

Kombinácia liečiv foslevodopa a foskarbidopa (Duodopa SC) na liečbu pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

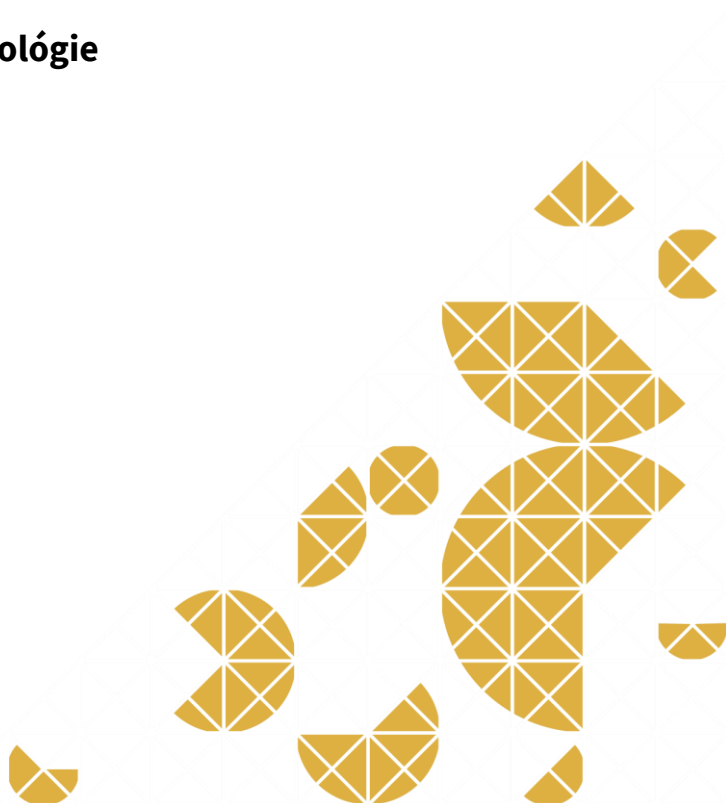
Číslo žiadosti:
33965

ATC skupina:
N04BA07

ŠÚKL kód:
3366E

Publikované dňa:
31.01.2025

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: ZHL111

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	16
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	16
3.4. Opis intervencie (B0001)	17
3.5. Registrácia technológie (A0020)	17
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	18
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	18
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	18
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	19
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	20
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	20
4.2. Výsledky účinnosti	22
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	26
4.4. Výsledky bezpečnosti	26
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	27
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	30
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	30
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	31
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	32
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	33
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	33
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	34
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	35
7.1. Etická analýza	35
7.2. Organizačné aspekty	36
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	36
7.4. Právne aspekty	36
8. Zdroje	38
9. Apendix	40
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami	40
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	40

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	10
Tabuľka 2: Počet pacientov s PD liečených podľa dát NCZI	19
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií	20
Tabuľka 4: Výsledky CMA v základnom scenári predloženého DR	31
Tabuľka 5: Výsledky CMA podľa NIHO	32
Tabuľka 6: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	32
Tabuľka 7: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO pri zaradení do ZKL k 05/2025	34

Obrázky

Obrázok 1: Diagnostické kritériá PD podľa UK Parkinson's Disease Society Brain Bank.....	16
Obrázok 2: Odporúčania pre invazívnu liečbu PD od Európskej akadémie neurológie (EAN)/Spoločnosti pohybových ochorení z roku 2022	17
Obrázok 3: Dizajn štúdie M15-736	21
Obrázok 4: Dizajn štúdie M17-220 porovnávajúci účinnosť lieku Duodopa SC a LCIG v kombinácii s LD + CD na zdravých dobrovoľníkoch.....	21
Obrázok 5: Dizajn štúdie M15-741	21
Obrázok 6: Klinické štúdie na analýzu farmakokinetiky lieku Duodopa SC a štúdie 3. fázy skúmajúce účinnosť a bezpečnosť lieku Duodopa a ich dĺžka trvania	22
Obrázok 7: Výsledky štúdie M15-736 - zmena priemerného denného normalizovaného trvania "On" bez dyskinéz v ramene s Duodopa SC a v remene s LD + CD.....	23
Obrázok 8: Zmena trvania primerných normalizovaných období "On" bez dyskinéz a "Off" s dyskinézami v porovnaní s počiatočným stavom do 52. týždňa (A - štúdia M15-741) a 72. týždňa predĺženej štúdie (B - štúdia M15-737) .	24
Obrázok 9: Výsledky štúdie M17-220 - priemerná koncentrácia LD v krvi pro podávaní lieku Duodopa SC a Duodopa LCIG s nočným podávaním LD + CD p.o.	25
Obrázok 10: Hodnotenie farmakokinetiky režimu Duodopa SC a Duodopa LCIG s nočným podávaním LD + CD p.o v štúdií M17-220	25
Obrázok 11: Súhrn výsledkov kvality života spojenej so zdravím (HRQoL) od počiatočnej hodnoty do 52. týždňa (M15-741) a 72. týždňa (M15-737).....	25
Obrázok 12: Súhrn AEs súvisiacich s liečbou v klinických štúdiách lieku Duodopa SC.....	26
Obrázok 13: Najčastejšie TEAEs vyskytujúce sa u $\geq 10\%$ pacientov v ktorejkoľvek skupine v klinických štúdiách lieku Duodopa SC	27

Použité skratky

AEs	Nežiaduce udalosti, z angl. Adverse Events
AUC	Plocha pod krivkou
CMA	Analýza minimalizácie nákladov, z angl. Cost-minimization Analysis
COMT	Katechol-O-metyl-transferáza
CSAI	Kontinuálnou subkutánnou injekciou apomorfínu, z angl. Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion
CSCI	Kontinuálna subkutánná infúzia, z angl. Continuous Subcutaneous Infusion
DBS	Hĺbková stimulácia mozgu, z angl. Deep Brain Stimulation
DR	Držiteľ registrácie
Duodopa SC	Foslevodopa + foskarbidopa kontinuálna subkutánná infúzia
EAG	Externá hodnotiaci skupina, z angl. External Assessment Group
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
EQ-5D-5L	Dotazník kvality života skupiny EuroQoL, The EuroQoL five-dimensions Questionnaire
FER	Farmako-ekonomický rozbor
Gpi	<i>Globus pallidus internus</i>
HRQoL	Kvalita života spojená so zdravím, z angl. Health-Related Quality of Life
IO	Indikačné obmedzenie
LD + CD	Levodopa + karbidopa
LD	Levodopa
MAO-B	Monoaminoxidáza B
MRg	Magnetická rezonancia, vedená, z angl. Magnetic Resonance Imaging Guided
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NEU	Neurológ
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Sieťová meta-analýza, z angl. Network Meta-Analysis
OS	Celkové prežívanie, z angl. Overall Survival
p.o.	perorálna (administrácia)
PD	Parkinsonova choroba, z angl. Parkinson's Disease
PDQ-39	Dotazník o PD – 39 položiek
RCTs	Randomizované kontrolované štúdie, z angl. Randomized Controlled Trials
SAEs	Závažné nežiaduce udalosti, z angl. Serious Adverse Events
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of Product Characteristics
STN	Subtalamické jadro
ŠDL	Štandardná dávka liečiva
TEAEs	Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, z angl. Treatment Emergent Adverse Events
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
Vim	<i>Ventralis intermedius</i>
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizáciu lieku Duodopa SC v indikácii liečby pacientov s pokročilou na levodopu reagujúcou Parkinsonovou chorobou s ťažkými motorickými fluktuáciami a hyperkinézou alebo dyskinézou, ak liečba dostupnou kombináciou antiparkinsoník nevedla k uspokojivým výsledkom, **pokiaľ DR neupraví indikačné obmedzenie** podľa návrhu NIHO nižšie.

