariuszach obecnym oraz nowym zakłada stopniowe włączanie pacjentów do programu zaczynając od 0 na początku horyzontu. Tym samym wszystkie przedstawione oszacowania nie odpowiadają obecnej liczebności pacjentów w PL B.90 co wiąże się z niespełnieniem w całości (§ 6 Rozporządzenia).*

Odpowiedź:

Zgodnie z uwagą, model został uzupełniony o uwzględnienie kosztów terapii pacjentów kontynuujących leczenie preparatem Duodopa®, tj. pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w latach wcześniejszych i pozostają w programie lekowym B.90.

W efekcie, w obu scenariuszach (istniejącym i nowym) oprócz pacjentów rozpoczynających leczenie uwzględniono również pacjentów kontynuujących terapię. Liczbę pacjentów kontynuujących leczenie określono poprzez odjęcie liczby pacjentów rozpoczynających terapię od całkowitej prognozowanej liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia preparatem Duodopa® (arkusz „Populacja” w modelu BIA). Pacjenci kontynuujący leczenie zostali uwzględnieni w pierwszym roku analizowanego modelu, a następnie – z uwzględnieniem odsetka pacjentów przerywających terapię – przechodzą do drugiego roku analizy.

Ze względu na fakt, że pacjenci kontynuujący leczenie zostali uwzględnieni zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym, założenie to nie miało istotnego wpływu na wyniki inkrementalne.

Szczegółowy opis przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 2.1.2 w aktualnej wersji dokumentu BIA.

- 2. AWB podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o 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 o refundacji nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt lit b Rozporządzenia).*

- a) *W oszacowanej liczebności populacji docelowej uwzględniono jedynie pacjentów obecnie stosujących LCIG w ramach programu lekowego B.90. Oszacowanie populacji docelowej powinno uwzględniać wszystkich pacjentów, którzy mogą stosować produkt Lecigon zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku (tj. kryteriami programu lekowego).*

Odpowiedź:

Zgodnie z przyjętymi założeniami, produkt Lecigon® będzie stosowany głównie w populacji pacjentów obecnie leczonych lub kwalifikowanych do leczenia preparatem Duodopa®, tj. w populacji tożsamej klinicznie i organizacyjnie (sposób podania leczenia) z wnioskowaną.

Należy podkreślić, że preparat Duodopa® stanowi **główną technologię opcjonalną względem preparatu Lecigon®**. Oba produkty lecznicze wykazują istotne podobieństwa w zakresie drogi podania, postaci farmaceutycznej oraz składu podstawowego, co czyni je porównywalnymi z klinicznego punktu widzenia.

Ponadto, istniejący dostęp przez przetokę odżywczą typu PEG-J, wykorzystywany dotychczas do podawania preparatu Duodopa®, może zostać również zastosowany do infuzji preparatu Lecigon®. Oznacza to, że pacjenci aktualnie leczeni preparatem Duodopa®, po przerwaniu leczenia mogą zostać przekwalifikowani do terapii preparatem Lecigon® bez konieczności ponownego wykonania przetoki. Jedynym wymaganym elementem jest specjalny konektor, umożliwiający podłączenie systemu Lecigon® do istniejącego zgłębnika, który dostarczany jest bezpłatnie przez producenta (STADA).

Dodatkowo należy podkreślić, że:

- Preparaty Lecigon® i Duodopa® różnią się jedynie obecnością entakaponu - inhibitora COMT, który wpływa na farmakokinetykę lewodopy, ale nie zmienia zasad kwalifikacji klinicznej pacjentów do terapii infuzyjnej. Tym samym, z punktu widzenia praktyki klinicznej i organizacyjnej, nie ma przesłanek, aby populacja Lecigon® obejmowała szerszą grupę pacjentów niż obecnie leczonych preparatem Duodopa®.
- Uwzględnienie wszystkich pacjentów kwalifikujących się potencjalnie do terapii Lecigon® (zgodnie z szerokimi kryteriami programu) mogłoby prowadzić do przeszacowania populacji docelowej i kosztów refundacji, gdyż w rzeczywistości większość tych pacjentów nie osiągnie etapu kwalifikacji do leczenia infuzyjnego lub zostanie zakwalifikowana do innych technologii (np. apomorfina, DBS, foslewodopa/foskarbidopa).

