



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Lecigon (lewodopa + karbidopa + entakapon)
we wskazaniu:
leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona
Analiza weryfikacyjna

DCh.423.1.4.2025

Data ukończenia: 31 grudnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (LobSor Pharmaceuticals Aktyebolag).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem LobSor Pharmaceuticals Aktyebolag o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: LobSor Pharmaceuticals Aktyebolag.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADL	skala oceny czynności dnia codziennego (ang. activities of daily living)
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
APD	zaawansowana choroba Parkinsona (ang. advanced Parkinson's disease)
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DBS	głęboka stymulacja mózgu (ang. deep brain stimulation)
DAT	terapię wspomagane urządzeniem (ang. device assisted therapies)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FLD+FCD	podskórne wlewy z foslewodopy i foskarbidopy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LECIG	żel dojelitowy z lewodopą-entakaponem-karbidopą (ang. levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel)
LCIG	żel dojelitowy z lewodopą-karbidopą (ang. levodopa-carbidopa intestinal gel)
LY	lata życia (ang. life years)
MF	fluktuacje motoryczne (ang. motor fluctuations)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHCI	The National Health Care Institute
NMF	fluktuacje niemotoryczne (ang. non-motor fluctuations)
PD	choroba Parkinsona (ang. Parkinson's disease)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
STN	jądro niskowzgórzowe (ang. subthalamic nucleus)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPDRS	ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona (ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 26 września 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461)
VIM	jądro brzuszne pośredniego wzgórza (ang. ventral intermediate nucleus)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.1.2. Ocena badań	23
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
5. Ocena analizy ekonomicznej	31
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	31
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	31
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	31
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	32
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	32
5.2.2. Wyniki analizy progowej	32
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	33
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	34
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	35
6. Ocena analizy wpływu na budżet	36
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	36
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	36
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	36
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	36
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	36
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	37
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	38
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	38
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	39

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	40
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	41
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	42
10.	Źródła	43

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.10.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1916.2025.10.JWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Lecigon, Levodopum + Carbidopum + Entacaponum, żel do podania dojelitowego, (20 mg + 5 mg + 20 mg)/ml, 7 wkładów, GTIN: 05909991474553
- Wnioskowane wskazanie:
B.90. „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny

Grupa limitowa:

- nowo-utworzona grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

– 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

LobSor Pharmaceuticals AB

Kålsängsgränd 10 D

753 19 Uppsala,

Szwecja

Wnioskodawca

Stada Pharm sp. z o.o.

ul. Krakowiaków 44

02-255 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Lecigon, Levodopum + Carbidopum + Entacaponium, żel do podania dojelitowego, (20 mg + 5 mg + 20 mg)/ml, we wskazaniu: „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Lecigon jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka polega na zobowiązaniu wnioskodawcy do zapewnienia produktu Lecigon świadczeniodawcom realizującym program lekowy B.90 „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)”

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Lecigon (levodopum + carbidopum + entacaponium) (20 mg + 5 mg + 20 mg)/ml żel do podawania dojelitowego

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	7 wkładów 47 ml					bezpłatny	0,00
Z RSS						bezpłatny	0,00

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona (ang. Parkinson's Disease PD) (ICD-10: G.20) to progresywna choroba neurodegeneracyjna, która wpływa przede wszystkim na kontrolę ruchów. Najczęściej spotykane objawy motoryczne to bradykineza, drżenie spoczynkowe, sztywność oraz zaburzenia chodu. Mogą występować również objawy niemotoryczne. Najważniejszą terapią w PD jest lewodopa, która działa na objawy motoryczne. W przebiegu choroby obserwuje się fluktuacje motoryczne w ciągu dnia wraz ze spowodowanymi przez leki dyskinezami. Zmienny poziom lewodopy we krwi skutkuje również pojawieniem się stanów „off”, kiedy to objawy nie są odpowiednio kontrolowane przez leki (Abunamoos 2025). Według wytycznych PTCPiZR 2022 zaawansowaną PD najlepiej definiuje obecność fluktuacji (stany „on” i „off”), dyskinez płasawicznych szczytu dawki oraz liczba przyjmowanych dawek lewodopy. PD ma zróżnicowany przebieg, zależnie od fenotypu. W przypadku dominującego na początku drżenia, choroba łagodniejszy przebieg, a otępienie rozwija się u tych pacjentów później. U pacjentów, u których na początku choroby pojawi się bradykineza, sztywność i zaburzenia chodu szybciej ujawniają się powikłania ruchowe i dyskinezy wraz z zaburzeniami poznawczymi. Szacuje się, iż obecnie w Polsce zaawansowana choroba Parkinsona dotyka ok. 15 000 pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał terapie LCIG (lewodopa+karbidopa w formie żelu dojelitowego, ang. levodopa-carbidopa intestinal gel), APO (apomorfina w formie podskórnej), FLD+FCD (foslewodopa+foskarbidopa w formie podskórnej) oraz DBS (głęboka stymulacja mózgu, ang. deep brain stimulation) jako komparatory. Według analityków Agencji wybór ten jest zasadny i zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ankietowanych przez Agencję ekspertów. Pomimo poprawnego wskazania technologii opcjonalnych, wnioskodawca powołując się na brak wysokiej jakości dowodów w ramach AKL oraz AE nie przeprowadził porównania z APO, FLD+FCD oraz DBS, co stanowi poważne ograniczenie analiz.

W analizach wnioskodawcy założono, że przepływ pacjentów wystąpi jedynie pomiędzy LCIG oraz LECIG (lewodopa+entakapon+karbidopa w formie żelu dojelitowego, ang. levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel). Podobną opinię przedstawiła ankietowana przez Agencję ekspertka dr hab. Milena Świtońska. Należy mieć jednak na uwadze, że według badania RWE z rejestru Szwedzkiego Öthman 2025, około 33% pacjentów stosowało wcześniej terapie z użyciem urządzeń: przy czym 26% LCIG, 5,3% APO, 2% DBS oraz 1,3% DBS w terapii skojarzonej – wszystkie przejścia są możliwe w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie 1 ekspertki oraz 1 przedstawicielki organizacji pacjenckich. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Konsultant Wojewódzka dr hab. n. med. Milena Świtońska zauważa, że najbardziej skorzystają ze stosowania ocenianej technologii pacjenci z długotrwałymi stanami „off” i nasilonymi fluktuacjami ruchowymi oraz z przeciwwskazaniami do DBS.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca przedstawił 1 badanie RCT LSM-003 porównujące LECIG z LCIG (Senek 2016, PAR 2018) oraz 10 badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Dla pozostałych komparatorów (APO, FLD+FCD oraz DBS) nie przeprowadzono porównania w ramach analizy klinicznej.

LSM-003 było badaniem I fazy typu crossover (N=11 pacjentów), z okresem obserwacji 17 h, w którym głównym celem było porównanie ogólnoustrojowej ekspozycji na lewodopę w czasie 0-14 h od podania LECIG oraz LCIG. Analizę statystyczną przeprowadzono jedynie dla punktów końcowych dotyczących farmakokinetyki. W badaniu kohorta 1 stosowała LECIG w dawce LEV odpowiadającej 80% dawki LCIG, natomiast kohorta 2 – 90%. Wyniki przedstawiono zbiorczo dla obu kohort i wskazują, iż AUC (pole pod krzywą, ang. area under the curve) w czasie 0-14 h dla LEV w przeliczeniu na dawkę jest IS wyższe w grupie LECIG niż LCIG: różnica efektu=1,34 (1,19-1,45), $p=0,00013$, natomiast nie istotne statystycznie dla AUC_{0-14} różnica efektu=1,10 (0,95-1,17), $p=0,27$ oraz C_{max} różnica efektu=1,12 (0,98-1,19), $p=0,089$.

Jak spodziewano się, zaobserwowano również IS niższe wyniki AUC_{0-14} dla karbidopy różnica efektu=0,938 (0,815; 0,990), $p=0,03$, natomiast wyniki wskazują na IS wyższe wyniki $AUC_{0-14}/dawkę$ różnica efektu=1,15 (1,02; 1,22), $p=0,03$ w grupie LECIG.

Wnioskodawca przedstawił również dodatkowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa, jednak ze względu na projekt badania tj. zbyt małą liczebność pacjentów, odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej. Wyniki wskazują, iż terapia LECIG była numerycznie gorsza niż LCIG w czasie 0-3 h po podaniu leku w obu kohortach dla punktów końcowych średni czas „off” i „on”. Dla punktu końcowego dotyczącego dyskinez LECIG uzyskał lepsze wyniki w kohorcie 1 w czasie 14-17 h oraz w kohorcie 2 w punktach czasowych 3-17 h w porównaniu do LCIG. Przedstawiono również wyniki w skali odpowiedzi na leczenie TRS (ang. treatment response scale): średnia wartość TRS na początku badania wyniosła około -1,1, natomiast po czasie 15,5 godziny wzrosła do około 0,16. Pomiędzy terapiami nie stwierdzono IS różnicy w TRS ($p=0,84$).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu LSM-003 nie wystąpiły ciężkie ani poważne AEs (zdarzenia niepożądane, ang. adverse events), jak również nie stwierdzono AEs prowadzących do przerwania leczenia lub zmiany terapii. W grupie LECIG AE wystąpiły u około 55% pacjentów (6/11 pacjentów), natomiast w LCIG u około 18% (2/11). Najczęściej zgłaszano nudności, biegunkę oraz zawroty głowy. Należy zwrócić uwagę, że u części pacjentów stosujących LCIG drugiego dnia wykryto niskie stężenia entakaponu w trakcie pierwszych godzin od podania LCIG. Pomimo stwierdzenia obecności entakaponu, konstrukcja badania (bardzo krótki czas trwania) uniemożliwiała weryfikację czy ENT może się kumulować z czasem trwania terapii.

W AWA zdecydowano się przedstawić wyniki dwóch badań RWE (ang. real-world evidence): Odin 2025 oraz Öthman 2025. Badanie Odin 2025 (N=276 pacjentów w grupie LCIG i N=180 w grupie LECIG, obie terapie LCIG i LECIG N=37, okres obserwacji 1 rok) było jedynym badaniem RWE, którego celem było porównanie kosztu, utrzymywania się pacjentów na konkretnym schemacie leczenia oraz zmiany schematu leczenia w grupie LECIG vs LCIG. Wyniki wskazują, że więcej pacjentów przerwało terapię LECIG niż LCIG – po roku obserwacji terapię kontynuowało 68,9% w grupie LECIG oraz 75,2% w grupie LCIG, jednak nie przeprowadzono analizy statystycznej. Zużycie kasetek było znacznie wyższe w grupie LECIG w porównaniu do LCIG: 1,28 (0,40) vs 1,09 (0,28); $p<0,0001$, przy czym kasetka LECIG zawiera 940 mg LEV (1250 mg ekwiwalentu biodostępnej lewodopy), natomiast LCIG 2000 mg. Oznacza to, że pacjenci w grupie LECIG stosowali dawkę odpowiadającą około 55% LCIG (obliczenia własne analityków Agencji).

W badaniu Öthman 2025 (N=150 osób, okres obserwacji 1 rok przed oraz 1 rok po podaniu LECIG) 33% pacjentów stosowało poprzednio terapię z użyciem urządzeń, przy czym 26% LCIG. Przedstawiono wyniki jedynie dla tych pacjentów, dla których dostępne były dane zarówno dla okresu 1 rok przed i 1 rok po rozpoczęciu terapii LECIG. Mediana różnic w jakości życia mierzonej za pomocą PDQ8-SI w tej samej podgrupie pacjentów wyniosła 6,25% ($p=0,018$, $n=33$), przy czym IS wynik dotyczył pytania odnoszącego się do bólu i bolesnych skurczów związanych z PD. Wynik w PKG-FDS dla fluktuacji motorycznych wskazywał na medianę różnic 0,7 ($p=0,043$, $n=26$) i był IS wyższy niż proponowana minimalnie odczuwalna klinicznie różnica. Dla pozostałych punktów końcowych wyniki były nieistotne statystycznie, przy czym należy wskazać, iż wartości w skali EQ-5D nie wzrosły mimo oszacowań dla tej grupy pacjentów. 13,3% pacjentów przerwało terapię LECIG, natomiast 7,3% zmarło w trakcie badania. Większość AE była związanych ze stosowaniem sondy (19%), przetoką PEG-J (11%) oraz zaburzeniami neuropsychiatrycznymi (5%).

Pozostałe publikacje włączone do przeglądu wnioskodawcy

Pozostałe badania były jednoramienne i obejmowały mniej liczne grupy pacjentów. W części publikacji przedstawiono IS korzystne wyniki dla stosowania LECIG w porównaniu pomiędzy wartościami początkowymi, a końcowymi dla następujących punktów końcowych (wybrane):

- Santos-García 2024: czas w stanie „off” (początek obserwacji $5,2 \pm 3$ h vs koniec obserwacji $1,9 \pm 1,8$ h, $p < 0,0001$), wartość UPDRS-III w stanie „on” ($20 \pm 11,3$ vs $18,3 \pm 11,9$, $p = 0,005$), procent dnia z dyskinezą (nie podano wartości jedynie określono jako zmniejszenie, $p = 0,033$);
- Szász 2024: czas w stanie „off” (początek obserwacji $5,7 \pm 2,1$ h vs koniec obserwacji $1,7 \pm 1,1$ h, $p < 0,01$), występowanie akinezy (52% vs 18%, $p < 0,01$), wystąpienie zamrożenia (43% vs 17%, $p = 0,01$), wyniki „on” ($3,5 \pm 0,6$ vs $3,1 \pm 0,6$, $p < 0,01$) i „off” ($4,0 \pm 0,5$ vs $3,5 \pm 0,6$, $p < 0,01$) w skali Hoehn i Yahr (H&Y), wystąpienie ciężkiej dyskinezy po podaniu dawki szczytowej (19% vs 3%, $p < 0,01$);
- Szatmári 2024: czas w stanie „off” (początek obserwacji $4,8 \pm 0,9$ h vs koniec obserwacji $1,4 \pm 0,5$ h, $p < 0,001$), występowanie akinezy rankiem (18% vs 4%, $p < 0,01$), wystąpienie zamrożenia (10% vs 2%, $p < 0,001$), wynik „off” ($4,15 \pm 0,4$ h vs $3,45 \pm 0,5$ h, $p < 0,001$) w skali H&Y;
- Viljajarju 2024: zaobserwowano istotny wzrost dziennej dawki lewodopy (891 mg do 1096 mg, $p = 0,03$);
- ELEGANCE (wyniki analizy pośredniej) dla wszystkich pacjentów łącznie: średni czas w stanie „off” MDS-UPDRS (zmiana po 6-12 miesięcy w stosunku do punktu początkowego $-3,45$ h, $SD = 2,9$, $p < 0,0001$), MDS-UPDRS codzienne godziny spędzone z dyskinezami ($-1,19$ h, $SD = 4,14$, $p < 0,0417$), powikłania ruchowe MDS-UPDRS IV ($-3,77$ (3,83), $p < 0,0001$) codzienne funkcjonowanie MDS-UPDRS II ($-3,38$, $SD = 7,37$, $p = 0,0198$).

Należy nadmienić, że obserwowano przerwanie leczenia u 26% pacjentów po 6 miesiącach w Viljajarju 2024 oraz u około 7% po 6 miesiącach w Santos-García 2024.

Ograniczenia analiz

Głównym ograniczeniem jest brak uwzględnienia w AKL porównania dla 3 z 4 komparatorów. Konstrukcja badania LSM-003 tj. krótki czas trwania badania, bardzo nieliczna grupa pacjentów oraz wybór TRS jako jedyne punktu końcowego nie dotyczącego farmakokinetki skutkowało brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z pozostałymi komparatorami. Jednakże należy wskazać, iż wnioskodawca nie podjął próby przeprowadzenia porównania ocenianej technologii z pozostałymi komparatorami z wykorzystaniem badań RWE, tłumacząc decyzję niezalecaniem takiego postępowania przez wytyczne HTA. Należy zwrócić uwagę, iż pomimo przedstawionych ograniczeń, brak uwzględnienia w ramach AKL 3 z 4 komparatorów nie jest zasadny. Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT (rozdz. 3.2 Synteza danych w zakresie skuteczności) „W przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników należy wykonać analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny.”