Kategorizáciu lieku podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie (pridaný text vyznačený podčiarknutím):

- „Hradenú liečbu môže indikovať neurológ na liečbu pokročilej na levodopu reagujúcej Parkinsonovej choroby s ťažkými motorickými fluktuáciami a hyperkinézou alebo dyskinézou, ak liečba apomorfínom neposkytuje dostatočnú kontrolu symptómov alebo ju pacient netoleruje a ak liečba dostupnou kombináciou antiparkinsoník nevedla k uspokojivým výsledkom.

Hradená liečba sa môže indikovať na Neurologických klinikách Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Univerzitetnej nemocnice Martin, Univerzitetnej nemocnice Košice a Ústrednej vojenskej nemocnice Ružomberok, Fakultnej nemocnice Nitra, na Neurologickom oddelení v nemocnici Agel Zvolen a.s. a vo Fakultnej nemocnici Trnava.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne

Preskripčné obmedzenie (PO): neurológ (NEU)“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Parkinsonova choroba (z angl. Parkinson's Disease, PD) je chronické, progresívne neurodegeneratívne ochorenie. Prejavom PD je charakteristická porucha motoriky tzv. parkinsonizmus. O parkinsonizme možno hovoriť pri prítomnosti aspoň dvoch zo štvorice kardinálnych symptómov: tremor, bradykinéza, rigidita a posturálna nestabilita. V súčasnosti neexistuje všeobecný konsenzus o jasnej definícii pokročilej PD. Zjednodušené a sfunkčnené kritériá sú definované ako “5-2-1“, ktoré navrhujú, aby pacienti s ≥ 5 dávok perorálnej levodopy denne, s 2 a viac hodinami času “Off“, alebo s ≥ 1 hodinou nepríjemnej dyskinézy počas dňa boli klasifikovaní s podozrením na pokročilú PD. Pokročilá PD vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke. Výrazné motorické ťažkosti majú tiež výrazný dopad na osobný a spoločenský život pacienta.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **Duodopa SC** = foslevodopa + foskarbidopa kontinuálna subkutánna infúzia
- Komparátormi sú:
 - **Duodopa LCIG** = levodopa + karbidopa intestinálny gél
 - **Lecigon LECIG** = levodopa + karbidopa + entakapón intestinálny gél
 - **Apomorfín** – kontinuálna subkutánna infúzia

Klinický dôkaz a jeho limitácie

Klinickú účinnosť a bezpečnosť lieku Duodopa SC v porovnaní s komparátormi Duodopa LCIG a Lecigon LECIG považujeme pre účely tohto hodnotenia za podobnú. Prínos lieku Duodopa SC voči komparátoru apomorfín nebol preukázaný.

- **Predpokladáme podobnú účinnosť lieku Duodopa SC a lieku Duodopa LCIG + 2 dávky p.o. LD + CD na základe farmakokinetickej štúdie M17-220 za predpokladu, že levodopa je hlavným zdrojom účinnosti oboch režimov.** Celkové expozičné hladiny levodopy v ramene s liekom Duodopa SC a v ramene s liekom Duodopa LCIG + 2 dávky p.o. LD + CD sa v priebehu 24 hodinového obdobia líšili o < 8 % a spadali do vopred definovaného rozmedzia ekvivalencie 0,8 až 1,25.

Predpoklad o podobnej účinnosti Duodopa SC a Duodopa LCIG podporuje aj rozhodnutie anglickej agentúry NICE (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence).

- **Pre účely tohto hodnotenia považujeme účinok lieku Duodopa SC a komparátorov Duodopa LCIG a Lecigon LECIG za podobný. Účinnosť Duodopa SC a Lecigon LECIG považujeme za podobnú na základe predpokladu podobnej účinnosti liekov Duodopa LCIG a Lecigon LECIG.** Predpoklad podobného účinku LCIG a LECIG je podporený závermi pracovnej skupiny odborníkov pre anglický NHS (z angl. National Health Service), publikovaným hodnotením Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) a na základe rozhodnutia českého SÚKL (z češ. Státní ústav pro kontrolu léčiv). Predpoklad podobnej účinnosti liekov Duodopa SC, Duodopa LCIG a Lecigon LCIG je spojený s neistotou, nakoľko nebola podporená klinickou štúdiou alebo relevantným nepriamym porovnaním.
- **Prínos lieku Duodopa SC voči komparátoru apomorfín nebol preukázaný.** DR nedodal dôkazy pre porovnanie prínosu lieku Duodopa SC voči apomorfínu.
- **Liek Duodopa SC preukázal prínos voči perorálnej liečbe – užívaniu p.o. LD + CD.** Liek Duodopa SC preukázal prínos v 85. deň trvania štúdie M15-736 voči p.o. LD + CD. V ramene s Duodopa SC došlo k predĺženiu doby “On“ bez obťažujúcich dyskinéz o 2,72 h a v ramene s p.o. LD + CD o 0,97 h ($p < 0,01$) oproti východiskovej hodnote. Duodopa SC viedla aj v 52. a 96. týždni ku klinicky významnému skráteniu “Off“ periódy a predĺženiu trvania “On“ periódy.
- **Porovnanie kvality života pri liečbe Duodopa SC a komparátoroch Duodopa LCIG, Lecigon LECIG a apomorfín nebolo DR dodané.** Zlepšenie kvality života pri liečbe Duodopa SC merané dotazníkom EQ-5D-5L bolo v 52. týždeň štúdie M15-741 štatisticky signifikantné voči východiskovej hodnote ($p \leq 0,001$).
- **Porovnanie bezpečnosti pri liečbe Duodopa SC a komparátoroch Duodopa LCIG, Lecigon LECIG a apomorfín nebolo DR dodané. Z hľadiska bezpečnosti podiel závažných nežiaducich udalostí (SAEs, z angl. Severe Adverse Events) bol v štúdií M15-736 vyšší v ramene s liekom Duodopa SC ako v ramene s p.o. LD/CD.** V ramene s liekom Duodopa SC došlo k SAEs u 8,1 % pacientov a v ramene s p.o. LD + CD u 6 % pacientov. Výskyt nežiaducich udalostí v mieste infúzie bol vyšší v ramene s liekom Duodopa SC, pričom najčastejšie išlo o erytém (27 %), bolesť (26 %), flegmónu (19 %) a edém (12 %).
- **Hlavná limitácia štúdií je porovnanie s nerelevantnými komparátormi v neadekvátnych ukazovateľoch účinnosti.**
 - Limitáciou štúdie M17-220 je zahrnutie výhradne zdravých dobrovoľníkov pre porovnanie farmakokinetických vlastností liekov Duodopa SC a Duodopa LCIG. Aj napriek nezaslepenému dizajnu štúdie, je validita štúdie postačujúca pre hodnotenie farmakokinetiky.
 - Limitáciou štúdie M15-736 je porovnávanie lieku Duodopa SC s nerelevantným komparátorom p.o. LD + CD. Hodnotenie trvania “On“ a “Off“ periód bolo hodnotené na základe PD denníkov samotných pacientov alebo opatrovateľov, hoci pre hodnotenie dát bola vyžadovaná aspoň 80 % zhoda v záznamoch denníkov a nositeľných meracích zariadení. Napriek zaslepenému dizajnu štúdie pacienti v dôsledku účinku liekov mohli rozoznať rameno zaradenia.
 - Limitáciami štúdií M15-741 a M15-737 je ich nezaslepený nekontrolovaný dizajn.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

Liek Duodopa SC pri hodnotenej výške úhrady 580,12 € za balenie, ktorá zodpovedá maximálnej úhrade vo verejnej lekární, spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

- DR predložil analýzu minimalizácie nákladov (z angl. Cost-minimization Analysis, CMA) voči lieku Duodopa LCIG a lieku Lecigon LECIG.