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w niniejszej analizie wpływu na budżet założono, że preparat Lecigon® będzie stosowany głównie u pacjentów aktualnie leczonych lub kwalifikujących się do leczenia preparatem Duodopa®. Ze względu na odmienne działanie terapeutyczne lub odmienną drogę podania, przyjęto, że Lecigon® nie będzie przejmował pacjentów kwalifikowanych do leczenia preparatem Produodopa® (foslewodopa/foskarbidopa), Dacepton® (apomorfina) ani kwalifikowanych do głębokiej stymulacji mózgu (DBS). W związku z tym, liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie liczby pacjentów aktualnie leczonych/kwalifikowanych do leczenia preparatem Duodopa®.

b) Wątpliwości budzi oszacowanie rocznego odsetka pacjentów rozpoczynających leczenie. Roczny przyrost liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku przyjęto na podstawie oceny ekspertów z AWA dla preparatu Duodopa (AWA Duodopa 2016), przyjmując je za najbardziej wiarygodne. Dane ze sprawozdań NFZ od 2020 r. zostały wykluczone z powodu możliwych zaburzeń wynikających z modyfikacji kryteriów włączenia do programu lekowego B.90 w 2020 r. oraz w związku z pandemią Covid-19. Jednocześnie odsetek pacjentów rozpoczynających rocznie leczenie w ramach programu lekowego B.90. oszacowano na podstawie Sprawozdania NFZ z 2023 i 2024 roku (tj. wykorzystując dane o strukturze pacjentów leczonych w pierwszym oraz kolejnych latach w ramach programu z uwzględnieniem roku 2023, w którym odnotowano znaczny wzrost liczebności pacjentów w programie - co może prowadzić do zawyżenia odsetka pacjentów rozpoczynających leczenie).

Odpowiedź:

Zgodnie z uwagą analityków Agencji, zmodyfikowano podejście w zakresie szacowania rocznego odsetka pacjentów rozpoczynających leczenie, tj. wykorzystano jedynie dane za 2024 rok, co przyczyniło się do zmniejszenia liczebności populacji. Liczebność populacji zmniejszyła się o około 17%.

W obliczeniach nie uwzględniono danych ze sprawozdania NFZ za II kwartał 2025, ze względu na fakt, że nie są to dane a cały rok, a jedynie za pierwsze półrocze. Dane półroczne mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej struktury populacji pacjentów w ujęciu rocznym, m.in. ze względu na możliwe sezonowe lub organizacyjne wahania liczby pacjentów włączanych do programu lekowego.

c) W analizie wykorzystano dane z badania Odin 2025 dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie schematami LECIG oraz LCIG. Wskazano, iż różnica w odsetku nie jest istotna statystycznie (str. 18 AWB). Nie wskazano uzasadnienia tego twierdzenia. Jak wskazano w publikacji w rocznym horyzoncie większy odsetek pacjentów przerwał terapię schematem LECIG (31%) w porównaniu do LCIG (24%). Tym samym wydaje się za niezasadne przyjęcie w modelowaniu ekonomicznym „zrównania” odsetka pacjentów przerywających leczenie poprzez zastosowanie mediany uwzględniającej odsetki dla obu leków łącznie.

Odpowiedź:

W publikacji Odin 2025 (Wykres 3) zaprezentowano 95% przedziały ufności dla odsetka pacjentów przerywających leczenie w grupach LECIG i LCIG. Nakładanie się przedziałów ufności świadczy o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi terapiami w zakresie odsetka pacjentów przerywających leczenie w rocznym horyzoncie obserwacji.

Przy odpowiedzi na uwagę z punktu 4 podpunkt b do analizy ekonomicznej przedstawiono wyjaśnienie zastosowanego podejścia odnośnie do zrównania odsetka pacjentów przerywających leczenie.

Ponadto, należy podkreślić, że miesięczny odsetek pacjentów przerywających leczenie zarówno w ramieniu LECIG jak i LCIG był zbliżony, mediana odsetka pacjentów przerywających miesięcznie leczenie wyniosła 1,2% dla LECIG vs 2% dla preparatu LCIG. W przypadku preparatu LECIG więcej pacjentów odpada na początku leczenia, potem liczba pacjentów przerywających miesięcznie leczenie jest stała i utrzymuje się poziomie około 1-2%. W ramach niniejszej analizy jako parametr przyjęto medianę, która ze względu na swoją odporność na wartości odstające stanowi lepsze odzwierciedlenie typowej wartości w rozkładzie danych. Zastosowanie mediany jest szczególnie uzasadnione w odniesieniu do ramienia Lecigon®, w którym odnotowano wyższy odsetek pacjentów przerywających leczenie w pierwszym miesiącu terapii, a który w dłuższym horyzoncie utrzymywał się na stałym poziomie.