Wnioskodawca sugeruje, iż terapie LECIG i LCIG wykazują porównywalną skuteczność, jednak autorzy badania wskazują na kluczowe ograniczenia m.in. badaniu brakuje mocy statystycznej do oceny jakichkolwiek zmian w efektywności klinicznej między leczeniem produktem Duodopa i Lecigonem. Nie przedstawiono także badania wykazującego biorównoważność obu terapii. Mając na uwadze ograniczenia badania LSM-003 oraz brak porównania z pozostałymi komparatorami, należy uznać, że **przedstawiona przez wnioskodawcę AKL nie pozwala na wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii względem przyjętych komparatorów.**

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w rozdziałach 4.1.1.2 oraz 4.1.1.3.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca zastosował analizę minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym.

Koszty produktu Lecigon zostały zestawione z kosztami terapii alternatywnych tj. DBS, APO oraz terapią skojarzoną FLD+FCD. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego.

Wnioskodawca uwzględnił jedynie koszty leków oraz wszczepienia DBS zarówno dla porównania schematów LECIG vs LCIG jak i porównania LECIG z pozostałymi komparatorami w ramach zestawienia konsekwencji kosztów.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, iż stosowanie terapii LECIG w miejsce LCIG jest

Ze względu na przyjętą metodykę CMA, nie przeprowadzono oszacowania ICUR.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, uzyskana różnica wahała się od kwoty w przypadku minimalnej wartości zużycia kasetek preparatu Lecigon, do kwoty w przypadku maksymalnej wartości zużycia kasetek preparatu Lecigon.

Wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów i konsekwencji dla pozostałych technologii, jednak są one obciążone znacznymi ograniczeniami i odstąpiono od ich przedstawienia w niniejszej AWA.

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej dla porównania LECIG z LCIG jest brak przeprowadzenia analizy kosztów użyteczności uwzględniającej efekty kliniczne wraz z ich niepewnością oraz pozostałe kategorie kosztowe – w ramach CMA oraz CCA uwzględniono wyłącznie koszty substancji oraz procedurę implantacji DBS.

Wnioskodawca wybór CMA motywował brakiem adekwatnych wyników badań klinicznych, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia CUA. Należy mieć jednak na uwadze, iż brak adekwatnych badań nie stanowi podstawy do wyboru CMA – taką podstawą są wyniki wykazujące równorzędność terapeutyczną porównywanych interwencji. Tym samym niepewność dotycząca efektu klinicznego została pominięta w przedstawionych analizach, co wiąże się z bardzo istotnym ograniczeniem możliwości wnioskowania na podstawie przedstawionych oszacowań.

W analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej jak i bezpieczeństwa porównywanych terapii, a analizę oparto jedynie na danych kosztowych tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia. Ze względu na uwzględnienie w modelu jedynie danych kosztowych, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzania walidacji zewnętrznej. Należy mieć na uwadze, iż pominięcie skuteczności i bezpieczeństwa w ramach AE stanowi kluczowe ograniczenie niniejszej analizy.

W przypadku porównania LECIG z APO, FLD+FCD oraz DBS głównym ograniczeniem AE jest brak przeprowadzenia porównania w AKL. Dodatkowo uwzględnienie przez wnioskodawcę różnych horyzontów w ramach CCA (1 dzień dla LECIG, 12 tyg. dla APO i FLD+FCD oraz 24 tyg. dla DBS) uniemożliwia porównanie kosztów leków. Należy także zwrócić uwagę na pominięcie przez wnioskodawcę pozostałych kategorii kosztowych w modelu ekonomicznym co dodatkowo zwiększa niepewność związaną z przedstawionymi oszacowaniami.

Wątpliwości budzi także przyjęcie założenia dotyczącego liczby pacjentów przerywających terapię. W początkowym etapie leczenia znacznie większy odsetek pacjentów przerywa leczenie zarówno LECIG jak i LCIG, co zostało pominięte w analizie wnioskodawcy. Dodatkowo, w przypadku dostępności danych dot. przerywania leczenia w horyzoncie obserwacji pokrywającym się z horyzontem uwzględnionym przez wnioskodawcę w przeprowadzonej analizie, wątpliwości budzi nieuwzględnienie wartości parametru uzyskanego w badaniu w ramach analizy wrażliwości.

Mając na uwadze wyżej wymienione ograniczenia należy uznać **zakres przeprowadzonych przez wnioskodawcę analiz za niewystarczający do wnioskowania o efektywności kosztowej ocenianej technologii.**

W związku z faktem, iż nie wykazano wyższości ocenianej technologii nad komparatorem w badaniu RCT w opinii analityków Agencji, zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wnioskodawca oszacował wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lecigon, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania schematu LCIG zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji jedynie uwzględniając LCIG jako terapię alternatywną. Należy mieć na uwadze, iż wnioskodawca nie wykazał równorzędności terapeutycznej między schematami LECIG oraz LCIG. Poniższe oszacowania należy zatem traktować z dużą ostrożnością.

Oszacowana CZN dla produktu leczniczego Lecigon (Levodopum + Carbidopum + Entacaponium), żel do podania dojelitowego, (20 mg + 5 mg + 20 mg)/ml, 7 wkładów: [REDACTED]

Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, iż wnioskodawca nie przedstawił wyników umożliwiających identyfikację refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, co stanowi bardzo poważne ograniczenie przeprowadzonych oszacowań. Tym samym **nie przedstawiono oszacowań CZN zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji** (nie uwzględniono 3 z 4 technologii opcjonalnych).

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego w dwuletnim horyzoncie czasowym. Model został wykonany na podstawie założeń i wyników modelu ekonomicznego w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Wnioskodawca założył utworzenie oddzielnej grupy limitowej. W AWB Wnioskodawca założył osiągnięcie podziału rynku pacjentów nowowłączanych do PL pomiędzy schematy LECIG oraz LCIG w stosunku 50/50. Dodatkowo uwzględnił możliwość przejścia na leczenie LECIG części pacjentów przerywających leczenie LCIG. Należy zwrócić uwagę, iż przyjęty horyzont analizy nie jest wystarczający do osiągnięcia docelowej równowagi rynkowej.

Populacja pacjentów stosujących produkt została oszacowana na podstawie danych NFZ dla PL B.90. Podkreślenia wymaga fakt, iż liczebność pacjentów z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi (populacja docelowa) wynosi 3 121 (min. 2 810; max 3 431), natomiast liczba pacjentów leczonych LCIG w ramach programu została oszacowana na 176 oraz 191 odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

W wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet publicznego płatnika bez RSS dodatkowy koszt wyniesie ok. 902 tys. PLN (od 880 do 925 tys. PLN w minimalnej i maksymalnej wersji AWB) w 1. roku oraz 8,8 mln PLN w 2. roku (od 8,5 do 9,0 mln PLN w minimalnej i maksymalnej wersji AWB). W przypadku zawarcia zaproponowanego RSS

w 1. roku oraz
w 2. roku analiz.

W analizie wrażliwości zidentyfikowano dwa czynniki w największym stopniu wpływające na wydatki publicznego płatnika:

- odsetek pacjentów przerywających leczenie;
- liczba zużytych kasetek.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości najniższe oszacowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariancie z RSS, wynoszą natomiast najwyższe oszacowane wydatki będą wynosić . Należy mieć jednak na uwadze błąd w strukturze modelu, który wpływa na wiarygodność przedstawionych oszacowań.

Podkreślenia wymaga fakt, iż w ramach walidacji modelu analitycy Agencji odnaleźli błąd w sposobie naliczania kosztów ponoszony na leczenie pacjentów w kolejnych liniach leczenia. Nieprawidłowość modelowania skutkuje zawyżeniem ww. kosztów w pierwszym roku analizy oraz zaniżeniem ich w drugim roku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną warunkowo (NHCI 2021), jedną negatywną (NCPE 2022) i jedną pozytywną (HAS 2022). W rekomendacjach powtarzają się informacje o niskiej jakości dowodów naukowych. Odnaleziono również dokument NICE 2022 w którym zawarta była informacja o rozpoczęciu oceny klinicznej i efektywności kosztowej, jednakże po 6 miesiącach podjęto decyzję o usunięciu tematu z programu prac NICE. Uzasadnienie: brak zasadności wykorzystania zasobów NHS.

NHCI rekomendował refundację żelu dojelitowego Lecigon w przypadku, gdy cena stosowania produktu będzie neutralna kosztowo, tj. max. 54,61 – 67,21 EUR za kasetkę.

NCPE rekomendował nierefundowanie produktu we wnioskowanej cenie. Nie zalecano wykonania pełnej analizy HTA.

HAS uznał, że lek nie wnosi dodatkowej korzyści klinicznej w zakresie świadczonych usług medycznych. Produkt został objęty refundacją – refundowany poziom wynosi 65%.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lecigon (lewodopa + karbidopa + entakapon), żel do podania dojelitowego, (20 mg + 5 mg + 20 mg)/ml - 7 wkładów 47 ml - 05909991474553
Kod ATC	N04BA03
Droga podania	dojelitowa
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy objawy choroby Parkinsona są związane z brakiem dopaminy w ciele prążkowanym. Dopamina nie przenika przez barierę krew-mózg. Lewodopa, metaboliczny prekursor dopaminy, przenika przez barierę krew-mózg i łagodzi objawy choroby. Ponieważ lewodopa jest w znacznym stopniu metabolizowana obwodowo w tkankach, tylko niewielka część podanej dawki dociera do ośrodkowego układu nerwowego, kiedy lewodopa jest podawana bez inhibitorów enzymów metabolicznych. Karbidopa jest obwodowym inhibitorem DDC, który ogranicza obwodowy metabolizm lewodopy do dopaminy, zwiększając tym samym dostępność lewodopy w mózgu. Kiedy dekarboksylacja lewodopy jest zmniejszona przez jednoczesne podawanie inhibitora DDC, można zastosować niższą dawkę lewodopy i zmniejszyć częstość występowania działań niepożądanych, takich jak nudności. Kiedy dekarboksylaza jest hamowana przez inhibitor DDC, COMT staje się dominującym obwodowym szlakiem metabolicznym. Entakapon jest odwracalnym, swoistym i działającym głównie obwodowo inhibitorem COMT, przeznaczonym do jednoczesnego podawania z lewodopą. Entakapon zmniejsza klirens lewodopy z krwi, powodując zwiększenie AUC w profilu farmakokinetycznym lewodopy. W następstwie odpowiedź kliniczna na lewodopę jest przedłużona. Infuzja dojelitowa pojedynczo testowanych dawek produktu leczniczego Lecigon utrzymuje stężenie lewodopy w osoczu na stałym poziomie w ramach indywidualnego okna terapeutycznego.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	PL B.90. „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby parkinsona (ICD-10: G.20)” kwalifikuje się pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria: 1) rozpoznanie choroby Parkinsona w oparciu o aktualne <i>MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease</i>; 2) czas trwania choroby ≥ 5 lat; 3) wcześniejsze leczenie: a) w przypadku kwalifikacji do leczenia lewodopą+karbidopą albo foslewodopą+foskarbidopą albo lewodopą + karbidopą + entakaponem: wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej co najmniej 3 lekami lub nieskuteczność monoterapii przy udokumentowanej nietolerancji innych leków (w ocenie neurologa posiadającego doświadczenie w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona), b) w przypadku kwalifikacji do leczenia apomorfina dotychczasowe stosowanie optymalnego leczenia farmakologicznego za pomocą doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona; 4) łączny czas trwania stanów <i>off</i> ≥ 2 godziny, oraz czas trwania stanów <i>on</i> z obecnością uciążliwych dyskinez szczytu dawki ≥ 1 godzina, udokumentowanych w dzienniczku Hausera przez 3 kolejne dni; 5) zachowana dobra odpowiedź na lewodopę (różnica wyniku III części skali MDS UPDRS pomiędzy stanem <i>off</i> i stanem <i>on</i> wynosząca co najmniej 30%; można nie uwzględniać punktów dotyczących drżenia); 6) zapewnienie codziennej obecności i pomocy ze strony opiekuna w zakresie obsługi pompy; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL); 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 1) brak przeciwwskazań do stosowania apomorfiny, foslewodopy+foskarbidopy albo lewodopy+karbidopy albo lewodopy+karbidopy+entakaponu zgodnie z aktualnymi ChPL.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.01.2022 w ramach procedury wzajemnego uznania (ang. Mutual Recognition Procedure)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie zaawansowanej postaci choroby Parkinsona odpowiadającej na lewodopę z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezą lub dyskinezą, gdy dostępne, doustne połączenia leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona nie przyniosły zadowalających rezultatów.

Status leku sierocego	Brak.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak.

Źródło: charakterystyka produktu leczniczego: Lecigon, 20 mg/mL + 5 mg/mL + 20 mg/mL, żel do podania dojelitowego, Program lekowy: B.90. „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)”

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) – <https://www.movementdisorders.org/>;
- European Academy of Neurology (EAN) – <https://www.ean.org/>;
- Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (PTChPiZR) – <https://zaburzeniaruchowe.pl/>;
- Federation of European Neuroscience Societies (FENS) – <https://www.fens.org/>;
- American Academy of Neurology (AAN) – <https://www.aan.com/>;
- British Geriatrics Group Movement Special Interest group (BGSMDS) – <https://www.bgs.org.uk/movement-disorders>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.12.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do najnowszych wytycznych tj. opublikowanych od 2020 r.

Wytyczne wskazują na możliwość wykorzystania 5 terapii u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (ang. Parkinson's disease, PD): głęboka stymulacja mózgu (DBS), podskórne podanie apomorfiny (APO), podskórne podanie w skojarzeniu foslewodopy i foskarbidopy (FLD+FCD), LCIG oraz LECIG. Dla terapii FLD+FCD nie wymieniono lub nie wskazano siły zaleceń w części wytycznych, natomiast dla LECIG w żadnych dostępnych wytycznych nie wskazano siły zaleceń. Wybór terapii w większości przypadków powinien być podyktowany stanem klinicznym pacjenta: czy występują fluktuacje motoryczne i niemotoryczne, dyskinezy oraz czy drżenia mogą być kontrolowane za pomocą leków. Według dokumentu GSN 2025 najlepszą kontrolę objawów dla większości punktów w większości przypadków można uzyskać przy pomocy DBS, natomiast dla LECIG nie jest znany wpływ na jakość życia i czynności dnia codziennego. Pozostałe wytyczne nie przedstawiają jakości dowodów dla terapii LECIG, natomiast autorzy Konsensusu Ekspertów 2024 umiejscawiają LECIG w zbliżonym miejscu schematu co APO, FLD+FCD oraz LCIG, mając na uwadze preferencje pacjenta oraz tolerancję na entakapon.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
GSN 2025 (aktualizacja i adaptacja wytycznych z 2024 r.) (Niemcy) <i>Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: Projekt DEAL</i>	Wytyczne dotyczą terapii inwazyjnych w chorobie Parkinsona (ang. Parkinson's disease, PD) <u>Głęboka stymulacja mózgu (ang. deep brain stimulation, DBS)</u> • Należy oferować głęboką stymulację mózgu jądra niskowzgórzowego (ang. <i>deep brain stimulation - subthalamic nucleus</i>, STN-DBS) pacjentom z PD, u których wykazano fluktuacje ruchowe (ang. <i>motor fluctuations</i>, MF) z lub bez dyskinez, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na leczenie zachowawcze, pod warunkiem uzyskania co najmniej 33% poprawy w funkcjach motorycznych przy standaryzowanej próbie lewodopy (silny konsensus, 96,2% zgodności). • STN-DBS należy oferować pacjentom młodszym niż 60 lat z MF występującymi przez mniej niż 3 lata, przy długości choroby co najmniej 4 lata i poprawie o co najmniej 50% w funkcjach motorycznych dla standaryzowanej próby lewodopy (silny konsensus, 96,2% zgodności). • STN-DBS jest skuteczna w zmniejszeniu dyskinez, MF, sztywności, drżenia oraz stosowania leków dopaminergicznych przez co najmniej 10 lat. Nie ma dowodów na wpływ terapii na opóźnienie objawów związanych z progresją neurodegeneracji (np. demencja, częściowa akineza, objawy osiowe). • Brak porównywalnych danych długoterminowych dla DBS części wewnętrznej gałki błędej (ang. <i>internal globus pallidus</i>, GPi-DBS) (silny konsensus, 100% zgodności). • Nie należy stosować DBS jądra brzuszego pośredniego wzgórza (ang. <i>ventral intermediate nucleus</i>, VIM-DBS) u pacjentów z MF i dyskinezami (silny konsensus, 100% zgodności).