V aktualizovanom scenári CMA DR vychádzal z jednotkových nákladov na komparátory v Zozname kategorizovaných liekov (ZKL) MZ SR k 12/2024. Výsledkom CMA DR je úhrada lieku Duodopa SC vo výške 86,820 € za štandardnú dávku liečiva (ŠDL) porovnaná voči lieku Duodopa LCIG s úhradou 86,821 €/ŠDL (rozdiel -0,001 €/ŠDL).

- V scenári NIHO sme pri CMA upravili úhradu za lieky Duodopa LCIG a Lecigon LECIG podľa ZKL k 01/2025. V dôsledku zníženia dane z pridanej hodnoty (DPH) na lieky platného od 01/2025 sme upravili výšku maximálnej ceny vo verejnej lekární na 580,12 €/balenie lieku Duodopa SC. Výsledkom NIHO scenára je

nižšia úhrada lieku Duodopa SC vo výške 82,874 € za ŠDL (580,12 €/balenie) voči liekom Duodopa LCIG s úhradou 82,876 za ŠDL (580,13 €/balenie) a Lecigon LECIG s úhradou 88,894 za ŠDL (622,26 €/balenie).

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je predpoklad o rovnakom zotrvaní na liečbe liekmi Duodopa SC a Duodopa LCIG, hoci pre tento predpoklad nie sú dostupné dáta. Duodopa SC je však nákladovo-efektívnou stratégiou aj pri konzervatívnom nastavení s nezarátaním nákladov na administráciu liečiv, ktoré sú vyššie pre komparátory. Preto nepožadujeme žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo-efektívnej úhrady.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Duodopa SC pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■ mil. € a čistý dopad liečby liekom Duodopa SC vo výške ■■■ € (úspora).** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s významnou neistotou, ktorá vyplýva z použitia priemerného zotrvania na liečbe (4,2 roka) na základe publikácie a aplikácie rovnakého zotrvania na liečbe pre lieky Duodopa SC a Duodopa LCIG. **Použitie priemeru zotrvania na liečbe predstavuje neistotu, nakoľko v porovnaní z postupným poklesom pacientov na liečbe, môže v období do jeho aplikovania (50,4 mesiacov) neadekvátne navýšiť náklady.** Aplikovanie rovnakého zotrvania na liečbe predstavuje neistotu, avšak vzhľadom na nedostatočné dáta o dĺžke liečby liekom Duodopa SC nie je možné zvoliť adekvátnejší postup.

Zmena a doplnenie indikačného obmedzenia:

- **Požadujeme upraviť (zúžiť) indikačné obmedzenie na liečbu pacientov, ktorí už boli liečení apomorfínom.** V rámci Výzvy na opravu č.1 sme vyzvali DR, aby doplnil porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti hodnotenej intervencie voči apomorfínu a DBS. DR v odpovedi porovnanie nedodal. DR sa odvolal na predpoklad, že liekom Duodopa SC by mohli byť liečení pacienti, ktorí nie sú vhodní na liečbu apomorfínom alebo DBS alebo im už neposkytuje dostatočnú kontrolu symptómov. DR tiež dodal vyjadrenie odborníkov, podľa ktorého je apomorfín často používaný dočasne po perorálnej liečbe pre preklopenie času pred operáciou nevyhnutnou pre intestinálne podávanie liečiv alebo pred DBS. Akceptujeme argumentáciu DR a odborníkov, že pacienti vhodní na liečbu liekom DBS nie sú cieľovou populáciou lieku Duodopa SC. Neakceptujeme tvrdenie DR, že apomorfín (kontinuálna subkutánná injekcia) nie je relevantný komparátor pre hodnotenie lieku Duodopa SC. Vzhľadom na podobnú administráciu, ktorá si nevyžaduje chirurgický zákrok, môže byť liek Duodopa SC použitý aj na momentálnej terapeutickú pozíciu apomorfínu. Prínos voči apomorfínu nebol preukázaný, preto požadujeme úpravu IO lieku Duodopa.
- V žiadosti pre NICE predložil DR žiadosť s obmedzením hradenia lieku Duodopa SC pacientom, pre ktorých liečba apomorfínom a DBS nie je vhodná alebo im už neposkytuje dostatočnú kontrolu symptómov.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.03.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	01.04.2024
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ¹
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	12.12.2024 - 29.12.2024 (11.12.2024 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 29.12.2024)
Vydanie NIHO hodnotenia	31.01.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	167 dní
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	289 dní

¹ Zákonom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť kombinácie liečiv foslevodopa a foskarbidopa v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s Parkinsonovou chorobou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní kombinácia liečiv foslevodopa a foskarbidopa zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady kombinácie liečiv foslevodopa a foskarbidopa?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonova choroba • MKCH-10²: G20.00-G20.91 <p>Populácia podľa ŠÚKL³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liečba pokročilej na levodopu reagujúcej Parkinsonovej choroby s ťažkými motorickými fluktuáciami a hyperkinézou alebo dyskinézou, ak liečba dostupnou kombináciou antiparkinsoník nevedla k uspokojivým výsledkom. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <p>Hradenú liečbu môže indikovať neurológ na liečbu pokročilej na levodopu reagujúcej Parkinsonovej choroby s ťažkými motorickými fluktuáciami a hyperkinézou alebo dyskinézou, ak liečba dostupnou kombináciou antiparkinsoník nevedla k uspokojivým výsledkom.</p> <p>Hradená liečba sa môže indikovať na Neurologických klinikách Univerzitnej nemocnice Bratislava, Univerzitnej nemocnice Martin, Univerzitnej nemocnice Košice a Ústrednej vojenskej nemocnice Ružomberok, Fakultnej nemocnice Nitra, na Neurologickom oddelení v nemocnici Agel Zvolen a.s. a vo Fakultnej nemocnici Trnava.</p> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne</p> <p>Preskripčné obmedzenie: NEU (neurológ)</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Kombinácia liečiv foslevodopa a foskarbidopa (kontinuálna subkutánna infúzia)</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Kombinácia liečiv levodopa a karbidopa (intestinálny gél) Kombinácia liečiv levodopa, karbidopa a entakapón (intestinálny gél) Apomorfin (kontinuálna subkutánna infúzia)</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

³ ŠÚKL – Štátny ústav na kontrolu liečiv

	<ul style="list-style-type: none"> • Trvanie “Off“ periódy • Trvanie “On“ periódy <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. Health-related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events) • Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. Severe Adverse Events) <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientske a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p>

⁴ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkým platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované Európskej akadémie neurológie (EAN), Spoločnosti pohybových ochorení a odporúčania UpToDate.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, SÚKL⁶).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 07.11.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 21.11.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

⁵ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁶ SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1]

Parkinsonova choroba (z angl. Parkinson's Disease, PD) je druhé najčastejšie chronické, progresívne neurodegeneratívne ochorenie. Je charakterizovaná dysfunkciou a stratou dopamínerných buniek v *substantia nigra* a iných častiach mozgu, čo následne vedie k zhoršenej regulácii pohybu.