3. AWB podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o 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 o refundacji nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1- 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).

a) Zestawienie tabelaryczne kosztów po przerwaniu leczenia zawiera dane kosztowe miesięcznych terapii dla leków Produodopa i Dacepton oraz zabieg DBS. W oszacowaniu miesięcznego kosztu terapii uwzględniono koszty wszczepienia DBS, które odpowiadają konieczności przeprowadzanie procedury „Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/ stymulatora nerwu błędnego” co miesiąc.

Odpowiedź:

W zestawieniu tabelarycznym błędnie opisano sposób naliczania kosztów związanych z terapią DBS. W modelu koszty te nie są ponoszone w ujęciu miesięcznym, lecz odnoszą się do pacjentów, którzy przerwą leczenie w danym cyklu i zostaną zakwalifikowani do terapii z wykorzystaniem DBS. W takim przypadku pacjenci ci ponoszą jednorazowy koszt zabiegu wszczepienia stymulatora struktur głębokich mózgu (DBS).

Opis w tabeli został odpowiednio skorygowany, aby jednoznacznie odzwierciedlał sposób uwzględnienia kosztów w modelu i nie wprowadzał w błąd.

4. Analiza nie zawiera wszystkich wyszczególnionych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

a) W AWB wnioskodawcy „Założono, że pacjenci, którzy przerwą leczenie preparatem Duodopa w scenariuszu nowym, w 100% przejdą na leczenie preparatem Lecigon. Analogicznie, przyjęto, że wszyscy pacjenci przerywający terapię Lecigonem rozpoczną leczenie preparatem Duodopa”.

Wątpliwości budzi przyjęcie założenia, że pozostałe schematy tj. apomorfina, foslewodopa + foskarbidopa oraz DBS będą stosowane jedynie po niepowodzeniu zarówno LECIG jak i LCIG, szczególnie w przypadku pacjentów, którzy stosowali LECIG jako pierwszą terapię w ramach programu lekowego.

Odpowiedź:

Zgodnie z uwagą analityków zmodyfikowano założenie uwzględnione w analizie, tj. przyjęto, że pacjenci przerywający leczenie zarówno w przypadku ramienia preparatu Lecigon® jak i ramienia preparatu Duodopa® w kolejnym kroku będą mogli przejść na inne dostępne technologie, tj. Dacepton®, Produodopa®, DBS, Duodopa® lub Lecigon® (w przypadku scenariusza nowego). Udział poszczególnych terapii przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w sprawozdaniu NFZ za II kwartał 2025 oraz danymi raportowanymi w statystykach NFZ (dane dotyczące DBS). W zależności od analizowanego wariantu, przyjęto, że pacjenci po przerwaniu terapii mogą przejść na różne dostępne opcje terapeutyczne:

- Scenariusz istniejący: pacjenci, którzy przerwą leczenie preparatem Duodopa®, mogą zostać przekwalifikowani do leczenia jedną z następujących technologii: Produodopa®, Dacepton® lub DBS;
- Scenariusz nowy: pacjenci, którzy przerwą leczenie preparatem Duodopa®, mogą przejść na terapię z wykorzystaniem preparatów Produodopa®, Dacepton®, Lecigon® lub DBS;
- Scenariusz nowy: pacjenci, którzy przerwą leczenie preparatem Lecigon®, mogą rozpocząć leczenie przy użyciu preparatów Produodopa®, Dacepton®, Duodopa® lub DBS.

Szczegółowy opis oraz koszty zawarto w zaktualizowanym dokumencie BIA, rozdział 2.2. oraz 2.6.4.

Wszystkie wprowadzone zmiany w modelu skutkowały modyfikacjami kosztów inkrementalnych względem wersji pierwotnej. W wariantcie najbardziej prawdopodobnym (z RSS) odnotowano spadek wydatków płatnika o 28% w roku 1 oraz wzrost wydatków o 6% w roku 2 analizy.