	DBS - Należy oferować STN-DBS pacjentom z PD z ciężkimi drżeniami, którzy nie reagują adekwatnie na leczenie zachowawcze. Preferuje się wszczęcie obustronne (silny konsensus, 92,3% zgodności). - Jednostronny i dwustronny VIM-DBS i GPI-DBS są skuteczne w leczeniu drżenia, które nie jest wystarczająco kontrolowane przez leki i należy je rozważyć w przypadku, gdy STN-DBS jest niezalecane (silny konsensus, 92,3% zgodności). DBS w chorobie z drżeniami opornymi na farmakoterapie - STN-DBS jest terapią skuteczną długoterminowo przez co najmniej 10 lat w przypadku PD z drżeniami opornymi na farmakoterapię. Wszczęcie obustronne jest preferowane (silny konsensus, 100% zgodności). - Terapia GPI-DBS zapewnia długotrwałą kontrolę drżenia. Wybór miejsca należy ustalać indywidualnie na podstawie objawów (silny konsensus, 100% zgodności). - Jedno- lub obustronna VIM-DS jest skuteczna długoterminowo i może być rozważona w przypadku, gdy STN-DBS i GPI-DBS są niezalecane (silny konsensus, 100% zgodności). Porównanie skuteczności lokalizacji DBS w leczeniu pacjentów z MF z lub bez dyskinez (silny konsensus, 100% zgodności) - w diagnostyce różnicowej STN-DBS jest preferowana w porównaniu do GPI-DBS u pacjentów z MF oraz z i bez dyskinez; - nie należy stosować VIM-DBS. Porównanie skuteczności lokalizacji DBS w leczeniu pacjentów z MF z lub bez dyskinez (silny konsensus, 100% zgodności) - STN-DBS oraz GPI-DBS wykazują podobną skuteczność; - jedno- lub obustronna VIM-DS jest skuteczna zarówno krótko- i długoterminowo. Może być rozważana w przypadku gdy STN-DBS i GPI-DBS są niezalecane. Skuteczność DBS w przypadku objawów niemotorycznych (silny konsensus, 100% zgodności) - STN-DBS i GPI-DBS nie są obecnie stosowanymi technologiami; - w przypadku występowania niemotorycznych fluktuacji, zaburzeń kontroli impulsów lub zaburzeń snu możliwe jest rozważenie STN-DBS. Pompa podskórna z apomorfina w leczeniu pacjentów z MF z dyskinezami (silny konsensus, 100% zgodności) - należy stosować w leczeniu MF w celu zmniejszenia czasu w stanie off i dyskinez oraz wydłużeniu czasu on; Pompa podskórna z apomorfina w leczeniu objawów niemotorycznych (silny konsensus, 95,3% zgodności) - terapia podskórna APO może ulżyć objawom niemotorycznym mierzonym przy pomocy skali objawów niemotorycznych (ang. non-motor symptom scale, NMSS). Pompa podskórna z apomorfina w leczeniu PD z MF, w tym dyskinezami (silny konsensus, 95% zgodności) - wykazano skuteczność terapii APO przez 18 miesięcy, w pojedynczych przypadkach do 5 lat; - ryzyko przerwania leczenia wzrasta z długością stosowania terapii (średnio po 2,5 latach). Pompa dojelitowa z lewodopa-karbidopa (LCIG) w leczeniu PD z MF i z dyskinezami (silny konsensus, 100% zgodności) - należy stosować LCIG u pacjentów z MF, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli choroby lekami doustnymi - terapia stosunkowa bezpieczna, przy czym najczęściej występują powikłania związane z PEG-J - należy wykonać badania elektrofizjologiczne w kierunku neuropatii oraz określić poziom witamin B6, B12, kwasu foliowego oraz wagę pacjenta. Pompa dojelitowa z lewodopa-karbidopa (LCIG) w leczeniu objawów niemotorycznych (silny konsensus, 100% zgodności) - LCIG może pozytywnie wpływać na objawy niemotoryczne. Metody ablacyjne (thermal coagulation, Cyberknife, skupione ultradźwięki [ang. focused ultrasound, FUS]) vs standardowe terapie doustne lub podskórne w leczeniu objawów motorycznych (silny konsensus, 95,8-100% zgodności) - brak wysokiej jakości dowodów na skuteczność terapii. W przypadku braku przeciwwskazań należy zamiast metod ablacyjnych stosować DBS; - nie zaleca się talamotomii i subtalamotomii używając ablacji radiofrekwencyjnej; - nie zaleca się procedur radiochirurgicznych (np. Gamma Knife, Cyber Knife) ze względu na ryzyko powikłań i brak dowodów nt. skuteczności; - pallidotomia może być rozważana w zaawansowanej PD z trudnymi do opanowania fluktuacjami leków, gdy DBS i pompy są niewskazane; - skoncentrowana wiązka ultradźwiękowa pod kontrolą rezonansu (ang. MRI-guided focused ultrasound, MRgFUS) są dostępne w Europie dla VIM, STN i GPI), jednak należy ją wykonywać jedynie w ramach badań lub rejestrów; - należy ostrożnie rozważyć zastosowanie MRgFUS VIM w przypadku PD z drżeniami – możliwe jest osiągnięcie odpowiedniej kontroli przy pomocy DBS lub zmianę w STN; - wszystkie procedury ablacyjne powinny być stosowane jednostronnie.
--	--

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																			
	Terapie inwazyjne w skojarzeniu (silny konsensus, 100% zgodności) w przypadku nawrotu MF w szczególnych przypadkach możliwe jest zastosowanie drugiej terapii w skojarzeniu. Skuteczność terapii LECIG przedstawiono jedynie w formie tabelarycznej jako wpływ na poszczególne punkty końcowe. Tabela 4. Wpływ różnych interwencji na wybrane punkty końcowe i objawy motoryczne <table><tr><th>Punkt końcowy</th><th>APO (podskórnie)</th><th>LCIG</th><th>LECIG</th><th>FLD+FCB (podskórnie)</th><th>DBS</th><th>MRgFUS (jednostronne)</th></tr><tr><td>jakość życia (PDQ-39; PDQ-8)</td><td>-</td><td>+</td><td>?</td><td>?</td><td>++</td><td>++</td></tr><tr><td>czynności życia codziennego (ADL; UPDRS II)</td><td>+</td><td>+</td><td>?</td><td>++</td><td>++</td><td>++ (STN) oraz n. s. (GPI)</td></tr><tr><td>funkcje motoryczne w momencie nie przyjmowania leków; czas bez leków (UPDRS III); stan „off”</td><td>++ oraz +*</td><td>++</td><td>+</td><td>++</td><td>++</td><td>++ (STN, GPI, VIM)</td></tr><tr><td>dyskinezy i fluktuacje (UPDRS IV)</td><td>++ oraz +*</td><td>++</td><td>+</td><td>++</td><td>++</td><td>++ (GPI)</td></tr></table> <i>*zależnie od wyników uzyskanych w badaniach klinicznych; „?” – brak badań lub brak pozytywnej zgody ekspertów; „-” – brak skuteczności lub pogorszenia w badaniach otwartych lub kontrolowanych; „+” – poprawa według opinii ekspertów lub wykazana w badaniach otwartych; „++” – poprawa wykazana na podstawie badań kontrolowanych.</i> <i>ADL – skala czynności życia codziennego (ang. activity of daily living); PDQ-39 i PDQ-8 – kwestionariusze jakości życia w chorobie Parkinsona 8 i 39 (ang. Parkinson's Disease Questionnaire-8 and -39); UPDRS III i IV – ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona, część III i IV (ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale, part III and IV)</i>	Punkt końcowy	APO (podskórnie)	LCIG	LECIG	FLD+FCB (podskórnie)	DBS	MRgFUS (jednostronne)	jakość życia (PDQ-39; PDQ-8)	-	+	?	?	++	++	czynności życia codziennego (ADL; UPDRS II)	+	+	?	++	++	++ (STN) oraz n. s. (GPI)	funkcje motoryczne w momencie nie przyjmowania leków; czas bez leków (UPDRS III); stan „off”	++ oraz +*	++	+	++	++	++ (STN, GPI, VIM)	dyskinezy i fluktuacje (UPDRS IV)	++ oraz +*	++	+	++	++	++ (GPI)
Punkt końcowy	APO (podskórnie)	LCIG	LECIG	FLD+FCB (podskórnie)	DBS	MRgFUS (jednostronne)																														
jakość życia (PDQ-39; PDQ-8)	-	+	?	?	++	++																														
czynności życia codziennego (ADL; UPDRS II)	+	+	?	++	++	++ (STN) oraz n. s. (GPI)																														
funkcje motoryczne w momencie nie przyjmowania leków; czas bez leków (UPDRS III); stan „off”	++ oraz +*	++	+	++	++	++ (STN, GPI, VIM)																														
dyskinezy i fluktuacje (UPDRS IV)	++ oraz +*	++	+	++	++	++ (GPI)																														
EAN/MDS 2022 (Europa) Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów Źródło finansowania: Projekt DEAL	Wytyczne dotyczą leczenia PD. Przedstawiono jedynie zalecenia dotyczące zaawansowanej PD. DBS - należy oferować STN-DBS pacjentom, u których fluktuacje nie są zadowalająco kontrolowane za pomocą leków lub jeśli drżenia nie można opanować za pomocą leków (15 głosów, 100% zgodności). - zarówno STN-DBS jak i GPI-DBS są skuteczne w leczeniu zaawansowanej PD z fluktuacjami, ale możliwa jest większa redukcja stosowania leków dopaminergicznych za pomocą STN-DBS (16 głosów, 100% zgodności). LCIG - należy rozważyć w przypadku niezadowalającej kontroli fluktuacji przy pomocy leków (15 głosów, 100% zgodności). APO (podskórne podanie) - należy rozważyć w przypadku niezadowalającej kontroli fluktuacji przy pomocy leków (15 głosów, 100% zgodności). Pallidotomia z radiofrekwencyjną termokoagulacją (ang. Pallidotomy with radiofrequency thermocoagulation) - należy oferować jednostronną pallidotomię z radiofrekwencyjną termokoagulacją u pacjentów, u których występują kłopotliwe fluktuacje i dla których DBS lub terapie z użyciem pompy nie są opcjami terapeutycznymi (16 głosów, 100% zgodności). Wytyczne nie zalecają (brak badań RCT, opina ekspertów): - jednostronnej radiofrekwencyjnej termokoagulacji STN; - jednostronnej talamotomii z radiofrekwencyjną termokoagulacją; - jednostronnego zabiegu z użyciem Gamma Knife w talamotomii, pallidotomii oraz STN. Jednostronna talamotomia MRgFUS (u pacjentów z fluktuacjami) oraz STN MRgFUS mogą być stosowane jedynie w kontekście badań klinicznych. <i>Siła rekomendacji i jakość dowodów</i> <i>Rekomendacje zostały ustalone na podstawie metodologii GRADE. Członkowie grupy ds. wytycznych głosowali na poszczególne rekomendacje. W celu określenia siły zaleceń użyto minimalnej klinicznie odczuwalnej różnicy (ang. minimal clinically important change, MCIC) oraz wielkości efektu według d Cohena.</i>																																			
PTChPiIzR 2022 (Polska) Konflikt interesów: nie wskazano	Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanej PD. Wytyczne skupiają się przede wszystkim na przedstawieniu informacji dotyczących kwalifikacji do leczenia dla terapii w zaawansowanej PD. W przypadku braku uzyskania zadowalających efektów poprzez prowadzone w sposób optymalny leczenie lekami doustnymi lub za pomocą systemu transdermalnego należy zastosować DBS, podskórne wlewy APO lub LCIG.																																			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<i>Źródło finansowania: nie wskazano</i>	Brak badań, w których porównano bezpośrednio te interwencje, przy czym analiza wyników poszczególnych terapii umożliwia przyjęcie założenia o skuteczności terapii: skrócenie czasu trwania stanów off i stanów on z uciążliwymi dyskinezami jest porównywalne. Jeżeli ocena stanu pacjenta i występujących u niego przeciwwskazań wskazuje na możliwość zastosowania kilku z wyżej wymienionych terapii, to — podejmując ostateczną decyzję — należy uwzględnić preferencje pacjenta. W wytycznych wymieniono również pojawienie się terapii LECIG, która to może umożliwić obniżenie stężenia lewodopy w surowicy, co z kolei może mieć wpływ na powikłania takie jak polineuropatia. <i>Nie wskazano siły zaleceń i jakości dowodów.</i>
Konsensus Ekspertów 2024 (Polska) <i>Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: Britannia Pharmaceuticals Ltd.</i>	Wytyczne dotyczą dostępu do terapii z użyciem urządzeń (ang. device-aided therapies, DAT) w zaawansowanej PD. Autorzy wytycznych wskazują, że obecnie w Polsce nie są refundowane terapie: APO w postaci wstrzykiwań przy pomocy PEN (jako terapia ratunkowa) oraz z systemem podania APO-go POD, jak również LECIG. Poniżej przedstawiono schemat postępowania i kolejność wyboru DAT u pacjentów z zaawansowaną PD. Ryc. 1. Sugerowany schemat postępowania w zaawansowanej PD z użyciem DAT. APD – zaawansowana choroba Parkinsona (ang. advanced Parkinson's disease); H&Y – skala Hoehn & Yahr³; NMF – fluktuacje niemotoryczne (ang. non-motor fluctuations); RLS – zespół niespokojnych nóg (ang. restless legs syndrome). <i>Nie wskazano siły zaleceń i jakości dowodów.</i>
PTChPiZR 2023 (Polska) <i>Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów</i>	Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona. Wytyczne nie wymieniają terapii LECIG. <u>APO (iniekcje podskórne)</u> skuteczna metoda leczenia różnych form stanów off u pacjentów z zaawansowaną PD z niewystarczającą kontrolą lekami doustnymi;

³ klasyfikacja służąca do oceny zaawansowania klinicznego choroby Parkinsona, przyjmuje wartości od 1 do 5, gdzie 1 oznacza łagodną chorobę, a 5 ciężką.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Źródło finansowania: brak finansowania	- możliwe jest stosowanie w okresie okołoperacyjnym u pacjentów niemogących przyjmować leków doustnych oraz w przypadku nasilonej dysfagii. <u>LEV+CAR (mikrotabletki doustne)</u> - można stosować u pacjentów z niewystarczającą kontrolą lekami doustnymi, u których występują uciążliwe fluktuacje ruchowe i dyskinezy szczytu dawki; - stosowanie jako terapia pomostowa przed włączeniem droższych terapii infuzyjnych lub DBS; - terapia zastępcza w przypadku przeciwwskazań. <u>FLD+FCD (wlewy podskórne) oraz LCIG</u> - w przypadku fluktuacji ruchowych i dyskinez; - porównywalna skuteczność FLD+FCD i LCIG; - FLD+FCD jest mniej inwazyjna niż LCIG, co skutkuje niższym ryzykiem powikłań; - w przypadku wystąpienia działań niepożądanych FLD+FCD należy rozważyć terapię LCIG. Nie wskazano siły zaleceń i jakości dowodów.