Závažnosť a symptómy [1]

Prejavom PD je charakteristická porucha motoriky tzv. parkinsonizmus. O parkinsonizme možno hovoriť pri prítomnosti aspoň dvoch zo štvorice kardinálnych symptómov: tremor, bradykinéza, rigidita a posturálna nestabilita.

- Bradykinéza - spomalenie prevádzaného pohybu. Pacient má často problémy s bežnými aktivitami ako je obliekanie, jedenie, umývanie zubov či viazanie šnúrok na topánkach.
- Rigidita – svalová stuhnutosť spôsobuje pacientom s PD kŕče, bolesti v svaloch a bolesti v kĺboch. Rigiditu možno pozorovať u pacientov v uvoľnenej polohe, keď im pohneme kĺbmi. Pri vyšetrení sa rigidita prejavuje plastickým odporom pri pokuse rýchlo pasívne natiahnuť skrútený sval. Väčšie svalové napätie sa objavuje na axilárnom svalstve a všeobecne na flexoroch. Pri rigidite sa objavuje fenomén ozubeného kola, kedy je pohyb opakovane pribrzdený.
- Pokojový tremor je charakterizovaný frekvenciou pohybov 4 – 6 Hz na nečinnnej končatine a čiastočným útlmom pri začatí pohybu. Najvýraznejší je na koncových segmentoch končatín. Typický je pokojový tras. Najčastejšie sa tras objavuje na prstoch ruky, pripomína počítanie mincí.
- Posturálna nestabilita stúpa významne s progresiou ochorenia. Jej najväznejším následkom sú rekurentné pády, ktoré výrazne zhoršujú kvalitu života pacienta.

Sekundárnymi príznakmi PD môžu byť vegetatívne, senzorické, kognitívne a iné poruchy. Ako PD progreduje, symptómy sa stávajú čoraz závažnejšími a pacienti pociťujú klesajúcu mobilitu, čoraz viac oslabujúce symptómy, znižujúcu sa nezávislosť a väčší vplyv na kvalitu života.

V súčasnosti neexistuje všeobecný konsenzus o jasnej definícii pokročilej PD, objavujú sa nedávne návrhy, ktoré rozoznávajú úlohu motorických symptómov a nemotorických symptómov pri identifikácii pacienta, ktorý má byť

klasifikovaný ako pacient s pokročilou PD, alebo ktorý potrebuje pokročilú liečbu, aby získal primeranú kontrolu nad symptómami.

Skupina európskych špecialistov vyvinula prostredníctvom Delphi metodológie zjednodušené a sfunkčnené kritériá „5-2-1“, ktoré navrhujú, aby pacienti s ≥ 5 dávok perorálnej levodopy denne, s 2 a viac hodinami času “Off“, alebo s ≥ 1 hodinou nepríjemnej dyskinézy počas dňa boli klasifikovaní s podozrením na pokročilú PD.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Obrázok 1: Diagnostické kritériá PD podľa UK Parkinson's Disease Society Brain Bank

Krok 1: Diagnóza parkinsonizmu <i>Prítomnosť bradykinézy a aspoň jedného z nasledovných príznakov</i>	rigidita 4 - 6 Hz pokojový tras posturálna instabilita, ktorá sa nedá vysvetliť primárnou zrakovou, vestibulárnou, mozočkovou, alebo proprioceptívnou poruchou
Krok 2: Vylučovacie kritériá Parkinsonovej choroby	anamnéza opakovaných mozgových iktov s náhlou progresiou parkinsonizmu anamnéza opakovaných úrazov hlavy, anamnéza encefalitidy časová súvislosť objavenia sa príznakov s liečbou neuroleptikami viac ako 1 príbuzný s rovnakým ochorením prísne jednostranné postihnutie po 3 rokoch trvalej remisie supranukleárna obrna pohľadu mozočkové príznaky, Babinského príznak skoré postihnutie autonómneho nervového systému skorá ťažká demencia s poruchami pamäte, reči a praxie prítomnosť mozgového nádora, alebo komunikujúceho hydrocefalu na CT negatívna odpoveď na vysoké dávky levodopy expozícia toxínu MPTP
Krok 3: Podporné prospektívne kritériá pre Parkinsonovu chorobu <i>(Vyžaduje sa prítomnosť aspoň troch pre diagnózu definitívnej PCh v kombinácii s krokom 1)</i>	jednostranný začiatok prítomný pokojový tras progresívne ochorenia pretrvávajúca asymetria, s ťažším nálezom na strane začiatkových príznakov vynikajúca odpoveď na levodopu (70 – 100% zlepšenie) výskyt neskorých hyperkinetických komplikácií liečby levodopou pretrvávajúci efekt levodopy 5 a viac rokov klinický priebeh 10 alebo viac rokov

Zdroj: [1]

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Farmakologická liečba sa vo všeobecnosti začína, keď sa motorické symptómy stanú nevládateľné. Pacientom sa zvyčajne ponúka perorálna levodopa ako počiatočná liečba s cieľom doplniť ňou prirodzený znížený prísun dopamínu v mozgu. Aby sa minimalizovala premena dopamínu v krvnom obehu a maximalizovala jeho absorpcia v mozgu, levodopa sa bežne podáva s karbidopou, inhibítorom dekarboxylácie aromatických aminokyselín, čo umožňuje nižšie dávky levodopy a aj menej vedľajších účinkov. Agonisty dopamínu alebo inhibítory monoaminoxidázy typu B (MAO-B) možno tiež zvážiť u pacientov v skorých štádiách PD. Keď motorické symptómy progredujú a objavia sa epizódy “opotrebovania“ a dyskinézy, perorálna liečba levodopou môže byť doplnená adjuvantnými perorálnymi terapiami, ktoré zahŕňajú inhibítory MAO-B, antagonisty dopamínových receptorov, inhibítory katechol-O-metyl-transferázy (COMT) a amantadín [2].

PD progreduje do pokročilej fázy ochorenia s významnými motorickými komplikáciami, ktoré sú nepredvídateľné a charakterizované ako “On“ (stavy dobrej hybnosti)/“Off“ (stavy so stuhnutosťou a nedostatočnou hybnosťou) periódy. Tieto fluktuácie súvisia s kolísaním plazmatickej hladiny levodopy a možno zvážiť chirurgické zákroky alebo liečbu pacienta s využitím zdravotníckych pomôcok na kontinuálne podávanie liečiv [1, 2].