IV. W ramach grupy limitowej

1. *Nie przedstawiono dowodów uzasadniających utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej wraz z dodatkowymi oszacowaniami uwzględniającymi jej utworzenie w analizach, o których mowa w § 5 i § 6 (§ 7 pkt 2 Rozporządzenia).*
 - a) *Entakapon jest odwracalnym, specyficznym i głównie obwodowo działającym inhibitorem COMT przeznaczonym do równoczesnego podawania z lewodopą. Entakapon zmniejsza klirens lewodopy z krwi, powodując zwiększenie AUC w profilu farmakokinetycznym lewodopy. W konsekwencji odpowiedź kliniczna na lewodopę jest przedłużona. Tym samym wątpliwości budzi przyjęcie założenia o innym mechanizmie działania w porównaniu do leczenia schematem LCIG.*

Dodatkowo w APD wskazano, iż LECIG ma udowodnioną wyższą skuteczność od LCIG (rozdz. 3.4, str. 34). W przedstawionych analizach przez wnioskodawcę nie przedstawiono wyników wskazujących na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami. Uprzejmie proszę o przedstawienie dodatkowych wyjaśnień lub korektę analiz.

Odpowiedź:

Analizowana technologia może zostać zakwalifikowana do nowej, odrębnej grupy limitowej. Wnioskowana technologia stanowi połączenie 3 substancji czynnych lewodopy, karbidopy, a także inhibitora katechoło-O-metylotransferazy – entakaponu. Dwie wymienione substancje są aktualnie refundowane, w ramach następującej grupy limitowej:

- lewodopa + karbidopa: grupa 1162.0, Lewodopa, karbidopa.

Natomiast entakapon nie jest obecnie refundowany.

Należy podkreślić, że w chwili obecnej, w przypadku leczenia choroby Parkinsona, nie jest refundowany żaden 3-lekowy preparat, w tym preparat stanowiący połączenie: lewodopa + karbidopa + inhibitor COMT. Na liście refundacyjnej dostępne są jedynie leki proste (preparaty, w skład których wchodzi pojedyncza substancja czynna) oraz leki złożone z dwóch substancji. Istnieją zatem następujące przesłanki ustawowe, które wskazują na konieczność utworzenia odrębnej grupy limitowej dla analizowanego leku:

- wnioskowana technologia **ma inną nazwę międzynarodową** niż inne leki obecnie refundowane w Polsce w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu;
- ze względu na dołączenie entakponu do lewodopy i karbidopy, mimo że działanie terapeutyczne wnioskowanej technologii jest podobne do innych leków obecnie refundowanych w Polsce w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (połączenie lewodopy i karbidopy), to jednocześnie mechanizm działania entakaponu jest unikalny, odmienny od połączenia ewodopy i karbidopy
- dodatkowo, dołączenie entakponu do lewodopy i karbidopy wpływa na efektywność działania połączenia lewodopy i karbidopy - w badaniu LSM-003 wykazano, że ogólnoustrojowa ekspozycja na lewodopę (AUC_{0-14}) po zastosowaniu preparatu LECIG z redukcją dawki lewodopy o 20% była porównywalna do ekspozycji obserwowanej po zastosowaniu preparatu LCIG w standardowej dawce. Oznacza to, że obecność entakaponu w preparacie LECIG zwiększa biodostępność lewodopy oraz wydłuża jej okres półtrwania, co umożliwia osiągnięcie podobnej ekspozycji przy niższej dawce leku. Tym samym dodatek entakaponu modyfikuje parametry farmakokinetyczne preparatu. W tym kontekście warto podkreślić, że nie ma jednoznacznego przelicznika dawki LCIG i LECIG, co oznacza, że zgrupowanie tych leków w jednej grupie limitowej rodzi zagrożenie nieadekwatnego wyznaczenia limitu refundacyjnego. Zwracamy uwagę, że w przeciwieństwie do Produodopy wnioskowany preparat nie ma zdefiniowanego mnożnika dawki lewodopy - to w praktyce uniemożliwia zakwalifikowanie wnioskowanego leku do wspólnej grupy limitowej (1162.0, Lewodopa, karbidopa).

Zapis zawarty w APD stanowi błąd edycyjny, który został skorygowany w aktualnej wersji dokumentu.