Skróty: APD – zaawansowana choroba Parkinsona (ang. advanced Parkinson's disease); ADL – skala oceny czynności dnia codziennego (ang. activities of daily living); APO – podskórne wlewy z apomorfiny; DAT – terapie wspomagane urządzeniem (ang. device assisted therapies); DBS – głęboka stymulacja mózgu (ang. deep brain stimulation); FLD+FCD – podskórne wlewy z foslewodopy i foskarbidopy; FUS – skupione ultradźwięki (ang. focused ultrasound); H&Y – skala Hoehn & Yahrna; GPi – części wewnętrznej gałki bladej (ang. internal globus pallidus); LCIG – żel dojelitowy z lewodopą-entakaponem-karbidopą (ang. levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel); LCIG – żel dojelitowy z lewodopą-karbidopą (ang. levodopa-carbidopa intestinal gel); MF – fluktuacje motoryczne (ang. motor fluctuations); MRgFUS – skoncentrowana wiązka ultradźwiękowa pod kontrolą rezonansu (ang. MRI-guided focused ultrasound); NMF – fluktuacje niemotoryczne (ang. non-motor fluctuations); RLS – zespół niespokojnych nóg (ang. restless legs syndrome); STN – jądro niskowzgórzowe (ang. subthalamic nucleus); VIM – jądro brzuszne pośredniego wzgórza (ang. ventral intermediate nucleus); UPDRS – ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona, (ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale); PDQ – kwestionariusz jakości życia w chorobie Parkinsona (ang. Parkinson's disease questionnaire).

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 5. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
LCIG (lewodopa+karbidopa w postaci wlewu dojelitowego)	Tak	Preparat o zbliżonym składzie do wnioskowanego oraz podobnym sposobie podania Technologia zalecana w wytycznych klinicznych Technologia refundowana w Polsce	Wybór uznano za zasadny.
APO (apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych)	Nie	Technologie zalecane w wytycznych klinicznych Technologie refundowane w Polsce Technologie uwzględnione we wcześniejszych wnioskach dt. leków w PL B.90	Wybór uznano za zasadny. Wnioskodawca uznał technologię za komparator, jednak w AKL nie przedstawiono żadnych publikacji z nią związanych. Stoi to w sprzeczności z AE wnioskodawcy, gdzie przedstawiono wyniki dla jednego punktu końcowego dotyczącego czasu przebywania w stanie „off”. Publikacje zamieszczone w AE zostały wykluczone z AKL jako niespełniające kryterium włączenia.
FLD+FCD (foslewodopa+foskarbidopa w postaci ciągłych wlewów podskórnych)	Nie	Technologie zalecane w wytycznych klinicznych Technologie refundowane w Polsce Technologie uwzględnione we wcześniejszych wnioskach dt. leków w PL B.90	Wybór uznano za zasadny. Wnioskodawca uznał technologię za komparator, jednak w AKL nie przedstawiono żadnych publikacji z nią związanych. Stoi to w sprzeczności z AE wnioskodawcy, gdzie przedstawiono wyniki dla jednego punktu końcowego dotyczącego czasu przebywania w stanie „off”. Publikacje zamieszczone w AE zostały wykluczone z AKL jako niespełniające kryterium włączenia.
DBS (głęboka stymulacja mózgu)	Nie	Technologie zalecane w wytycznych klinicznych Technologie refundowane w Polsce Technologie uwzględnione we wcześniejszych wnioskach dt. leków w PL B.90	Wybór uznano za zasadny. Wnioskodawca uznał technologię za komparator, jednak w AKL nie przedstawiono żadnych publikacji z nią związanych. Stoi to w sprzeczności z AE wnioskodawcy, gdzie przedstawiono wyniki dla jednego punktu końcowego dotyczącego czasu przebywania w stanie „off”. Publikacje zamieszczone w AE zostały wykluczone z AKL jako niespełniające kryterium włączenia.

Wskazanie terapii LCIG, APO, FLD+FCD oraz DBS jako komparatorów jest zasadne i zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ankietowanych przez Agencję ekspertów. Wnioskodawca wybór komparatorów uzasadnił w APD – są to technologie wymienione w wytycznych i refundowane w Polsce we wskazanym stanie klinicznym. Jednak należy zwrócić uwagę, że w klinice nie przedstawiono porównania z komparatorami poza LCIG, argumentując, iż nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania. Pomimo poprawnego wskazania technologii opcjonalnych, wnioskodawca w ramach AKL oraz AE nie przeprowadził porównania z APO, FLD+FCD oraz DBS, co stanowi poważne ograniczenie analiz.

Wnioskodawca w swoich analizach zakłada, iż przepływ pacjentów wystąpi jedynie pomiędzy LCIG oraz LECIG. Podobną opinię przedstawiła ankietowana przez Agencję ekspertka dr hab. Milena Świtońska. Ekspertka stwierdza również, iż w przypadku nowych pacjentów, którzy będą zakwalifikowani do leczenia pompą infuzją lewodopy, LECIG będzie terapią preferowaną. Warto jednak mieć na uwadze badanie RWE z rejestru Szwedzkiego Öthman 2025, w którym przed rozpoczęciem terapii LECIG niewielki odsetek pacjentów stosował inne terapie: APO 5,3% oraz DBS 2%, przy czym dla LCIG wartość ta wyniosła 26%. Wszystkie przejścia są możliwe w ramach uzgodnionego programu lekowego. W związku z tym nie jest pewne czy rzeczywiście przepływ pacjentów będzie obserwowany jedynie pomiędzy LCIG a LECIG.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia lewodopy, karbidopy oraz entakaponu (LECIG, Lecigon) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Kryteria selekcji badań dla lewodopy, karbidopy oraz entakaponu przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezą lub dyskinezą, gdy dostępne doustne skojarzenia produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona nie przyniosły zadowalających rezultatów.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Badania w populacji pediatrycznej. Badania wśród pacjentów z wczesną postacią choroby Parkinsona.	Brak uwag.
Interwencja	lewodopa+karbidopa+entakapon (LECIG) w postaci żelu dojelitowego w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	LECIG podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. Preparat lewodopy +karbidopy+entakaponu w postaci innej niż żel dojelitowy.	Brak uwag.
Komparatory	Podstawowa technologia opcjonalna: - Preparat Duodopa (20 mg/ml lewodopy + 5 mg/ml karbidopy) w postaci żelu dojelitowego w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego; Dodatkowe technologie opcjonalne: - Głęboka stymulacja mózgu; - Preparat Dacypson, (5 mg/ml apomorfiny) w postaci roztworu do infuzji w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego; - Preparat Produodopa, 240 mg/ml foslewodopa + 12 mg/ml i foskarbidopa) w postaci roztworu do infuzji w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	Preparaty podawane w innych dawkach niż zarejestrowana. Preparaty podawane w innej postaci niż w kryteriach włączenia. Badania dla DBS, w których u wszystkich pacjentów przeprowadzano zabieg, natomiast randomizacja dotyczyła momentu inicjalizacji stymulacji (np. po zabiegu vs po 3 mies.). Badania dla DBS, w których randomizacja dotyczyła miejsca stymulacji.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Skuteczność: - farmakokinetyka składowych terapii; - czas spędzony w stanie on; - czas spędzony w stanie off; - ocena zaawansowania choroby Parkinsona w skali UPDRS Jakość życia: - zmiana ogólnej jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza specyficznego dla PD; - zmiana ogólnej jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza generycznego (preferencyjnie EQ-5D); Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną.	Opisy przypadków.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.	Odpowiedzi i komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.	
Inne kryteria	-	-	Nie określono języka włączonych badań do przeglądu.

Wnioskodawca przedstawił osobno kryteria wyszukiwania dla badań wtórnych oraz dla badań praktyki rzeczywistej, gdzie możliwe było włączenie badań retrospektywnych.

Nie odnaleziono badań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

Należy nadmienić, iż kryteria włączenia dla technologii opcjonalnych (rozdział 2.2.2 AKL Wnioskodawcy) są różne niż dla omawianej interwencji w zakresie punktów końcowych – brana pod uwagę była jedynie skuteczność jako wynik w skali Treatment Response (TRS). Dodatkowo, według kryteriów selekcji dla technologii opcjonalnych nie włączano publikacji dotyczących praktyki rzeczywistej dla komparatorów.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne otwarte badanie z randomizacją:

- LSM-003 (Senek 2016) – badanie typu cross-over (n=11 pacjentów), którego głównym celem było porównanie ekspozycji systemowej na lewodopę w czasie 0-17 h dla schematów LECIG vs LCIG.

Dodatkowo wnioskodawca włączył 10 badań dotyczących praktyki rzeczywistej: Atanasova-Ivanova 2023, Öthman 2021, Öthman 2024, Öthman 2025, Santos-García 2024, Szász 2024, Szatmári 2024, Viljajarju 2024, ELEGANCE oraz Odin 2025.

Tabela 7. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
LSM-003 (Senek 2016) Źródło finansowania: LobSor Pharmaceutical AB	Jednośrodkowe, randomizowane, otwarte, skrzyżowane (cross-over) badanie 1 fazy. Typ hipotezy: non-inferiority Okres obserwacji: 17 h dla każdej interwencji (czas trwania całego badania wyniósł 2 dni)	Grupa A: LECIG (lewodopa +karbidopa+entakapon) Grupa B: LCIG (lewodopa +karbidopa) Liczba pacjentów (N=11): interwencja: 11 komparator: 11	Kryteria włączenia: • zaawansowana idiopatyczna PD reagująca na lewodopę, obecnie leczona LCIG od min. 30 dni; • wiek 30 lat lub więcej; • BMI między 17,0 a 31,0 kg/m²; • zgoda na stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych. Kryteria wykluczenia: • nadwrażliwość lub alergia na badany produkt leczniczy; • przeciwwskazania do stosowania lewodopy, karbidopy lub entakaponu; • konieczność stosowania dziennej całkowitej dawki LCIG podczas udziału w badaniu przekraczającej 125 ml; • zwiększona fluktuacja klinicznych objawów PD	Pierwszorzędowy: • pole pod krzywą skorygowane o dawkę (AUC₀₋₁₄/dawka) dla lewodopy Pozostałe punkty (wybrane): • pole pod krzywą (AUC₀₋₁₄) dla lewodopy karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy • pole pod krzywą skorygowane o dawkę (AUC₀₋₁₄/dawka) dla karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy • wyniki w oparciu o skalę odpowiedzi na leczenie (ang. Treatment Response Scale, TRS)

			w ciągu 7 dni przed badaniem przesiewowym; podanie badanego leku w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym i/lub bieżący udział w innym badaniu klinicznym.	C_{max} dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy
--	--	--	---	---

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania praktyki klinicznej włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6 AKL wnioskodawcy.

Tabela 8 Opis punktów końcowych

Punkt końcowy	Opis
AUC₀₋₁₄ (ng*h/ml)	Pole pod krzywą dla substancji badanej w ciągu 14 godzin leczenia – ekspozycja ogólnoustrojowa na lek. AUC ₀₋₁₄ (ang. area under the curve) to parametr ukazujący pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu.
AUC₀₋₁₄/dawka (ng*h/ml)/mg	Pole pod krzywą dla substancji badanej w ciągu 14 godzin leczenia skorygowana o dawkę lewodopy – ekspozycja ogólnoustrojowa skorygowana o dawkę lewodopy. Wartości otrzymano przez podzielenie AUC ₀₋₁₄ przez całkowitą dawkę leku podaną pomiędzy godzinami 0-14. W badaniu LSM-003 punkt końcowy wyprowadzono metodą trapezoidalną i podzielono przez całkowitą podawaną dawkę lewodopy w odpowiednim przedziale czasowym. Pierwszorzędowy punkt końcowy poddano transformacji logarytmicznej i analizowano za pomocą ANCOVA, dostosowując do leczenia, czasu terapii i pacjenta. Przekształcony wstecznie stosunek LECIG do produktu LCIG został obliczony wraz z 95% przedziałami ufności i dwustronną wartością p.
C_{max}	Maksymalne stężenie substancji we krwi.
TRS skala odpowiedzi na leczenie (ang. treatment response scale)	Skala 7-punktowa mierząca efekt „on” oraz „off”. Wartość TRS mieści się w zakresie od -3 (ciężki parkinsonizm) poprzez 0 (stan „on” bez dyskinezy) do +3 (stan „on” z ciężką dyskinezą), gdzie wyniki w zakresie od -1 do +1 uważa się za prawidłowe.
czas w stanie „on”	Okres prawidłowej odpowiedzi na leczenie i dobrej sprawności ruchowej.
czas w stanie „off”	Okres znacznego pogorszenia sprawności motorycznej.
czas „on” z kłopotliwymi dyskinezami	Okres, w którym można zaobserwować dyskinezy związane z leczeniem.
MDS-UPDRS ujednoliconą skalą oceny choroby Parkinsona, wersja Movement Disorder Society (ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale)	W wersji MDS-UPDRS wzięto pod uwagę aspekty funkcjonowania pozamotorycznego z każdej podkategorii i zmieniła nazwę pierwszej części na „Pozaruchowe aspekty umiejętności w zakresie czynności codziennych”. Część I zmodyfikowanej skali jest identyczna z drugą częścią oryginału, ale zmieniono jej nazwę na „Ruchowe aspekty codziennego funkcjonowania”, aby oddzielić ją od nowego tytułu Części I. Część III posiada nazwę „Objawy ruchowe”. Część IV została skrócona i zawiera wyłącznie „Powikłania ruchowe”. Wyższe wyniki wskazują na poważniejsze objawy Choroby Parkinsona. Nowa wersja skali UPDRS stworzona przez Movement Disorder Society. Nie należy stosować żadnej wartości jako punktu odcięcia do określenia obecności lub braku choroby Parkinsona.
NMSQ kwestionariusz objawów pozamotorycznych dla choroby Parkinsona (ang. Non-Motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's Disease)	Kwestionariusz dla pacjenta, składa się z 30 pytań w 9 obszarach (układy sercowo-naczyniowe/upadki, sen/zmęczenie, nastrój/poznanie, problemy z percepcją/halucynacje, uwaga/pamięć, przewód pokarmowy, mocz, funkcje seksualne, różne), na które można odpowiedzieć tak lub nie. Przyjmuje wartości 0-30, przy czym niższa wartość wskazuje na bardziej pożądanym wyniku: 0 - brak objawów pozaruchowych, natomiast >13 – bardzo silne obciążenie.
PDQ-39 kwestionariusz jakości życia w chorobie Parkinsona (ang. Parkinson's Disease Questionnaire)	Instrument specyficzny dla danej choroby, zaprojektowany do pomiaru aspektów zdrowia istotnych dla uczestników z chorobą Parkinsona, a których nie można uwzględnić w kwestionariuszach ogólnego stanu zdrowia. Ocenia 8 wymiarów mobilności, czynności dnia codziennego, dobrostanu emocjonalnego, napiętnowania, wsparcia społecznego, poznania i komunikacji. Dane z PDQ-39 można przedstawić w postaci wyników dziedzicznych lub jako sumaryczny wynik indeksu. Pełny zakres wyniku Sumarycznego Indeksu PDQ-39 wynosi od 0 (brak objawów związanych z pacjentem/niezmieniona jakość życia) do 100 (najwyższe objawy związane z pacjentem/niska jakość życia).

PDQ-8 kwestionariusz jakości życia w chorobie Parkinsona (ang. Parkinson's Disease Questionnaire)	Instrument przeznaczony do pomiaru specyficznych dla danej choroby aspektów zdrowia istotnych dla choroby Parkinsona. Osiem pytań obejmujących mobilność, czynności dnia codziennego, dobrostan emocjonalny, piętno, wsparcie społeczne, funkcje poznawcze, komunikację i dyskomfort cielesny ocenia się w 5-punktowej skali: 0 = nigdy, 1 = czasami, 2 = czasami, 3 = Często, 4 = Zawsze (lub w ogóle nie można tego zrobić, jeśli ma to zastosowanie). Wynik indeksu podsumowującego to suma każdego pytania podzielona przez 32 i pomnożona przez 100. Wyniki mieszczą się w przedziale od 0 do 100, ale pożądane są niższe wartości.
EQ-5D-5L kwestionariusz jakości życia związany ze zdrowiem (ang. EuroQol 5-Dimension Questionnaire)	Standaryzowany, niezwiązany z chorobą instrument służący do opisu i oceny jakości życia związanej ze zdrowiem. System opisowy EQ-5D-5L obejmuje 5 wymiarów zdrowia (mobilność, samoopieka, zwykle czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja) w celu opisanego aktualnego stanu zdrowia osoby badanej. Każdy wymiar składa się z 5 poziomów z odpowiadającymi im wynikami liczbowymi, gdzie 1 oznacza brak problemów, a 5 oznacza problemy ekstremalne. Stan zdrowia jest konwertowany na wartość indeksu przy użyciu algorytmu punktacji ważonej specyficznej dla kraju dla Stanów Zjednoczonych (USA). Sumaryczna wartość wskaźnika dla USA waha się od najgorszego wyniku -0,109 do najlepszego wyniku 1. Wzrost całkowitego wyniku w EQ-5D-5L oznacza poprawę.
PKG Parkinson KinetiGraph	Urządzenie pozwalające zmierzyć główne punkty końcowe w chorobie Parkinsona: wynik dla bradykinezy (PKG-BKS), wynik dla dyskinezy (PKG-DKS), wynik dla fluktuacji-dyskinezy (PKG-FDS), odsetek czasu z drżeniami (PKG-PTT), odsetek czasu w bezruchu (PKG-PTI).