Obrázok 2: Odporúčania pre invazívnu liečbu PD od Európskej akadémie neurológie (EAN)/Spoločnosti pohybových ochorení z roku 2022

		Advanced PD with resistant fluctuations	Early PD with early fluctuations	Early PD without fluctuations	PD with treatment refractory tremor	PD with predominant unilateral symptoms
Non-lesional	DBS of the subthalamic nucleus	Offer to eligible patients (e.p.)	Consider offering to e.p. with strong limitations	Do not offer	Consider offering to e.p. with strong limitations	
	DBS of the globus pallidum internum	Consider offering to e.p.			Consider offering to e.p.	
	L-dopa/Carbidopa intestinal gel infusion	Consider offering to e.p.				
	Apomorphine infusion	Consider offering to e.p.				
lesional	Radiofrequency pallidotomy	Clinical practise statements: not recommended				
	Radiofrequency thalamotomy	Clinical practise statements: not recommended			Clinical practise statements: not recommended	
	Radiofrequency lesioning of subthalamic nucleus	Clinical practise statements: not recommended				
	Radiosurgery (Vim, Gpi, STN)	Clinical practise statements: not recommended				
	MRg-focused ultrasound				Clinical practise statements: not recommended or with limitations	Consider offering to e.p. with strong limitations

with incision ■ Offer to eligible patients (e.p.) ■ Consider offering to e.p. with strong limitations ■
 incisionless ■ Consider offering to e.p. ■ Do not offer ■ Not applicable or no studies
 parenteral ■ Clinical practise statements: not recommended ■ or with limitations Details: see text

DBS – hĺbková stimulácia mozgu (z angl. Deep Brain Stimulation), Gpi - globus pallidus internus, STN – subtalamicke jadro, Vim – ventralis intermedius; MRg – Magnetická rezonancia, vedená (z angl. Magnetic Resonance Imaging Guided

Zdroj: [3]

3.4. Opis intervencie (B0001)

Liek Duodopa SC (ABBV-951) patrí medzi antiparkinsoniká obsahujúce foslevodopu a inhibitor dekarboxylázy. Obsahuje dve liečivá: foslevodopu (má zvyšovať množstvo dopamínu v tele) a foskarbidopu (má zlepšovať účinok levodopy a znižovať jej vedľajšie účinky) [4].

Dávkovanie [4]:

Duodopa SC sa podáva ako kontinuálna subkutánna infúzia (z angl. Continuous Subcutaneous Infusion, CSCI), 24 hodín denne.

Odporúčaná počiatočná rýchlosť infúzie Duodopy SC sa určí prepočítaním denného príjmu levodopy na ekvivalenty levodopy (LD) a následným zvýšením, aby sa zohľadnilo 24-hodinové podávanie. Dávka sa má nastaviť na dosiahnutie optimálnej klinickej odpovede, čím sa maximalizuje funkčná “On” perióda a minimalizuje sa počet a trvanie “Off” epizód a “On” epizód s obťažujúcou dyskinézou. Maximálna odporúčaná denná dávka foslevodopy je 6000 mg (alebo 25 ml Duodopy SC denne, čo zodpovedá približne 4260 mg LD denne).

Dávkovanie vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) DR je v súlade s dávkovaním uvedenom v súhrne charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics, SPC) [1].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Duodopa SC bol registrovaný ŠÚKL 04/2023 [4]. Liek nemá v predmetnej registrácii status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (t.j. orphan deznáciu).

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Duodopa SC nie je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný a DR pred tým o kategorizáciu nežiadal.

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekárni je 607,74 € za balenie lieku Duodopa SC 240 mg/ml + 12 mg/ml infúzny roztok, subkutánne použitie, sol inf 7x10 ml (liek.inj.skl.). Navrhovaná maximálna cena vychádza z úradne určenej ceny. DR navrhuje plnú úhradu lieku z verejného zdravotného poistenia (VZP) vo výške maximálnej ceny vo verejnej lekárni 607,74 € [1].

Z dôvodu úpravy dane z pridanej hodnoty na lieky na 5 % platnej od 01/2025 je upravená maximálna cena vo verejnej lekárni 580,12 €/balenie [5]. Hodnotená úhrada predstavuje cenu 580,12 €/balenie.

Požadované indikačné obmedzenie (IO):

„Hradenú liečbu môže indikovať neurológ na liečbu pokročilej na levodopu reagujúcej Parkinsonovej choroby s ťažkými motorickými fluktuáciami a hyperkinézou alebo dyskinézou, ak liečba dostupnou kombináciou antiparkinsoník nevedla k uspokojivým výsledkom.

Hradená liečba sa môže indikovať na Neurologických klinikách Univerzitnej nemocnice Bratislava, Univerzitnej nemocnice Martin, Univerzitnej nemocnice Košice a Ústrednej vojenskej nemocnice Ružomberok, Fakultnej nemocnice Nitra, na Neurologickom oddelení v nemocnici Agel Zvolen a.s. a vo Fakultnej nemocnici Trnava.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne

Preskripčné obmedzenie (PO): neurológ (NEU)“

Navrhované IO je v súlade s SPC.

NIHO navrhované IO:

„Hradenú liečbu môže indikovať neurológ na liečbu pokročilej na levodopu reagujúcej Parkinsonovej choroby s ťažkými motorickými fluktuáciami a hyperkinézou alebo dyskinézou, ak liečba apomorfinom neposkytuje dostatočnú kontrolu symptómov alebo ju pacient netoleruje a ak liečba dostupnou kombináciou antiparkinsoník nevedla k uspokojivým výsledkom.

Hradená liečba sa môže indikovať na Neurologických klinikách Univerzitnej nemocnice Bratislava, Univerzitnej nemocnice Martin, Univerzitnej nemocnice Košice a Ústrednej vojenskej nemocnice Ružomberok, Fakultnej nemocnice Nitra, na Neurologickom oddelení v nemocnici Agel Zvolen a.s. a vo Fakultnej nemocnici Trnava.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne

Preskripčné obmedzenie (PO): neurológ (NEU)“

Zmenu IO navrhujeme z dôvodu nepreukázania prínosu a z toho vyplývajúcu nákladovú efektívnosť lieku Duodopa SC voči komparátoru apomorfin. Podrobné zdôvodnenie úpravy navrhovaného IO je uvedené nižšie, v kapitole 3.8.

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

V NIHO považuje za komparátory lieky s kontinuálnym podávaním liečiv v kombináciách levodopa + inhibítory dekarboxylázy, levodopa + inhibítory dekarboxylázy + katechol-O-metyltransferáza (COMT) a apomorfinom. Komparátory sú na Slovensku reprezentované liekmi:

- Duodopa LCIG = levodopa + karbidopa intestinálny gél

- Lecigon LECIG = levodopa + karbidopa + entakapón intestinálny gél
- Dacepton infúzy roztok = apomorfín kontinuálna subkutánna infúzia.

DR bol vo Výzve na opravu č. 1 vyzvaný na doplnenie porovnania s liečivom apomorfín s kontinuálnym podávaním a porovnania s DBS, nakoľko sú obe súčasťou medzinárodných odporúčaní EAN/Spoločnosti pohybových ochorení na liečbu pokročilej PD s rezistentnými fluktuáciami (Obrázok 2). Zároveň obe terapie boli podľa dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) v roku 2023 preplácané v relevantných počtoch a zastúpením (Tabuľka 2). Podľa odporúčania Metodickéj príručky Ministerstva zdravotníctva SR: „Pri podiele 10 – 20 % sa prihliada na medzinárodné a národné odporúčania (čím silnejšiu má postup pozíciu v odporúčaníach, tým nižší podiel je potrebný. Pri jasnej pozícii postačuje 10 %).“ [6]. DR v odpovedi na výzvu porovnanie s apomorfínom a DBS nedodal, nakoľko predpokladá, že pacienti vhodní na liečbu liekom Duodopa SC, nie sú vhodní na liečbu týmito režimami. DR dodal vyjadrenie klinických odborníkov, podľa ktorých je apomorfín často používaný dočasne po p.o. liečbe na preklopenie času pred operáciou nevyhnutnou pre intestinálne podávanie liečiv alebo pred DBS. Akceptujeme argumentáciu DR a odborníkov, že pacienti vhodní na liečbu liekom DBS nie sú cieľovou populáciou lieku Duodopa SC, naďalej však za relevantný komparátor považujeme apomorfín. Keďže sa DR neporovnal s apomorfínom a nákladová efektívnosť nemohla byť zhodnotená, navrhujeme úpravu IO. NIHO navrhovaná úprava je uvedená vyššie v kapitole 3.7.