V. W ramach źródeł informacji

1. *Analizy, o których mowa w § 4 oraz § 5 Rozporządzenia nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).*

a) Wnioskodawca dla badania LSM-003 jako źródło podaje dwie publikacje (str. 86 AKL): Senek 2017 oraz Senek 2016. Publikacja Senek 2016 nie została uwzględniona w źródłach oraz nie została odnaleziona w toku weryfikacji. Podobnie, w AE cytowane są oba dokumenty, jednakże w źródłach występuje jedna publikacja Senek 2016, w związku z czym zwracam się z prośbą o wyjaśnienie lub uzupełnienie analiz.

Odpowiedź:

Jak wyjaśniono w rozdziale 3.1.1.1 załączonego dokumentu analizy klinicznej, do analizy włączono jedno badanie opisane w jednej publikacji – Senek 2017. Zapis Senek 2016/2017 wynika z faktu, że publikacja została udostępniona online w 2016 roku, natomiast jej ostateczna wersja ukazała się drukiem w czasopiśmie *Movement Disorders* w 2017 roku. Zarówno w dokumencie analizy klinicznej, jak i analizy ekonomicznej ujednolicono zapis, posługując się nazwą Senek 2017.

Zwracam się z uprzejmą prośbą o wyjaśnienie wniosków przedstawionych w rozdz. 8 AKL.

Szczególne wątpliwości budzą wnioski wyciągnięte z analizy mając na uwadze kluczowe ograniczenia badania LSM-003 tj.:

- badanie nie zostało zaprojektowane do porównywania terapii pod względem odpowiedzi klinicznej;*
- brak mocy statystycznej do oceny jakichkolwiek zmian w wydajności klinicznej między leczeniem produktem Duodopa i Lecigonem;*
- bardzo krótki czas obserwacji oraz niewielką liczbę pacjentów, co znacznie ograniczyło możliwość wykrycia rzadkich i długotrwałych skutków ubocznych.*

Odpowiedź:

Odnosząc się do uwagi dotyczącej wniosków przedstawionych w rozdziale 8 Analizy Klinicznej, uprzejmie wyjaśniamy, że wnioski te należy interpretować z uwzględnieniem ograniczeń badania LSM-003, które zostały szczegółowo opisane w raporcie (m.in. brak mocy statystycznej, krótki okres obserwacji oraz niewielka liczebność próby).

Celem badania LSM-003 nie było wykazanie wyższości preparatu Lecigon® nad preparatem Duodopa®, lecz potwierdzenie równoważności klinicznej pomiędzy oboma terapiami dojelitowymi opartymi na lewodopie i karbidopie, przy czym Lecigon® zawiera dodatkowo entakapon.

Wyniki badania wskazują, że:

- ogólnoustrojowa ekspozycja na lewodopę (AUC_{0-14}) po zastosowaniu LECIG z redukcją dawki lewodopy o 20% nie różniła się istotnie od ekspozycji obserwowanej po zastosowaniu LCIG w standardowej dawce. Ponieważ efekt kliniczny lewodopy jest ściśle zależny od ekspozycji na substancję czynną, można racjonalnie założyć, że podobna biodostępność przekłada się na porównywalny efekt terapeutyczny [Contin 2010];
- profil bezpieczeństwa obu produktów był porównywalny i korzystny,
- nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych.

W związku z powyższym, wnioski zawarte w rozdziale 8 mają charakter opisowy i podsumowują dostępne dane, potwierdzające porównywalność skuteczności i bezpieczeństwa obu technologii.

Wnioski te są spójne z charakterystyką produktu Lecigon® (ChPL), w której nie wskazuje się różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa względem terapii Duodopa®, poza możliwością zmniejszenia dawki lewodopy dzięki obecności entakaponu.

Jak przedstawiono w AE wnioskodawcy „Lecigon, podobnie jak Duodopa, podawany jest w postaci ciągłej infuzji jelitowej za pomocą pompy, jednak zawiera dodatkowo entakapon, co eliminuje potrzebę jednoczesnego stosowania doustnego inhibitora COMT. Może to uprościć schemat leczenia oraz zwiększyć jego skuteczność i wygodę”. Sugeruje ono istniejącą praktykę stosowania doustnej terapii inhibitorem COMT oraz infuzji jelitowej lewodopy za pomocą pompy. Tym samym uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizach komparatora obejmującego terapię lewodopą w skojarzeniu z karbidopą oraz innych leków wspomagających, wraz z uwzględnieniem perspektywy wspólnej, mając na uwadze brak refundacji entakaponu w ocenianym wskazaniu.