4.1.1.2. Ocena badań

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne oraz aktualizacyjne w bazie Pubmed z zastosowaniem haseł dotyczących choroby Parkinsona (PD) wraz z analizowaną interwencją oraz komparatorami. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 12.12.2025 r. Nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań randomizowanych z wykorzystaniem kryteriów oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane Risk of Bias 1 (RoB 1) dla badania LSM-003 oraz Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) dla punktów końcowych dotyczących farmakokinetyki. Ryzyko błędu systematycznego w LSM-003 oceniono jako niskie wg RoB 1 oraz RoB 2 dla punktów końcowych AUC dla lewodopy oraz AUC/dawkę dla lewodopy. Nie oceniono pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w analizach.

Ocenę jakości analizowanych opracowań dla praktyki rzeczywistej przeprowadzono według Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL rozdział 7.2 oraz 7.4):

- „LSM-003 nie został zaprojektowany do porównywania terapii pod względem odpowiedzi klinicznej, ponieważ pacjenci byli zoptymalizowani pod względem dawkowania i odpowiedzi klinicznej na Duodopa, (...), ale nie na Lecigon.”
- „Liczba pacjentów włączonych do badania była bardzo ograniczona (n=11), a okres obserwacji był krótki, 17 h, czyli tylko jeden dzień. W związku z tym w badaniu brakuje mocy statystycznej do oceny jakichkolwiek zmian w wydajności klinicznej między leczeniem produktem Duodopa i Lecigonem.”
- „(...) badanie to było krótkie i obejmowało niewielką liczbę pacjentów, co ograniczyło możliwość wykrycia rzadkich i długotrwałych skutków ubocznych.”
- „Ze względu na krótki czas leczenia, wnioski należy wyciągać z ostrożnością i konieczne są długoterminowe badania porównawcze skuteczności w celu potwierdzenia wyników i zbadania możliwych długoterminowych działań niepożądanych po dodaniu entakaponu.”
- Nie zidentyfikowano badań porównujących wnioskowaną terapię oraz umożliwiających porównanie pośrednie z pozostałymi komparatorami (jedynie dla LCIG).
- „Nie zidentyfikowano badań oceniających punkty końcowe związane ze skutecznością oraz jakością życia, zdefiniowane jako istotne efekty zdrowotne.”
- „Zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania, o niskiej liczebności próby oraz krótkim horyzoncie czasowym, a także zaprojektowanego celem oceny farmakokinetyki leczenia obniża w pewnym stopniu siłę dowodów.”
- „Badanie nie było zaślepienie, zarówno dla pacjentów jak i badaczy”.

Komentarz analityków Agencji:

- W badaniu Senek 2016 zdecydowano się na zastosowanie dawki LECIG odpowiadającej 80% porannej dawki LCIG. Taką dawkę podano kohorcie 1 (podanie LECIG pierwszego dnia), natomiast według PAR 2018 analiza pośrednia (ang. interim analysis) wykazała, iż 4 z 5 pacjentów wolniej odpowiadało rano na leczenie i było w stanie „off” przez dłuższy czas w porównaniu do terapii z podaniem LCIG. Badacze zdecydowali się na zwiększenie porannej dawki LECIG do 90% w kohorcie 2 (podanie LECIG drugiego dnia). Takie postępowanie można uznać za odstępianie od protokołu badania, co w konsekwencji może prowadzić do wprowadzenia czynników zakłócających.
- Konstrukcja badania LSM-003 tj. krytycznie krótki czas obserwacji, niewielka liczba pacjentów jak również wybór TRS jako jedyne punktu końcowego niemierzącego farmakokinetyki interwencji skutkowały brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z pozostałymi komparatorami.
- Wyniki dla farmakokinetyki przedstawiono łącznie dla obu kohort, zatem nie jest pewne czy któraś z dawek nie była suboptymalna. Za taką interpretacją przemawia modyfikacja dawki dla kohorty drugiej w trakcie trwania badania z 80 na 90% dawki odpowiadającej LCIG, choć nie można tego kategorycznie stwierdzić.
- W badaniu LSM-007 wątpliwości budzą wyniki stężenia maksymalnego i AUC dla karbidopy. Według PAR 2018 odpowiednie stężenie lewodopy (80%) w badaniu w ramieniu LECIG osiągnięto poprzez zmniejszenie przepływu leku w porównaniu do przepływu ustalonego wcześniej dla LCIG. W związku z tym nie jest jasne, dlaczego stężenie CAR na dawkę w ramieniu LECIG jest istotnie statystycznie wyższe od tego w ramieniu LCIG w podaniu na dawkę, skoro zmniejszono podaż CAR.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników**Komentarz analityków Agencji:**

- Kluczowym ograniczeniem jest brak porównania LECIG z komparatorami z wyjątkiem LCIG. Należy uznać, że przedstawiona analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii LECIG z większością komparatorów, a zatem nie jest możliwe określenie korzyści dla pacjenta ze stosowania wnioskowanej technologii w porównaniu do terapii APO, FLD+FCD oraz DBS. Mając na uwadze ograniczenia badania LSM-003 wymienione w rozdziale powyżej, należy uznać, że **przedstawiona przez wnioskodawcę AKL nie pozwala na wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii względem przyjętych komparatorów.**
- Według kryteriów selekcji dla technologii opcjonalnych nie włączano publikacji dotyczących praktyki rzeczywistej dla komparatorów. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz wskazał, iż niezasadne byłoby porównanie pośrednie badań RWE ze względu na to, iż wytyczne „nie zalecają przeprowadzenia tego typu analiz”, a takie próby porównania czyni „bezprzedmiotowe, nieinformatywne i pozbawione uzasadnienia merytorycznego”. Analitycy Agencji zaznaczają, że ograniczenia wynikające z próby podjęcia analizy na podstawie badań niższej jakości nie mogą być podstawą do odstąpienia od przeprowadzenia porównania w ramach analizy klinicznej dla 3 z 4 komparatorów. Dodatkowo, dokument wytyczne HTA GC 2024 na który wnioskodawca się powołał w celu wskazania bezprzedmiotowości wykonania porównania pośredniego dla badań RWE wskazuje w rozdziale 6.2 działania mogące zmniejszyć niepewność oraz ograniczenia wynikające z przeprowadzenia takiego porównania. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wytyczne HTA w rozdziale 3.2 mówią o wykonaniu analizy jakościowej ograniczonej do tabelarycznego zestawienia i krytycznej oceny wyników badań włączonych do przeglądu, co nie zostało przeprowadzone przez wnioskodawcę.
- W analizach występuje brak spójności pod względem opisu komparatorów: w AKL wnioskodawca stwierdził, iż niemożliwe jest włączenie jakichkolwiek publikacji dla terapii FLD+FCD, APO oraz DBS, natomiast w ramach AE zdecydowano się przedstawić proste zestawienie średniego czasu spędzonego w stanie „on” lub zmiany czasu spędzonego w stanie „on” bez problematycznych dyskinez względem wartości wyjściowej.
- Wnioskodawca w AKL sugeruje, iż wyniki z badania Odin 2025 dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie LCIG oraz LECIG są nieistotne statystycznie. Dodatkowo, w uzupełnieniu analiz stwierdzono, iż „nakładanie się przedziałów ufności świadczy o braku istotnych statystycznie różnic”. Twierdzenie takie jest nieoparte metodologicznie, a autorzy publikacji nie przeprowadzili testów

służących ocenie istotności statystycznej, jednak wskazali, że oddzielenie się linii jest związane z większym odsetkiem zaprzestania terapii u pacjentów przyjmujących LECIG.

- Dla badania LSM-003 wyniki analizy wnioskodawcy domniemają efekt terapii LECIG – nie przedstawiono istotnych statystycznie wyników skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu do LCIG oraz nie przeprowadzono badania mogącego wykazać biorównoważność obu terapii.
- Autorzy analizy ocenili ryzyko wystąpienia błędu systematycznego całego badania LSM-003 przy pomocy RoB 1, natomiast dla punktów końcowych dla LEV AUC i AUC/dawkę (włącznie z domeną dot. odchylenia od zaplanowanych interwencji) według RoB 2 na niskie. Taka ocena budzi wątpliwości ze względu na modyfikację dawki LECIG w kohorcie 2 po przeprowadzeniu analizy pośredniej (PAR 2018): zmiana z 80% dawki odpowiadającej dawce LCIG na 90%. Jednocześnie w trakcie badania zgodnie z projektem pacjenci mogli stosować dodatkowe bolusy dawki LEV, które to wyniki nie zostały przedstawione osobno, a w badaniu podano jedynie wagę kasetek.
- Wątpliwości budzi zastosowanie przez wnioskodawcę narzędzia RoB 1 do oceny badania LSM-003, kiedy obecnie jest ono zastąpione przez RoB 2. Mimo, iż badanie było zaprojektowane w celu oceny ekspozycji na systemowo podaną lewodopę w czasie, to w badaniu i analizach wnioskodawcy przedstawiono również inne punkty końcowe służące ocenie skuteczności leczenia i bezpieczeństwa. Mając na uwadze, iż autorzy analizy wskazują, iż terapie są porównywalne pod względem skuteczności (rozdział 8 AKL) zasadne było przeprowadzenie oceny dla punktu końcowego TRS lub jego składowych.
- Należy zwrócić uwagę na rozbieżności we względnej dawce lewodopy stosowanej przez pacjentów przyjmujących LECIG w porównaniu do pacjentów przyjmujących LCIG w badaniach Senek 2016 oraz Odin 2025, odpowiednio 80 i 90% vs około 55% dawki lewodopy (na podstawie zużycia kasetek). Nie jest jasne, dlaczego w badaniu RWE stosowana dawka LECIG odpowiadająca dawce LCIG jest o tyle niższa niż w badaniu rejestracyjnym. Jednocześnie trzeba mieć na uwadze, że w badaniu rejestracyjnym LSM-003 w grupie LECIG i LCIG byli to Ci sami pacjenci (cross-over), natomiast w Odin 2025 r. większość pacjentów stosowało jedną interwencję przez czas trwania badania.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy. Do analizy włączono 1 otwarte RCT (Senek 2016) porównujące terapie LECIG vs LCIG pod względem ekspozycji na lewodopę oraz skuteczności leczenia.

Analizę statystyczną przeprowadzono jedynie dla punktów końcowych dotyczących farmakokinetyki. Poranna dawka dla kohorty 1 stosującej LECIG wyniosła 80% dawki odpowiadającej LCIG, natomiast dla kohorty 2 – 90%. Ze względu na projekt badania LSM-003 autorzy odstąpili od przeprowadzenia analizy statystycznej wyników dotyczących TRS, czasu spędzonego w stanie „on”, „off” oraz dyskinezach, a zatem wszystkie wyniki oraz potencjalne wnioski płynące z analizy dotyczące skuteczności terapii należy traktować jako zawierające znaczące ograniczenia.

W dokumencie PAR 2018 stwierdzono, iż badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy non-inferiority, gdzie wynik nie gorszy dla LECIG określono na podstawie dolnej granicy dwustronnego przedziału ufności: wynik powyżej 0,9 wskazywał, że została spełniona hipoteza. W przypadku wykazania, iż wnioskowana terapia jest niegorsza od LCIG, testowano hipotezę superiority: wynik powyżej 1 dla dolnej granicy przedziału ufności (odpowiadający $p < 0,05$) wskazywał na wyższość LECIG.

Porównanie LECIG (lewodopa+karbidopa+entakapon dojelitowo) vs LCIG (lewodopa+karbidopa dojelitowo)

Wyniki dotyczące farmakokinetyki LECIG vs LCIG

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności (Senek 2016 oraz PAR 2018) – pole pod krzywą (AUC) dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy (wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy zbiorczo dla obu kohort, N=11)

Punkt końcowy	Średnia (SD)		Różnica efektu (LECIG/LCIG) (95% CI), wartość p
	LECIG	LCIG	
Lewodopa			
AUC ₀₋₁₄ (ng*h/ml)	39 016,1 (17 327,6)	35 479,1 (14 693,0)	1,10 (0,95-1,17), p=0,27
AUC _{0-14/dawka} (ng*h/ml)/mg	42,7 (14,1)	31,9 (9,4)	1,34 (1,19-1,45), p=0,00013
C _{max} (ng/ml)	3 668,0 (1481,1)	3 269,0 (1140,4)	1,12 (0,98-1,19), p=0,089
Karbidopa			
AUC ₀₋₁₄ (ng*h/ml)	5 582,4 (3605,3)	5 950,1 (3236,3)	0,938 (0,815; 0,990), p=0,03
AUC _{0-14/dawka} (ng*h/ml)/mg	24,1 (11,3)	20,9 (7,7)	1,15 (1,02; 1,22), p=0,03
C _{max} (ng/ml)	498,1 (297,8)	559,3 (292,4)	0,89 (0,79; 0,98), p=0,02
3-O-metyldopa (3-OMD)			
AUC ₀₋₁₄ (ng*h/ml)	154 714,1 (56 931,0)	154 714,1 (56 931,0)	0,94 (0,79; 1,01), p=0,21
C _{max} (ng/ml)	13 281,8 (4 861,0)	13 281,8 (4 861,0)	1,02 (0,82; 1,15), p=0,74

W grupie LECIG w porównaniu do LCIG obserwowano $\geq 40\%$ wzrost ogólnoustrojowej ekspozycji na lewodopę u 6 pacjentów, oczekiwane 20% u 3, natomiast 2 pacjentów nie osiągnęło wartości docelowych. Ekspozycja systemowa na lewodopę w obu ramionach były nieróżniące statystycznie, natomiast osiągnięto IS wyższą wartość stężenia LEV na dawkę (AUC_{0-14/dawka}) dla ocenianej interwencji. Nie obserwowano różnic w stężeniu metabolitu lewodopy 3-OMD.

Dla punktów końcowych dotyczących karbidopy obserwowano IS niższą ekspozycję w ramieniu LECIG w porównaniu do LCIG, natomiast wyniki wskazują na IS wyższą wartość stężenia karbidopy na dawkę. Według PAR 2018 odpowiednie stężenie lewodopy (80%) w badaniu w ramieniu LECIG osiągnięto poprzez zmniejszenie przepływu leku w porównaniu do przepływu ustalonego wcześniej dla LCIG. Nie jest jasne, dlaczego stężenie karbidopy w ramieniu LECIG jest istotnie statystycznie wyższe od tego w ramieniu LCIG, skoro zmniejszono jej podaż.

Wyniki dotyczące oceny funkcji motorycznych LECIG vs LCIG

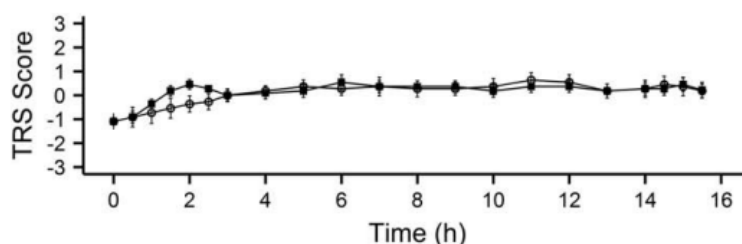
Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności (Senek 2016 oraz PAR 2018) – procent stanu „on” i „off” oraz występowanie dyskinez.