V žiadosti pre Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) DR predložil podobné IO, s obmedzením hradenia lieku Duodopa SC pacientom, pre ktorých liečba apomorfínom a DBS nie je vhodná alebo im už neposkytuje dostatočnú kontrolu symptómov [7, str. 19, 26].

Tabuľka 2: Počet pacientov s PD liečených podľa dát NCZI

Intervencia	Pacientov s PD s motorickými fluktuáciami	Pacienti s PD bez ohľadu na motorické fluktuácie
Duodopa LCIG	121 (53,3 %)	125 (50,61 %)
Lecigon LECIG	44 (19,38 %)	55 (22,27 %)
Apomorfín CSCI	29 (12,78 %)	30 (12,15 %)
Stimulátor DBS	33 (14,54 %)	37 (14,98 %)

Vysvetlivky: LCIG - z angl. Levodopa + Carbidopa Intestinal Gel, CSCI - z angl. Continuous Subcutaneous Infusion; Percentuálny podiel bol vypočítaný zo súčtu pacientov liečených predmetnými intervenciami.

Zdroj: [8, 9]

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Na základe argumentácie odborníkov a DR v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1, nepovažujeme DBS za relevantný komparátor. Podľa odborníkov je DBS väčšinou indikovaná a v praxi aplikovaná ako prvolíniová možnosť terapie u pacientov s PD s obmedzujúcimi motorickými fluktuáciami. Liečba je indikovaná u mladších pacientov do veku približne 70 rokov (vo vyššom veku vyššie riziko komplikácií spojené jednak s komorbiditami ale aj operačným rizikom), je kontraindikovaná u pacientov s kognitívnym deficitom, nekontrolovanými halucináciami a depresiou, posturálnou nestabilitou, poruchami chôdze najmä “On” freezingom, komorbiditami predstavujúcimi vo všeobecnosti kontraindikáciu k operačnému výkonu resp. celkovej anestéze.

Za komparátory nepovažujeme chirurgické zákroky vytvárajúce lézie v častiach mozgu, nakoľko nie sú odporúčané medzinárodnými postupmi (Obrázok 2).

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli štúdie, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO (Tabuľka 1). Do úvahy boli brané ukončené a prebiehajúce štúdie 3. fázy u dospelých pacientov s PD, ktorí boli liečení Duodopa SC. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedali 3 štúdie (Tabuľka 3). DR v rámci dokazovania účinku intervencie predložil aj výsledky štúdie M17-220 pre hodnotenie farmakokinetiky liekov Duodopa SC a Duodopa LCIG na zdravých dobrovoľníkoch.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

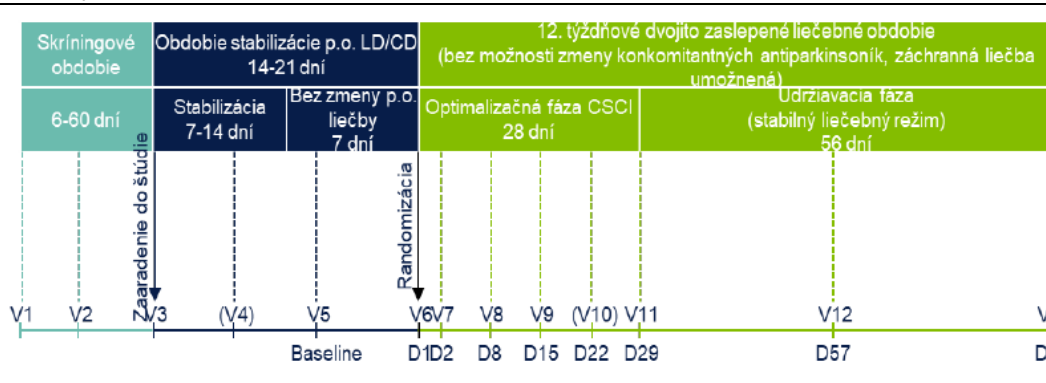
NCT	Názov štúdie	Intervencia	Počet pacientov	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04380142	M15-736	Duodopa SC	76	Levodopa + Karbidopa p.o.	69	ukončená
NCT03781167	M15-741	Duodopa SC low dose	131	Duodopa SC high dose	113	ukončená
NCT04379050	M15-737	Duodopa SC	130	-	-	prebieha

p.o. – perorálne užívanie

Zdroj: [10, 11, 12]

Štúdia M15-736 (Obrázok 3) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito mäťúca (double-dummy), aktívne kontrolovaná štúdia 3. fázy porovnávajúca účinnosť, bezpečnosť a znášateľnosť lieku Duodopa SC s perorálnou levodopou + karbidopou (z angl. Levodopa + Carbidopa, LD + CD) u pacientov s pokročilou PD. V jednom ramene dostali pacienti roztok Duodopa ako CSCI + p.o. placebo kapsuly. V druhom ramene dostali pacienti placebo roztok ako CSCI + p.o. kapsuly obsahujúce LD + CD [10].

Obrázok 3: Dizajn štúdie M15-736



V – návšteva lekára, D – deň

Zdroj: [1]

Podobnú účinnosť lieku Duodopa SC a Duodopa intestinálny gél (z angl. Levodopa + Carbidopa Intestinal Gel, LCIG) v kombinácii s p.o. LD + CD dokazuje DR na základe nezaslepenej, randomizovanej štúdie fázy 1 na 25 zdravých dobrovoľníkoch (štúdia M17-220). V štúdiu bol dvojfázový cross-over, teda pacienti vystriedali oba režimy [13].

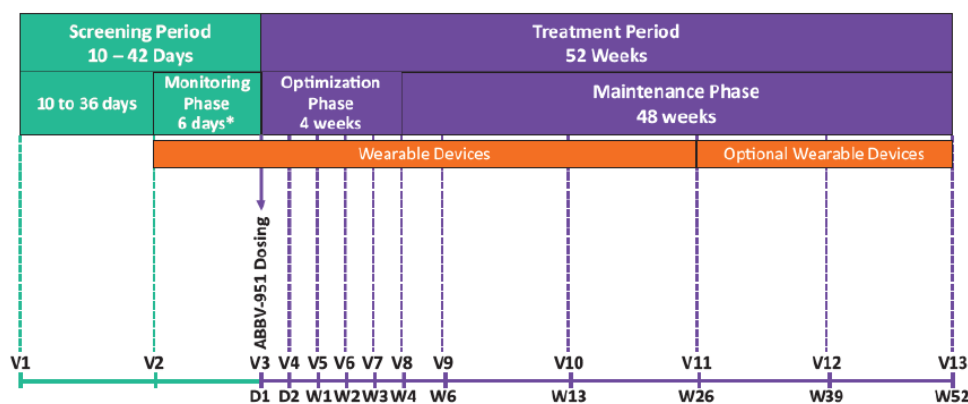
Obrázok 4: Dizajn štúdie M17-220 porovnávajúci účinnosť lieku Duodopa SC a LCIG v kombinácii s LD + CD na zdravých dobrovoľníkoch

Regimen A	Foslevodopa/Foscarbidopa																							
Regimen B	LCIG															Oral LD/CD		Oral LD/CD						
Hour	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23

Zdroj: [1]

Štúdia M15-741 (Obrázok 5) bola otvorená, jednoramenná, multicentrická štúdia 3. fázy, ktorá hodnotí lokálnu a systémovú bezpečnosť a znášanosť liečby Duodopa SC podávanú počas 24 hodín prostredníctvom kontinuálnej subkutánnej infúzie, počas 52 týždňov liečby u pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou. Vhodní pacienti, ktorí dokončili 52-týždňovú liečbu, mohli vstúpiť do štúdie M15-737, 96-týždňovej otvorenej predĺženej fázy štúdie, ktorá hodnotí bezpečnosť a znášanosť pokračujúcej liečby Duodopa SC [1].