Odpowiedź:

Zapis cytowany w analizie efektywności (AE) odnosi się wyłącznie do charakterystyki produktu Lecigon® w kontekście jego składu i potencjalnych zalet wynikających z obecności entakaponu w porównaniu do preparatu Duodopa®. Wskazanie, że „Lecigon eliminuje potrzebę jednoczesnego stosowania doustnego inhibitora COMT” odnosi się do mechanizmu działania entakaponu, a nie do istnienia ugruntowanej praktyki klinicznej łączenia terapii infuzyjnej lewodopą z doustnym inhibitorem COMT.

W praktyce klinicznej pacjenci leczeni preparatem Duodopa® nie otrzymują rutynowo doustnych inhibitorów COMT równolegle z terapią infuzyjną. Zgodnie z danymi

raportowanymi w badaniu rzeczywistym (RWE) Fasano 2021⁵, odsetek pacjentów stosujących LCIG w połączeniu z inhibitorem COMT (w tym entakaponem) wynosił około 8% w momencie rozpoczęcia leczenia, jednak już po 3 miesiącach spadł do około 1%, a w kolejnych miesiącach utrzymywał się poniżej 1%. Wyniki tego badania potwierdzają, że **pacjenci leczeni preparatem Duodopa® nie otrzymują rutynowo doustnych inhibitorów COMT.**

Z tego względu nie ma podstaw do traktowania schematu obejmującego jednoczesne stosowanie Duodopa® i doustnego entakaponu jako odrębnego, rzeczywistego komparatora. Ponadto entakapon nie jest obecnie objęty refundacją w ocenianym wskazaniu, co dodatkowo uniemożliwia jego uwzględnienie w analizach w ramach perspektywy płatnika publicznego.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu LSM-003 Wnioskodawca posłużył się RoB 1 (Tab. 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane, str. 116 AKL), natomiast dla oceny poszczególnych punktów końcowych (Rys. 10 Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali RoB 2, str. 117 AKL) wykorzystano RoB 2. Zwracam się z prośbą o przeprowadzenie oceny ryzyka błędu systematycznego badania według RoB 2. Dodatkowo przeprowadzona ocena punktów końcowych dotyczy jedynie farmakokinetyki, w związku z tym proszę o uwzględnienie pozostałych punktów końcowych przedstawionych w AKL.

Odpowiedź:

Zgodnie z metodologią Cochrane, w narzędziu RoB 2 nie ocenia się całego badania jako takiego, lecz ryzyko błędu systematycznego w odniesieniu do wybranych, kluczowych punktów końcowych. Zgodnie z wytycznymi Cochrane [Cochrane 2024]⁶, ocenie ryzyka błędu systematycznego podlegają wybrane, kluczowe punkty końcowe, które mają istotne znaczenie dla wniosków z badania, a nie wszystkie punkty końcowe przedstawione w analizie.

Z tego względu ocena ryzyka błędu systematycznego została przeprowadzona zgodnie z podejściem RoB 2 dla najważniejszego punktu końcowego. W ramach skali RoB 2 oceniono pierwszorzędowy punkt końcowy z badania LSM-003. Wybrany punkt końcowy odnosi się do porównania ogólnoustrojowej ekspozycji na lewodopę (AUC_{0-14}) pomiędzy LECIG a LCIG, który stanowił główny cel badania i był kluczowy dla potwierdzenia równoważności farmakokinetycznej obu terapii w procesie rejestracyjnym produktu Lecigon®.

Proszę również o aktualizację analiz z uwzględnieniem zmiany progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto

⁵ Fasano A, Gurevich T, Jech R, Kovács N, Svenningsson P, Szász J, Parra JC, Bergmann L, Johnson A, Sanchez-Soliño O, Tang Z, Vela-Desojo L. Concomitant Medication Usage with Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel: Results from the COSMOS Study. *Mov Disord.* 2021 Aug;36(8):1853-1862.

⁶ Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.cochrane.org/handbook.

na jednego mieszkańca w latach 2021-2023, aktualizację względem Obwieszczenia MZ obowiązującego w momencie składania, a także względem aktualnych Komunikatów DGL.

Odpowiedź:

Przedłożone analizy zostały zaktualizowane w oparciu o najnowsze Obwieszczenie, aktualne sprawozdanie NFZ oraz obowiązujące Zarządzenia Prezesa NFZ. W analizach nie wykorzystano danych DGL ani nie odnoszono się do progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w związku z czym aktualizacja w tych obszarach nie była konieczna.