Pacjenci	Czas (h)	„Off” Średni % czasu		Funkcjonalny „on” Średni % czasu		Dyskineza Średni % czasu	
		LECIG	LCIG	LECIG	LCIG	LECIG	LCIG
Łącznie (N=11)	0-3	28,8	8,6	68,1	89,8	3,1	1,6
	3-14	0,9	0,0	91,7	91,0	7,4	9,0
	14-17	3,5	0,0	90,8	88,0	5,8	12,0
Kohorta 1 (poranna dawka 80% odpowiadającej dawki LCIG) (N=5)	0-3	39,8	5,5	60,2	94,5	0,0	0,0
	3-14	0,1	0,0	99,9	100,0	0,0	0,0
	14-17	0,0	0,0	100,0	93,6	0,0	6,4
Kohorta 2 (poranna dawka 90% odpowiadającej dawki LCIG) (N=6)	0-3	19,6	11,3	74,7	85,9	5,7	2,9
	3-14	1,5	0,0	84,9	83,5	13,6	16,5
	14-17	6,4	0,0	83,1	83,3	10,6	16,7

Dla uzyskanych wyników nie przeprowadzono analizy statystycznej, ze względu na zbyt niską liczebność próby. Zestawiono wyniki skuteczności pomiędzy LECIG vs LCIG oraz dwoma różnymi dawkowaniami LECIG: w kohorcie 1 dawka LEV odpowiadała 90% dawki LCIG oraz w kohorcie 2 - 80%. Wyniki wskazują, iż terapia LECIG była numerycznie gorsza niż LCIG w czasie 0-3 h po podaniu leku w obu kohortach dla punktów końcowych średni czas „off” i „on”. Dla punktu końcowego dotyczącego dyskinez LECIG uzyskał lepsze wyniki w kohorcie 1 w czasie 14-17 h oraz w kohorcie 2 w punktach czasowych 3-17 h w porównaniu do LCIG.

Porównanie pomiędzy dwoma różnymi dawkowaniami LECIG wskazuje, iż w kohorcie 2 z wyższą dawką LECIG uzyskano lepsze wyniki w porównaniu do kohorty 1 w czasie 0-3 h dla czasu „off” oraz „on”, natomiast gorsze w czasie 3-17 h po podaniu leku oraz pod względem występowania dyskinez.

Warto podkreślić, iż w trakcie analizy pośredniej zaobserwowano mniejszą skuteczność terapii LECIG niż LCIG (dłuższy % czasu w stanie „off” rano), co spowodowało podanie wyższej dawki LECIG z 80 do 90% dla kohorty 2 (PAR 2018).



Ryc. 2. Wyniki w skali odpowiedzi na leczenie (TRS).

Wnioskodawca przedstawił wyniki TRS w postaci wykresu oraz odczytał z niego wartości. Średnia wartość TRS na początku wyniosła około -1,1, natomiast po czasie 15,5 godziny wzrosła do około 0,16. Pomiedzy terapiami nie stwierdzono IS różnicy w TRS ($p=0,84$).

Porównanie LECIG vs FLD+FCD (foslewodopa+foskarbidopa podskórnice)

Brak danych.

Porównanie LECIG vs APO (apomorfina podskórnice)

Brak danych.

Porównanie LECIG vs DBS (głęboka stymulacja mózgu)

Brak danych.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena profilu bezpieczeństwa dla terapii LECIG vs LCIG nie zawiera analizy statystycznej.

Tabela 11. Analiza bezpieczeństwa – wybrane zdarzenia niepożądane (AE) (Senek 2016).

Kategoria zdarzeń niepożądanych (AE)	LECIG (odsetek pacjentów, liczba pacjentów)	LCIG (odsetek pacjentów, liczba pacjentów)
AE (liczba osób)	54,55% (6/11)	18,18% (2/11)
ból głowy	27,27% (3/11)	9,09% (1/11)
biegunka	0% (0/11)	9,09% (1/11)
nudności	9,09% (1/11)	9,09% (1/11)
zawroty głowy	18,18% (2/11)	0% (0/11)

Nie zgłoszono ciężkich ani poważnych AE oraz nie stwierdzono AE prowadzących do przerwania lub zmiany terapii. Stwierdzono, iż 5 AE było związanych z leczeniem: nudności, biegunka oraz zawroty głowy, w tym 3 dla terapii LECIG oraz 2 dla LCIG. Łącznie w grupie LECIG wystąpiło 10 AE, natomiast w grupie LCIG 6 AE.

Należy zwrócić uwagę, iż u 3 z 4 pacjentów⁴, którzy stosowali LCIG drugiego dnia wykryto niskie stężenia entakaponu w trakcie pierwszych godzin od podania LCIG – stężenie maksymalne wyniosło 0,03 µg/ml. Oznacza to, że lek ten wciąż był obecny mimo zaprzestania stosowania przez co najmniej 17 h, natomiast konstrukcja badania nie pozwalała określić czy we wnioskowanym wskazaniu lek ten będzie się kumulował. Nie jest jasne czy dodatek entakaponu we wnioskowanej populacji pacjentów może wpływać na zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych i interakcję pomiędzy lekami.

Ze względu na ograniczoną analizę, w tym niewielką liczbę pacjentów oraz brak wyników długoterminowego stosowania LECIG, niemożliwe jest określenie bezpieczeństwa terapii.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Wyniki przeglądu badań rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real-world evidence, RWE)

W ramach prac nad raportem postanowiono przedstawić wybrane publikacje RWE włączone do przeglądu wnioskodawcy: Odin 2025 oraz Öthman 2025. Są to jedyne publikacje, które opisywały badania na dużych grupach pacjentów (ponad 100) i zawierały ostateczne wyniki przedstawione w analizie końcowej (dla badania ELEGANCE dostępne są jedynie wyniki analizy pośredniej). Dodatkowo, Odin 2025 jako jedyne badanie uwzględniało porównanie pomiędzy dwoma technologiami LECIG vs LCIG.

Odin 2025

Publikacja opisuje badanie RWE oparte na danych z rejestrów pacjentów ze Szwecji, w którym porównywano LECIG vs LCIG pod względem zużycia kasetek u pacjentów z zaawansowaną PD w latach 2017-2022. Łącznie w badaniu uczestniczyło 419 pacjentów (LCIG N=276, LECIG N=180, obie terapie LCIG i LECIG N=37). Część pacjentów stosowała lewodopę podawaną dojelitowo przed rozpoczęciem badania: 95/180 w grupie LECIG i 68/276 LCIG. W trakcie badania większość pacjentów stosowała co najmniej dwa leki doustne oprócz terapii przy pomocy pompy (88,0% LCIG i 83,8% LECIG). Większość pacjentów nie zmieniła terapii w trakcie trwania badania (74,7%). U pacjentów wcześniej stosujących terapię dojelitową zmianę terapii LCIG→LECIG obserwowano u 47/98 osób oraz LECIG→LCIG u 51/98. Wyniki wskazują, że więcej pacjentów przerwało terapię LECIG niż LCIG – po roku obserwacji terapię kontynuowało 68,9% w grupie LECIG oraz 75,2% w grupie LCIG, jednak nie przeprowadzono analizy statystycznej. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych sugeruje, iż wynik ten może być spowodowany potencjalnie włączeniem pacjentów z cięższą postacią choroby lub bardziej wymagającym profilem klinicznym, gdyż takie osoby mogłyby rozpocząć wcześniejsze leczenie LCIG.

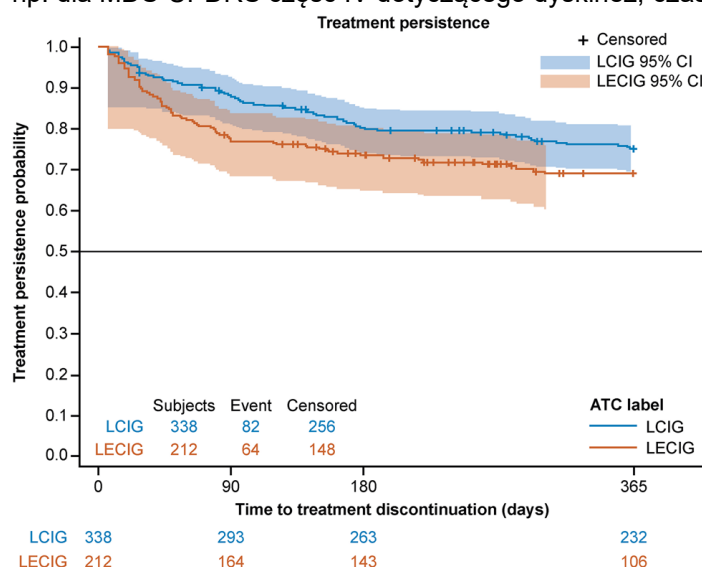
Zużycie kasetek było znacznie wyższe w grupie LECIG w porównaniu do LCIG: (1,28 [0,40] vs 1,09 [0,28]; p<0.0001). Jednak należy zwrócić uwagę, iż kasetka LECIG zawiera 940 mg LEV (1250 mg ekwiwalentu biodostępnej lewodopy), natomiast LCIG 2000 mg: średnie dzienne zużycie LEV w grupie LECIG wyniosło 1203 mg vs LCIG 2180 mg, co oznacza, że pacjenci w grupie LECIG stosowali dawkę odpowiadającą około 55% LCIG (obliczenia własne analityków Agencji).

⁴ Przypis analityka: nie jest jasne, dlaczego w publikacji Senek 2016 wskazano, iż w grupie stosującej LECIG pierwszego dnia było 4 pacjentów przy opisie stężenia entakaponu następnego dnia, skoro wcześniej stwierdzono, że kohorty pacjentów liczyły 5 (LECIG pierwszego dnia) i 6 osób (LECIG drugiego dnia).

Autorzy zwracają uwagę na ograniczenia badania, m. in. na różnice pomiędzy i wewnątrz grupami, na krótszy czas dostępności LECIG (a zatem krótszy potencjalnie czas obserwacji, choć włączono tylko wyniki dla dni 1- 65), jak i różnice w stosowaniu terapii LCIG w przeszłości.

Öthman 2025

W badaniu wykorzystano dane ze szwedzkiego rejestru pacjentów w latach 2019-2022. W badaniu uczestniczyło 150 osób stosujących LECIG (mediana czasu od wystąpienia objawów motorycznych wyniosła 17 lat), przy czym 33% stosowało wcześniej terapię z użyciem urządzeń (DAT): LCIG 26%, APO 5,3%, DBS 2% oraz 1,3% DBS w skojarzeniu. Przedstawione różnice dotyczyły czasu co najmniej rok przed i rok po rozpoczęciu leczenia LECIG (czas obserwacji do 3 lat włącznie). Mediana różnic w jakości życia mierzonej za pomocą PDQ8-SI w tej samej podgrupie pacjentów wyniosła 6,25% ($p=0,018$, $n=33$), jednak IS różnice obserwowano tylko dla pytania odnoszącego się do bólu i bolesnych skurczów związanych z PD. Wynik w PKG-FDS dla fluktuacji motorycznych wskazywał na medianę różnic 0,7 ($p=0,043$, $n=26$) i był wyższy niż proponowana minimalnie odczuwalna klinicznie różnica. Dla pozostałych punktów końcowych takich jak MDS-UPDRS część IV – dyskinezy, czas spędzony w stanie off, pozostałe domeny w skali PKG: m. in. PKG-BKS, PKG-DKS, jakość życia według EQ-5D-5L SI, czy też NMSQ wyniki były nieistotne statystycznie. Jednakże autorzy wskazują, że wartości w skali EQ-5D nie były niższe niż na początku badania, co było spodziewane dla tej grupy pacjentów. 13,3% pacjentów przerwało terapię LECIG, natomiast 7,3% zmarło w trakcie badania – liczba zgonów była zgodna z przewidywaniami dla tej subpopulacji. Większość zdarzeń niepożądanych była związanych z stosowaniem sondy (19%), przetoką PEG-J (11%) oraz zaburzeniami neuropsychiatrycznymi (5%). Autorzy wskazują, iż znaczącym ograniczeniem analiz jest brak pełnej informacji dla pacjentów w rejestrze, w tym ograniczone dane np. dla MDS-UPDRS część IV dotyczącego dyskinezy, czasu w stanie „off” czy też stosowania innych leków.



Ryc. 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla kontynuacji leczenia LECIG oraz LCIG. Więcej pacjentów przerwało terapię LECIG w porównaniu do LCIG.

Pozostałe publikacje włączone do przeglądu wnioskodawcy

Pozostałe badania były jednoramienne i obejmowały mniej liczne grupy pacjentów. W części publikacji przedstawiono IS korzystne wyniki dla stosowania LECIG w porównaniu pomiędzy wartościami początkowymi, a końcowymi dla następujących punktów końcowych (wybrane):

- Santos-García 2024: czas w stanie „off” (początek obserwacji $5,2 \pm 3$ h vs koniec obserwacji $1,9 \pm 1,8$ h, $p<0,0001$), wartość UPDRS-III w stanie „on” ($20 \pm 11,3$ vs $18,3 \pm 11,9$, $p=0,005$), procent dnia z dyskinezą (nie podano wartości jedynie określono jako zmniejszenie, $p=0,033$);
- Szász 2024: czas trwania stanu „off” (początek obserwacji $5,7 \pm 2,1$ h vs koniec obserwacji $1,7 \pm 1,1$ h, $p<0,01$), występowanie akinezy (52% vs 18%, $p<0,01$), wystąpienie zamrożenia (43% vs 17%, $p<0,01$), wyniki „on” ($3,5 \pm 0,6$ vs $3,1 \pm 0,6$, $p<0,01$) i „off” ($4,0 \pm 0,5$ vs $3,5 \pm 0,6$, $p<0,01$) w skali Hoehn i Yahr (H&Y), wystąpienie ciężkiej dyskinezy po podaniu dawki szczytowej (19% vs 3%, $p<0,01$);
- Szatmári 2024: czas trwania stanu „off” (początek obserwacji $4,8 \pm 0,9$ h vs koniec obserwacji $1,4 \pm 0,5$ h, $p<0,001$), występowanie akinezy rankiem (18% vs 4%, $p<0,01$), wystąpienie zamrożenia (10% vs 2%, $p<0,001$), wynik „off” ($4,15 \pm 0,4$ h vs $3,45 \pm 0,5$ h, $p<0,001$) w skali H&Y;
- Viljajarju 2024: zaobserwowano istotny wzrost dziennej dawki lewodopy (891 mg do 1096 mg, $p=0,03$);

- ELEGANCE (wyniki analizy pośredniej) dla wszystkich pacjentów łącznie: średni czas w stanie „off” MDS-UPDRS (zmiana po 6-12 miesięcy w stosunku do punktu początkowego -3,45 h, SD=2,9, $p<0,0001$), MDS-UPDRS codzienne godziny spędzone z dyskinezami (-1,19 h, SD=4,14, $p<0,0417$), powikłania ruchowe MDS-UPDRS IV (-3,77 (3,83), $p<0,0001$) codzienne funkcjonowanie MDS-UPDRS II (-3,38, SD=7,37, $p=0,0198$).

Należy nadmienić, że obserwowano przerwanie leczenia u 26% pacjentów po 6 miesiącach w Viljaharju 2024 oraz u około 7% po 6 miesiącach w Santos-García 2024.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Przedstawione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych dotyczących bezpieczeństwa terapii LCIG lub skojarzenia LEV+CAR+ENT w postaci doustnej, a nie postaci dojelitowej. Zgodnie z ChPL Lecigon najczęściej występującymi ($\geq 1/10$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanymi u pacjentów w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu leków do obrotu były:

- AE związane z lekiem: zakażenie dróg moczowych, zmniejszenie masy ciała, niepokój, depresja, bezsenność, dyskineza, choroba Parkinsona/zaostrenie parkinsonizmu (np. bradykineza), niedociśnienie ortostatyczne, nudności, zaparcia, biegunka, bóle mięśni i tkanek oraz bóle mięśniowo-szkieletowe, chromaturia, upadki;
- AE związane z urządzeniem dozującym i zabiegiem: pooperacyjne zakażenie rany, ból brzucha, nadmierne tworzenie ziarniny, powikłania związane z wprowadzeniem urządzenia, rumień w miejscu nacięcia, wysięk po zabiegu, ból pozabiegowy, reakcja w miejscu zabiegu.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem doustnych produktów LEV+CAR+ENT lub ENT w skojarzeniu z LEV i inhibitorem DDC (np. karbidopa) stwierdzono ciężkie działania niepożądane w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego (niezbyt często) i obrzęku naczynioruchowego (rzadko).