Obrázok 5: Dizajn štúdie M15-741



V – návšteva lekára, D – deň, W – týždeň

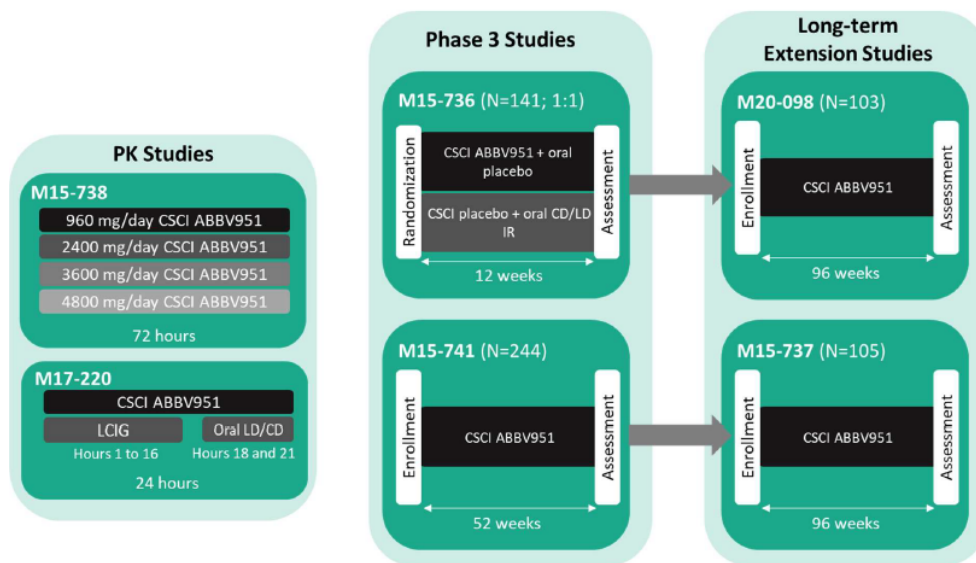
Zdroj: [1]

DR sa vo farmako-ekonomickom rozbere odvoláva aj na výsledky sieťovej meta-analýzy (z angl. Network Meta-Analysis, NMA), v ktorej bol porovnávaný účinnosť lieku Duodopa SC s LCIG, kontinuálnou subkutánnou injekciou

apomorfínu (z angl. Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion, CSAI) a hĺbkovou mozgovou stimuláciou (z angl. Deep Brain Stimulation, DBS). DR tiež spomína vykonané nepriame porovnanie upravené párovaním (z angl. Matching Adjusted Indirect Comparison, MAIC), ktoré porovnávalo jednoramenné a predĺžené štúdie lieku Duodopa SC (M15-741/M15-737/M15-736/M20-098) s randomizovaným a jednoramennými štúdiami LCIG, CSAI a DBS. DR sme vyzvali na dodanie týchto dôkazov pre umožnenie porovnania lieku Duodopa s LCIG a CSAI. DR v odpovedi na výzvu nedodal dôkazy na porovnanie s apomorfínom, preto sme v kapitole 3.7 navrhli úpravu IO.

Čas analýzy dát

Obrázok 6: Klinické štúdie na analýzu farmakokinetiky lieku Duodopa SC a štúdie 3. fázy skúmajúce účinnosť a bezpečnosť lieku Duodopa a ich dĺžka trvania



Zdroj: [1]

V štúdiu M15-741 boli výsledky hodnotené na priebežných návštevách lekára.

V štúdiu M17-220 bola intervencia a komparátor podávané počas 24 hodín (h) (Obrázok 4). Vzorky krvi boli dobrovoľníkom odobrané pred podaním liekov a následne po 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 16 h, 20 h, 24 h, 24,5 h, 25 h, 26 h, 28 h, 30 h a 36 h od začiatku podávania [13].

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

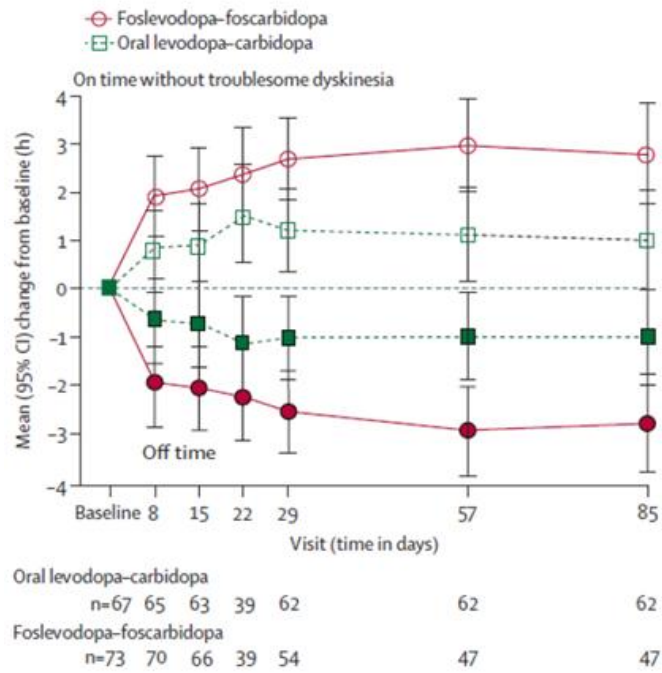
Úmrtnosť bola v štúdiách hodnotená len v rámci hodnotenia bezpečnosti.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Trvanie “On“ a “Off“ periód