Informacje pochodzące z baz dotyczących zdarzeń i działań niepożądanych

Odnaleziono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych dostępnych w bazie VigiAccess (WHO Uppsala Monitoring Centre) – dane na 16.12.2025 r.

Poniżej przedstawiono najczęściej raportowane działania niepożądane (ang. adverse drug reactions, ADRs):

- zaburzenia układu neurologicznego – 21%, 2 994 ADRs;
- zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania – 11%, 1 577 ADRs;
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 11%, 1 502 ADRs;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach – 12%, 1 661 ADRs;
- zaburzenia psychiatryczne – 10%, 1 373 ADRs;
- kwestie związane z produktem – 10%, 1 367 ADRs.

Nie odnotowano dodatkowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lecigon na stronach URPL, EMA oraz FDA. Wyszukiwanie przeprowadzono również w bazach EudraVigilance oraz FAERS.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca zastosował analizę minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

Koszty produktu Lecigon zostały zestawione z kosztami terapii alternatywnych tj. DBS, APO oraz terapią skojarzoną FLD+FCD.

Populacja docelowa

Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, tj. z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezą lub dyskinezą, gdy dostępne doustne skojarzenia produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona nie przyniosły zadowalających rezultatów.

Perspektywa

Uwzględniono jedynie perspektywę płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

Model

Przeprowadzono kalkulację i porównanie różnic kosztów stosowania terapii wnioskowanej oraz terapii alternatywnych. Przyjęto cykle wynoszące 1 dni, bez uwzględnienia korekty połowy cyklu.

Ze względu na przyjętą metodykę – nie uwzględniano zmian stanów zdrowia oraz ich użyteczności. Nie uwzględniono stóp dyskontowych. Wyniki wyrażono w PLN.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dla porównania LECIG vs LCIG wnioskodawca przedstawił wyniki 1 badania Senek 2016 – badanie typu cross-over (n=11 pacjentów), którego głównym celem było porównanie ekspozycji systemowej na lewodopę w czasie 0-14 h dla schematów LECIG vs LCIG.

W AKL wnioskodawcy **nie przedstawiono** porównania w zakresie skuteczności klinicznej dla ocenianej interwencji z DBS, APO oraz terapią skojarzoną FLD+FCD. W ramach AE wnioskodawca wykorzystał wyniki dotyczące rozbieżnych punktów końcowych tj. czasu w stanie on dla schematu LECIG oraz zmianie czasu spędzonego w stanie on względem wartości wyjściowych.

Uwzględnione koszty

Wnioskodawca uwzględnił jedynie koszty leków oraz wszczepienia DBS zarówno dla porównania schematów LECIG vs LCIG jak i porównania LECIG z pozostałymi komparatorami w ramach zestawienia konsekwencji kosztów.

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przyjął wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie przeglądu systematycznego Standaert 2021, w którym przedstawiono użyteczności pacjentów stosujących skojarzenie lewodopy z karbidopą w postaci żelu do podania dojelitowego.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	LECIG	LCIG
Bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]	160 145	106 198
Koszt inkrementalny [PLN]	-	53 947
RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]	-	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii LECIG w miejsce LCIG jest [REDAKTOWANE]. Ze względu na przyjętą metodykę CMA, nie przeprowadzono oszacowania ICUR.

Wnioskodawca w swojej analizie przedstawił także zestawienie kosztów i konsekwencji z uwzględnieniem pozostałych technologii alternatywnych, jednak zestawienie to wiąże się z szeregiem poważnych ograniczeń. Uwzględniono inne efekty kliniczne dla analizowanych technologii (czas w stanie „ON” dla LECIG oraz zmiana czasu w stanie „ON” w przypadku pozostałych interwencji). W zestawieniu uwzględniono jedynie koszty leków lub wszczepienia DBS. Dodatkowo, zestawienie uzyskiwanych efektów oraz kosztów przedstawiono dla odmiennych horyzontów. W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przedstawił także tabelaryczne zestawienie oszacowania współczynnika efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, z uwzględnieniem ponoszonych kosztów, jednak zestawienie to nie zostało uwzględnione w zaktualizowanej AE wnioskodawcy oraz załączonym modelu ekonomicznym. Tym samym odstąpiono w niniejszej AWA od prezentacji wyżej wymienionego zestawienia.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z faktem, iż nie wykazano wyższości ocenianej technologii nad komparatorem w badaniu RCT w opinii analityków Agencji, zgodnie ze stanowiskiem autorów Analizy, **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca oszacował wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lecigon, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania schematu LCIG zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji jedynie uwzględniając LCIG jako terapię alternatywną. Należy mieć na uwadze, iż wnioskodawca nie wykazał równorzędności terapeutycznej między schematami LECIG oraz LCIG. Poniższe oszacowania należy zatem traktować z dużą ostrożnością.

Oszacowana CZN dla produktu leczniczego Lecigon (Levodopum + Carbidopum + Entacaponum), żel do podania dojelitowego, (20 mg + 5 mg + 20 mg)/ml, 7 wkładów: [REDAKTOWANE]

Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, iż wnioskodawca nie przedstawił wyników umożliwiających identyfikację refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, co stanowi bardzo poważne ograniczenie przeprowadzonych oszacowań. Tym samym **nie przedstawiono** oszacowań CZN zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji (nie uwzględniono 3 z 4 technologii opcjonalnych).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której zweryfikował wpływ potencjalnej zmienności danych wejściowych na wyniki i wnioskowanie z analizy.

Dokładnej analizie poddano wariant z uwzględnieniem RSS, jako najistotniejszy dla przeprowadzenia niniejszej analizy weryfikacyjnej.

W wariancie podstawowym, terapia wnioskowana [] od LCIG []

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, uzyskana różnica wahała się od kwoty [] w przypadku minimalnej wartości zużycia kasetek preparatu Lecigon, do kwoty [] w przypadku maksymalnej wartości zużycia kasetek preparatu Lecigon.

Dodatkowo różnica kosztów wynosiła [] w przypadku uwzględnienia 7-dniowego horyzontu analizy.

Analiza wrażliwości wykazała stabilność i przewidywalność wyników – największy wpływ na wynik analizy ma zużycie analizowanych leków. Jednocześnie, nie wykazano zmian wnioskowania na temat wyższych kosztów stosowania wnioskowanej terapii względem analizowanych komparatorów.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 13. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	NIE	Pomimo braku wykazania równoważności terapeutycznej schematów LECIG oraz LCIG wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał CMA. Brak wykazania istotnych statystycznie różnic nie jest równoznaczny z wykazaniem równoważności. Dodatkowo przedstawione badanie dotyczyło zaledwie 11 pacjentów, a czas obserwacji wynosił 1 dzień. Autorzy publikacji wskazali, iż badanie to nie zostało zaprojektowane do porównywania terapii pod względem odpowiedzi klinicznej oraz brakuje w nim mocy statystycznej , aby wnioskować o wydajności klinicznej. W przypadku porównania z pozostałymi technologiami alternatywnymi w ramach przedstawionej AKL wnioskodawca nie przedstawił porównania LECIG z pozostałymi interwencjami, natomiast w ramach AE zamieścił zestawienie parametrów skuteczności oraz kosztów. Tym samym niemożliwa jest ocena wiarygodności przedstawionych zestawień i wnioskowanie na podstawie przedłożonych analiz.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	?	Wnioskodawca uwzględnił jedynie perspektywę płatnika publicznego. Wobec braku uwzględnienia jakichkolwiek kosztów poza kosztami leków oraz procedury wszczepienia DBS, niemożliwa jest ocena wpływu dodatkowych kosztów, które mogliby ponosić pacjenci.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił wyników pozwalających porównać skuteczność technologii wnioskowanej z komparatorami.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE	Wybór niewłaściwy. Wnioskodawca uwzględnił roczny (dla porównania LECIG vs LCIG lub krótsze w przypadku pozostałych porównań) horyzont, mimo potencjalnych różnic w ponoszonych kosztach oraz uzyskiwanych efektach przez pacjentów dla różnych terapii.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	NIE	Efekty oraz koszty w przypadku zestawienia konsekwencji kosztów były oszacowane przy różnych horyzontach czasowych dla różnych interwencji co wiąże się z bardzo dużym ograniczeniem wiarygodności przedstawionego zestawienia.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Wnioskodawca nie uwzględnił dyskontowania mając na uwadze przyjętą technikę analityczną (CMA – dla porównania LECIG vs LCIG oraz zestawienie konsekwencji kosztów dla pozostałych porównań) oraz przyjęty horyzont nieprzekraczający 1 roku. Jednocześnie należy mieć na uwadze, iż zarówno technika analityczna jak również uwzględniony horyzont zdaniem analityków Agencji zostały przyjęte niezasadnie.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	W analizach wnioskodawcy przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności, jednak powołano się na wykazanie porównywalnym profilem skuteczności i bezpieczeństwa schematów LECIG oraz LCIG. Należy mieć jednak na uwadze, iż w przedstawionej analizie klinicznej, nie wykazano równoważności terapii LECIG oraz LCIG, tym samym przyjęte założenie jest arbitralną decyzją wnioskodawcy i stanowi ograniczenie analiz.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, uwzględniającą wybrane parametry.

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

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji. W ramach walidacji wewnętrznej nie stwierdzono błędów. W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych wnioskodawca zidentyfikował dwie analizy ekonomiczne SMC 2024 (Szkocja) i AWMSC 2023 (Walia). W obu powyżej wymienionych analizach wykonano analizę minimalizacji kosztów dla porównania LECIG vs LCIG. W ramach przeprowadzonych analiz, wykazano, że preparat Lecigon jest tańszy od preparatu Duodopy.

W analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej jak i bezpieczeństwa porównywanych terapii, a analizę oparto jedynie na danych kosztowych tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia. Ze względu na uwzględnienie w modelu jedynie danych kosztowych, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzania walidacji zewnętrznej. Należy mieć na uwadze, iż pominięcie skuteczności i bezpieczeństwa w ramach AE stanowi kluczowe ograniczenie niniejszej analizy.

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej dla porównania LECIG z LCIG jest brak przeprowadzenia analizy kosztów użyteczności uwzględniającej efekty kliniczne wraz z ich niepewnością oraz pozostałe kategorie kosztowe – w ramach CMA oraz CCA uwzględniono wyłącznie koszty substancji oraz procedurę implantacji DBS.

Wnioskodawca wybór CMA motywował brakiem adekwatnych wyników badań klinicznych, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia CUA. Należy mieć jednak na uwadze, iż brak adekwatnych badań nie stanowi podstawy do wyboru CMA – taką podstawą są wyniki wykazujące równorzędność terapeutyczną porównywanych interwencji. Tym samym niepewność dotycząca efektu klinicznego została pominięta w przedstawionych analizach, co wiąże się z bardzo istotnym ograniczeniem możliwości wnioskowania na podstawie przedstawionych oszacowań.

W przypadku porównania LECIG z APO, FLD+FCD oraz DBS głównym ograniczeniem AE jest brak przeprowadzenia porównania w AKL. Dodatkowo uwzględnienie przez wnioskodawcę różnych horyzontów w ramach CCA (1 dzień dla LECIG, 12 tyg. dla APO i FLD+FCD, oraz 24 tyg. dla DBS) uniemożliwia porównanie kosztów leków. Należy także zwrócić uwagę na pominięcie przez wnioskodawcę pozostałych kategorii kosztowych w modelu ekonomicznym co dodatkowo zwiększa niepewność związaną z przedstawionymi oszacowaniami.

Wątpliwości budzi także przyjęcie założenia dotyczącego liczby pacjentów przerywających terapię. W początkowym etapie leczenia znacznie większy odsetek pacjentów przerywa leczenie zarówno LECIG jak i LCIG, co zostało pominięte w analizie wnioskodawcy. Dodatkowo, w przypadku dostępności danych dot. przerywania leczenia w horyzoncie obserwacji pokrywającym się z horyzontem uwzględnionym przez wnioskodawcę w przeprowadzonej analizie, wątpliwości budzi nieuwzględnienie wartości parametru uzyskanego w badaniu w ramach analizy wrażliwości.

Jak wskazano w rozdz. 4.1.1.3 AKL niniejszej AWA, należy zwrócić uwagę na rozbieżności we względnej dawce lewodopy (w porównaniu do pacjentów stosujących LCIG). W badaniu Senek 2016 dawka lewodopy u pacjentów stosujących LECIG odpowiadała odpowiednio 80 i 90% dawki lewodopy względem pacjentów stosujących LCIG, natomiast w publikacji Odin 2025 różnica w zużyciu kasetek wskazuje na mniejsze zapotrzebowanie (ok. 55%). Tym samym występuje niepewność dotycząca realnego zapotrzebowania, co wiąże się z ograniczeniem wiarygodności oszacowanych kosztów w ramieniu LECIG.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Mając na uwadze wyżej wymienione ograniczenia należy uznać **zakres przeprowadzonych przez wnioskodawcę analiz za niewystarczający do wnioskowania o efektywności kosztowej ocenianej technologii.**

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze zakres ograniczeń przedstawionych w rozdz. 5.3.1 niniejszej AWA, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych przez analityków Agencji. Przeprowadzenie oszacowań z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy nie zmniejszy w istotny sposób niepewności wynikającej z braku uwzględnienia efektów zdrowotnych, których pominięcie jest kluczowym ograniczeniem analiz wnioskodawcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analiza została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym i obejmuje lata 2026-2027.

Struktura modelu

Model został wykonany przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel, na podstawie założeń i wyników modelu ekonomicznego. Model obejmuje wariant podstawowy, minimalny, maksymalny oraz analizę wrażliwości. Oszacowania kosztu wnioskowanej technologii wykonano z uwzględnieniem utworzenia nowej, oddzielnej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią pacjenci z zaawansowaną PD z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezą lub dyskinezą, gdy dostępne doustne skojarzenia produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona nie przyniosły zadowalających rezultatów.

Udziały w rynku

Wnioskodawca założył utworzenie oddzielnej grupy limitowej. W AWB Wnioskodawca założył osiągnięcie podziału rynku pacjentów nowowłączanych do PL pomiędzy schematy LECIG oraz LCIG w stosunku 50/50. Dodatkowo uwzględnił możliwość przejścia na leczenie LECIG części pacjentów przerywających leczenie LCIG.

Uwzględnione koszty

Analiza wpływu na budżet uwzględnia koszty substancji czynnych: lewodopa + karbidopa oraz lewodopa + karbidopa + entakapon oraz wszczepienia DBS.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	176 (171-180)	191 (184-198)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	62 (60-63)	114 (110-117)

*Pacjenci włączeni do programu lekowego B.90, leczeni produktem Duodopa.

Zgodnie z oszacowaniami, liczebność pacjentów z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi (populacja docelowa) wynosi 3 121 (min. 2 810; max 3 431).

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	39 120 982	53 009 350	39 120 982	53 009 350
Koszty sumaryczne	39 120 982	53 009 350	39 120 982	53 009 350
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	4 232 333	19 453 117		
Koszty pozostałe	35 791 229	42 342 403	35 791 229	42 342 403
Koszty sumaryczne	40 023 561	61 795 519		
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	4 232 333	19 453 117		
Koszty pozostałe	-3 329 753	-10 666 947	-3 329 753	-10 666 947
Koszty sumaryczne	902 579	8 786 170		

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost w wariancie analiz bez RSS w 1. roku o 902 tys. PLN, natomiast w 2. roku koszt będzie wynosił 8,8 mln PLN. W przypadku uwzględnienia RSS, koszty inkrementalne będą wynosić odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca zaprezentował szczegółowe wyniki w wariancie minimalnym i maksymalnym w analizie wpływu na budżet.

Poniżej zestawiono wyniki inkrementalne wszystkich trzech wariantów analizy.

Tabela 16. Wybrane wyniki inkrementalne analizy wrażliwości wpływu na budżet wnioskodawcy [PLN]

Wariant	LECIG		LCIG		Koszt inkrementalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Bez RSS						
Minimalny	4 354 429	19 715 126	-3 474 302	-11 176 108	880 127	8 539 018
Podstawowy	4 465 512	20 305 582	-3 562 932	-11 519 412	902 579	8 786 170
Maksymalny	4 576 594	20 896 037	-3 651 562	-11 862 716	925 032	9 033 321
Z RSS						
Minimalny			-3 474 302	-11 176 108		
Podstawowy			-3 562 932	-11 519 412		
Maksymalny			-3 651 562	-11 862 716		

Wyniki analizy wpływu na budżet są dość zbieżne w poszczególnych wariantach. W 1. roku koszty inkrementalne w wariancie analiz bez RSS wynoszą w przedziale od 880 tys. do 925 tys. PLN, natomiast w 2. roku od 8,5 mln do 9,0 mln PLN. W przypadku uwzględnienia RSS, koszty będą wynosić odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

W ramach analizy wrażliwości zidentyfikowano czynniki w największym stopniu wpływające na wyniki analizy wpływu na budżet tj.: liczba pacjentów przerywających leczenie oraz zużycie leku. Warianty minimalny oraz maksymalny określono dla alternatywnych wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie LECIG w oparciu o dane pochodzące z badania Odin 2025. Minimalne oraz maksymalne dobowe zużycie kasetek produktu Lecigon oszacowano w oparciu o wyniki badań RWE. W przypadku produktu Duodopa, Wnioskodawca wykorzystał dane dotyczące zużycia kasetek leku z AWA Produodopa. Zmiana ilości dobowego zużycia kasetek jest parametrem, który najbardziej wpływa na kształtowanie się wysokości ponoszonych wydatków przez płatnika publicznego.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości najniższe oszacowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariancie z RSS, wynoszą natomiast najwyższe oszacowane wydatki będą wynosić . Należy mieć jednak na uwadze błąd w strukturze modelu, który wpływa na wiarygodność przedstawionych oszacowań.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wyjściową populację pacjentów oceniono na podstawie danych NFZ w zakresie liczby pacjentów stosujących produkt Duodopa. Założono podział rynku po 50% pomiędzy LCIG i LECIG.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje dwa lata. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące przejmowania udziału w analizowanym rynku leków oparto o założenie podobieństwa preparatu Duodopa i Lecigon. Komentarz analityczny do oszacowania populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W analizie założono, że LECIG będzie przejmował wyłącznie udziały LCIG wśród pacjentów nowowłączanych do PL B.90.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Obecnie wnioskowana technologia nie jest refundowana.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowane wielkości dostaw są wystarczające do pokrycia zapotrzebowania oszacowanego przez Wnioskodawcę.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	W ramach analizy wrażliwości przetestowano dwa najbardziej wpływające na kierunek wnioskowania parametry: odsetek pacjentów przerywających leczenie oraz liczba zużytych w ciągu 24 h kasetek. Szczegóły omówiono w rozdziale 6.2.2 niniejszej AWA. Wnioskodawca przyjął arbitralne założenie dotyczące przejścia udziałów, tj.: udziału LCIG. Założenie to nie było testowane w ramach analizy wrażliwości.

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W analizie wpływu na budżet liczebność populacji pacjentów z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi w zakresie oszacowano na od 2 810 do 3 431. Jest to wartość zbliżona do wskazanej przez Prezes Stowarzyszenia Park On Urszuli Wyrwińskiej, wg której w programie lekowym B.90 powinno być leczonych 4 500 pacjentów, a jest ok. 600 (646 wg danych NFZ za 2025 r.). Prezes Stowarzyszenia wskazała w swojej opinii, iż różnica w liczbach wynika z liczby poradni realizujących program B.90 vs problemy pacjentów z poruszaniem się (czyli dotarciem do właściwego ośrodka) oraz niedostatecznym rozpowszechnieniem informacji o takiej możliwości leczenia.

W oszacowaniach uwzględniono liczbę pacjentów stosujących LCIG na podstawie danych NFZ.

Analicyści Agencji wskazują na niepewność w analizie podstawowej wynikającą z zastosowania mediany z odsetka pacjentów przerywających leczenie LECIG na podstawie badania Odin 2025 uwzględniającego wyniki obu kohort (LECIG oraz LCIG). W przytoczonym badaniu odnotowano wyższy odsetek przerwania leczenia w kohorcie LECIG ok. 31% vs ok. 24% w kohorcie LCIG. Nie jest jasne czy zmiana ilości zużycia kasetek wynika z mniejszego zapotrzebowania na lek czy też z gorszego tolerowania terapii przez pacjentów.

Wnioskodawca wskazał na niepewność danych dotyczących odsetka pacjentów przerywających leczenie i przeprowadził testowanie w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

Dzienne zużycie kasetek LECIG zostało oszacowane na podstawie danych z RWE. Natomiast dane dla LCIG zostały pobrane z AWA Produodopa. Dane dotyczące zużycia kasetek były testowane w ramach analizy wrażliwości.

W analizie arbitralnie założono, iż docelowo taki sam odsetek pacjentów, którzy aktualnie stosują LCIG, będzie stosować LECIG oraz że nie będzie alternatywą dla innych aktualnie refundowanych terapii. Powyższe wskazano jako niepewność w zakresie odzwierciedlenia rzeczywistej praktyki klinicznej. Nie przeprowadzono testowania alternatywnych udziałów ocenianej technologii w rynku.

W ramach walidacji modelu analitycy Agencji odnaleźli błąd w sposobie naliczania kosztów kolejnych linii leczenia, który skutkował zawyżeniem ww. kosztów w pierwszym roku analizy oraz zaniżeniem w drugim roku.

Biorąc pod uwagę zidentyfikowany błąd w modelu, wyniki analizy wpływu na budżet oraz analizy wrażliwości obarczone są niepewnością w zakresie wyników, a tym samym też co do kierunku i stabilności wnioskowania.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

W wyniku przeprowadzonej przez analityków Agencji weryfikacji poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych zidentyfikowano nieprawidłowości w budowie modelu. Wpływają one na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W ramach modelu koszt ponoszony na leczenie pacjentów w kolejnych liniach naliczany jest w całości na początku okresu. Powyższe wpływa na zawyżenie kosztów przerwania leczenia w pierwszym roku oraz zaniżenie ich w drugim roku. Przeprowadzenie alternatywnych obliczeń wymaga modyfikacji modelu wnioskodawcy. Biorąc pod uwagę ograniczenia czasowe analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Wnioskodawca wnioskuję o refundację produktu w ramach obowiązującego programu lekowego B.90 „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20)”. Produkt będzie kolejną opcją terapeutyczną.

Ankietowana przez Agencję ekspertka (dr hab. n. med. Milena Renata Świtońska, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie neurologii) nie zgłosiła uwag do zapisów ww. programu lekowego. Analitycy Agencji również nie zgłaszają uwag.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Lecigon (lewodopa + karbidopa + entakapon) we wskazaniu *leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona* przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl>

Wyszukiwanie przeprowadzono 11 i 12 grudnia 2025 r przy zastosowaniu słów kluczowych w j. angielskim: intestinal gel, advanced Parkinson's disease oraz Lecigon. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje w tym: dwie pozytywne i jedna negatywna warunkowo. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na brak dodatkowej korzyści klinicznej, niskiej jakości dowody naukowe oraz sugeruje się refundację pod warunkiem kosztowej neutralności (tj. nie droższa niż lewodopa + karbidopa).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Rekomendacje refundacyjne dla Lecigon (lewodopa + karbidopa + entakapon)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2022	Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi i ciężką hiperkinezą lub dyskinezą, kiedy dostępne doustne leki stosowane w chorobie Parkinsona nie dają zadowalających rezultatów.	Rekomendacja pozytywna Uzasadnienie: – ocena na podstawie krótkoterminowego (dwudniowego) badania farmakokinetycznego w porównaniu z preparatem Duodopa (lewodopa/karbidopa) przeprowadzonego na niewielkiej liczbie pacjentów (n=11), które nie wykazało korzyści klinicznych z dodania entakaponu do terapii lewodopa/karbidopa podawanej dojelitowo, – nowe dane dotyczące skuteczności terapii o niskim poziomie dowodów, – brak rzetelnych danych dotyczących jakości życia pacjentów, – znany profil bezpieczeństwa trzech cząsteczek (lewodopy/karbidopy/entakaponu), – dojelitowe podawanie entakaponu poszerza zakres dostępnych form podania (obok możliwości zastosowania postaci doustnej), – potrzeby terapeutycznej częściowo zaspokojonej dzięki dostępności produktu do podawania dojelitowego (Duodopa (lewodopa/karbidopa)). Komisja uważa, że lek LECIGIMON (lewodopa/karbidopa/entakapon) nie wnosi dodatkowej korzyści/wartości klinicznej w zakresie świadczonych usług medycznych.
NCPE 2022	Leczenie zaawansowanej postaci choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi i hiperkinezą lub dyskinezą, kiedy dostępne doustne skojarzenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie dały zadowalających rezultatów.	Rekomendacja negatywna Pełna ocena technologii medycznych (HTA) nie jest zalecana. NCPE rekomenduje nierefundowanie żelu dojelitowego zawierającego lewodopę/karbidopę/entakapon we wnioskowanej cenie. Produkt został zrefundowany po zawarciu niejawnego porozumienia cenowego.
NHCI 2021	Leczenie choroby Parkinsona	Rekomendacja pozytywna warunkowo Refundacja żelu dojelitowego Lecigon jest zalecana w przypadku, gdy cena stosowania produktu będzie neutralna kosztowo, tj. max. 54,61 – 67,21 EUR za kasetkę.

W NICE w styczniu 2022 roku rozpoczęto ocenę kliniczną i efektywności kosztowej lewodopy/karbidopy/entakaponu we wskazaniu leczenie objawów zaawansowanej choroby Parkinsona. W czerwcu została podjęta decyzja o usunięciu tematu z programu prac NICE, z powodu braku zasadności wykorzystania zasobów NHS.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 19. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Belgia	Tak	Tak	brak danych	100% refundacji	
Bułgaria	Tak	Tak	brak danych	100% refundacji	
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Czechy	Tak	Tak	brak danych	100% refundacji	
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Francja	Tak	Tak	brak danych	65% refundacji	
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Hiszpania	Tak	Tak	brak danych	100% refundacji	
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Irlandia	Tak	Tak	brak danych	100% refundacji	
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	Tak	Tak	brak danych	100% refundacji	
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	Tak	brak danych	100% refundacji	
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Rumunia	Tak	Tak	brak danych	100% refundacji	
Słowacja	Tak	Tak	brak danych	100% refundacji	
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Węgry	Tak	Tak	brak danych	100% refundacji	
Włochy	Tak	Tak	brak danych	100% refundacji	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lecigon jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. We Francji finansowanie Lecigonu jest ograniczone do 65%. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

AKL	Lecigon (lewodopa + karbidopa + entakapon) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona, Analiza efektywności klinicznej, Warszawa, lipiec 2025
AE	Lecigon (lewodopa + karbidopa + entakapon) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona, Analiza ekonomiczna, Warszawa, lipiec 2025
AWB	Lecigon (lewodopa + karbidopa + entakapon) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona, Analiza wpływu na budżet, Warszawa, lipiec 2025
APD	Lecigon (lewodopa + karbidopa + entakapon) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, lipiec 2025

Badania pierwotne i wtórne

Senek 2016	Senek, Marina et al. "Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study." <i>Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society</i> vol. 32,2 (2017): 283-286. doi:10.1002/mds.26855 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27987231/ (dostęp 30.12.2025 r.)
Odin 2025	Odin, Per et al. "Levodopa Intestinal Gel Infusion Therapies in Advanced Parkinson's Disease: A Swedish Study on Real-World Use and Costs." <i>Neurology and therapy</i> vol. 14,5 (2025): 1845-1860. doi:10.1007/s40120-025-00766-2 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40493346/ (dostęp 30.12.2025 r.)
Öthman 2025	Öthman, Mezin et al. "Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel: Data from the Swedish national registry for Parkinson's disease." <i>European journal of neurology</i> vol. 32,1 (2025): e16582. doi:10.1111/ene.16582 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39625298/ (dostęp 30.12.2025 r.)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EAN MDS 2022	Deuschl, Günther et al. "European Academy of Neurology/Movement Disorder Society - European Section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies." <i>European journal of neurology</i> vol. 29,9 (2022): 2580-2595. doi:10.1111/ene.15386 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35791766/ (dostęp 30.12.2025 r.)
GSN 2025	Reese, René et al. "Invasive therapies for Parkinson's disease: an adapted excerpt from the guidelines of the German Society of Neurology." <i>Journal of neurology</i> vol. 272,3 219. 22 Feb. 2025, doi:10.1007/s00415-025-12915-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39985674/ (dostęp 30.12.2025 r.)
Konsensus Ekspertów 2024	Popławska-Domaszewicz, Karolina et al. "Challenges of equitable access to device-aided therapies for advanced Parkinson's Disease in Poland - expert consensus and treatment recommendations." <i>Neurologia i neurochirurgia polska</i> vol. 58,6 (2024): 608-616. doi:10.5603/pjnns.102680 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39737586/ (dostęp 30.12.2025 r.)
PTCPIZR 2023	Bogucki, Andrzej, et al. "Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (2023)." <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , vol. 19, no. 4, 2023, pp. 259–267. https://doi.org/10.5603/ppn.98134 . (dostęp 30.12.2025 r.)
PTCPIZR 2022	Bogucki, Andrzej, et al. "Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych." <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , vol. 18, no. 2, 2022, pp. 61–84. https://doi.org/10.5603/PPN.2022.0017 . (dostęp 30.12.2025 r.)
HAS 2022	HAS. LECIGIMON 20 mg/5 mg/20 mg per ml intestinal gel, Reassessment, Adopted by the Transparency Committee on 14 December 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/lecigimon_141222_summary_ct19893.pdf (dostęp: 12.12.2025)
NCPE 2022	NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland). Levodopa/carbidopa/entacapone intestinal gel (Lecigon®). HTA ID: 21068, Rapid review completed 17/02/2022, https://www.ncpe.ie/levodopa-carbidopa-entacapone-intestinal-gel-lecigon-hta-id-21068/ (dostęp: 11.12.2025)
NHCI 2021	NHCI (National Health Care Institute), GVS advice on levodopa/carbidopa/entacapon intestinal gel (Lecigon) for the treatment of Parkinson's disease. Report 02/11/2021. https://english.zorginstituutnederland.nl/documents/2021/11/02/gvs-advice-levodopa-carbidopa-entacapon-intestinal-gel-lecigon (dostęp: 11/12/2025)

NICE 2022	NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Draft scope for the evaluation of levodopa, carbidopa monohydrate and entacapone intestinal gel for treating the symptoms of advanced Parkinson's disease Issue Date: March 2022 [ID4005]. https://www.nice.org.uk/guidance/prioritisation/gid-ta10983 (dostęp: 12.12.2025)
-----------	--

Pozostałe publikacje

Abunamoos 2025	Abunamoos, Abdallah et al. "Efficacy and safety of continuous subcutaneous ND0612 Infusion compared to oral and alternative regimens in managing motor fluctuations in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis." <i>Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology</i> vol. 46,9 (2025): 4137-4153. doi:10.1007/s10072-025-08257-w https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40451999/ (dostęp 30.12.2025 r.)
PAR 2018	Public Assessment Report, Scientific discussion, Lecigon (entacapone, carbidopa (monohydrate), levodopa), SE/H/1986/01/E/01 https://docetp.mpa.se/LMF/Lecigon%20intestinal%20gel%20ENG%20PAR_09001bee813fbfeb.pdf (dostęp 30.12.2025 r.)
HTA GC 2024	Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons 8 March 2024, HTA CG pursuant to Article 3(7), point (d), of Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment, https://health.ec.europa.eu/document/download/1f6b8a70-5ce0-404e-9066-120dc9a8df75_en?filename=hta_practical-guideline_direct-and-indirect-comparisons_en.pdf (dostęp: 22.12.2025 r.)
Wytyczne HTA	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016, https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (dostęp 30.12.2025 r.)
ChPL Lecigon	Charakterystyka produktu leczniczego Lecigon (data dostępu: 29/12/2025)
ChPL Produodopa	Charakterystyka produktu leczniczego Produodopa (data dostępu: 29/12/2025)
ChPL Duodopa	Charakterystyka produktu leczniczego Duodopa (12/2022)