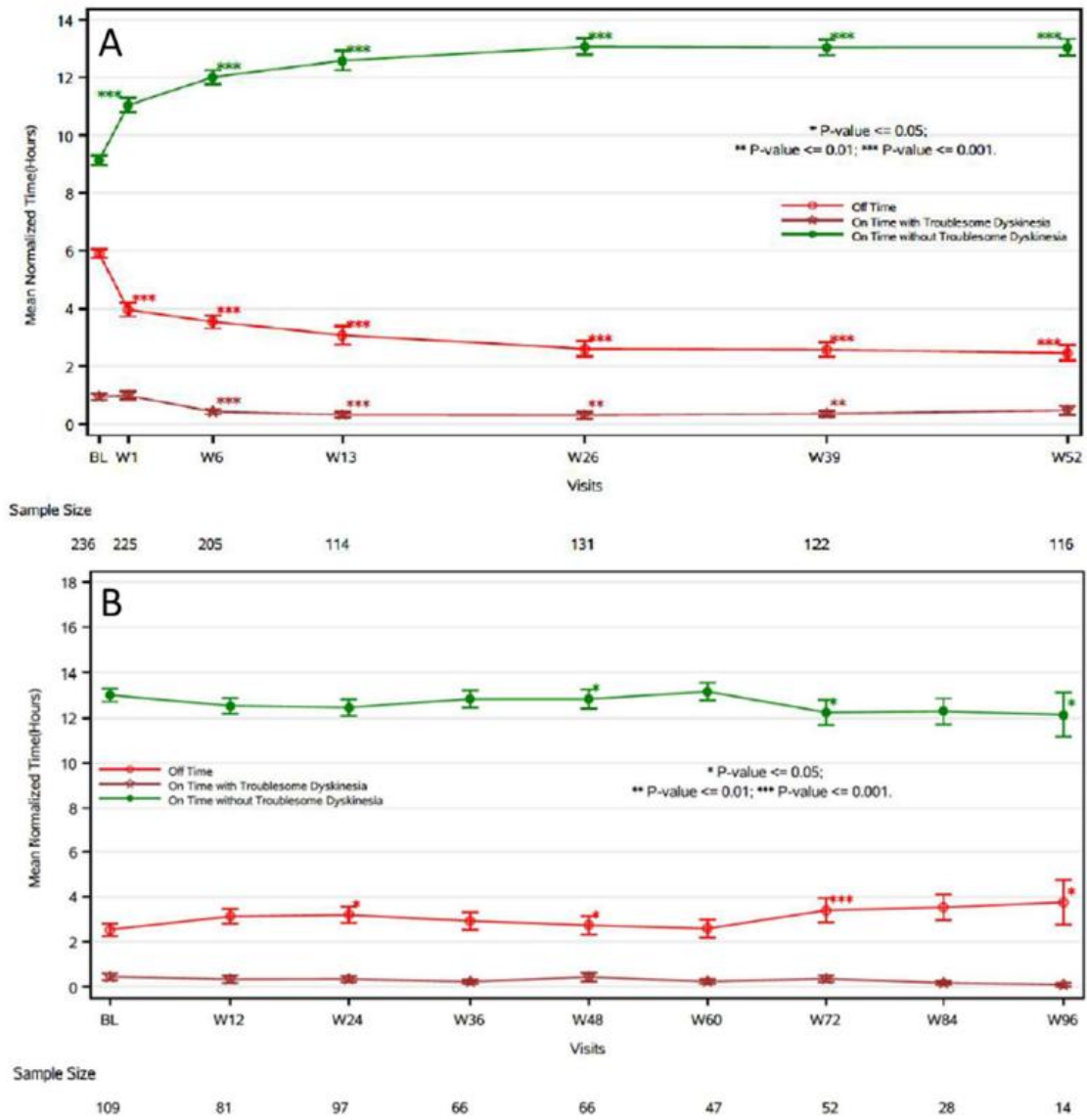
V štúdiu M15-736 bolo v ramene s Duodopa SC v 85. deň trvania štúdie predĺženie doby “On“ bez obťažujúcich dyskinéz o 2,72 h a v ramene s p.o. LD + CD o 0,97 h ($p = 0,0083$) oproti východiskovej hodnote.

Obrázok 7: Výsledky štúdie M15-736 - zmena priemerného denného normalizovaného trvania "On" bez dyskinéz v ramene s Duodopa SC a v ramene s LD + CD



Zdroj: [14]

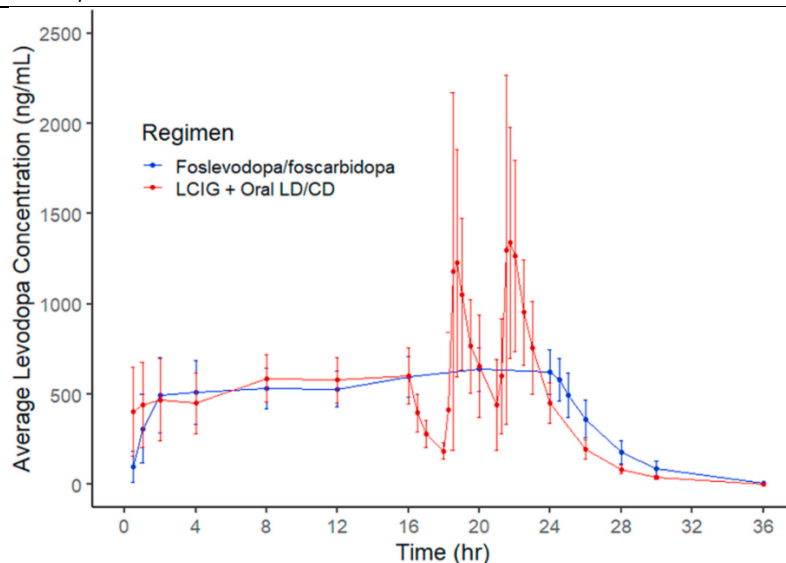
Obrázok 8: Zmena trvania primerných normalizovaných períód "On" bez dyskinéz a "Off" s dyskinézami v porovnaní s počiatočným stavom do do 52. týždňa (A - štúdia M15-741) a 72. týždňa predĺženej štúdie (B - štúdia M15-737)



Zdroj: [1]

Dôkaz podobného účinku Duodopa SC a LCIG + LD + CD p.o.

Obrázok 9: Výsledky štúdie M17-220 - priemerná koncentrácia LD v krvi pro podávaní lieku Duodopa SC a Duodopa LCIG s nočným podávaním LD + CD p.o.



Zdroj: [1]

Obrázok 10: Hodnotenie farmakokinetiky režimu Duodopa SC a Duodopa LCIG s nočným podávaním LD + CD p.o v štúdiu M17-220

PK Parameter	Podiel stredných hodnôt (režim A vs. referenčný režim B)	
	Bodový odhad	90% interval spoľahlivosti
$C_{max0-16}$	0.923	0.873-0.975
AUC_{0-16}	0.951	0.893-1.012
AUC_{inf}	1.009	0.969-1.049

AUC_{0-16} : plocha pod krivkou medzi 0 a 16 hodinami, AUC_{inf} : plocha pod krivkou extrapolovaná do nekonečna, $C_{max0-16}$: maximálna koncentrácia medzi 0 a 16 hodinami

Zdroj: [1]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Obrázok 11: Súhrn výsledkov kvality života spojenej so zdravým (HRQoL) od počiatocnej hodnoty do 52. týždňa (M15-741) a 72. týždňa (M15-737)

HRQoL meranie	Štúdia M15-741		Štúdia M15-737	
	Počiatocná hodnota	52. týždeň	48 ^a týždeň	72 ^a týždeň
PDQ-39, n	243	132	77	64
PDQ-39 celkové skóre, stredná hodnota (SD)	34.5 (15.0)	26.5 (16.2)*	29.0 (16.5)***	30.1 (18.0)**
EQ-5D-5L, n	229	122	64	56
EQ-5D-5L celkové skóre, stredná hodnota (SD)	0.64 (0.17)	0.75 (0.16)*	0.72 (0.19)**	0.73 (0.19)

PDQ-39 Dotazník o PD – 39 položiek, EQ-5D-5L - Európsky dotazník kvality života 5 dimenzií 5 úrovní, n – počet, SD – smerodajná odchýlka; * $p \leq 0,001$ vs. počiatocná hodnota, ** $p \leq 0,01$ vs. počiatocná hodnota, *** $p \leq 0,05$ vs. počiatocná hodnota (východiskové skóre bolo upravené tak, aby odrážalo priemerné skóre zostávajúcej kohorty pacientov v každom časovom bode)

Zdroj: [1]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť Duodopa SC bola hodnotená na základe klinických štúdií M15-736, M15-741 a M15-373, ktoré sú bližšie opísané v podkapitole 4.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby.

Okrem ukazovateľov uvedených v tabuľke PICO bol sledovaný aj ukazovateľ nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. Treatment Emergent Adverse Events **TEAE**) definovaný ako nežiaduce udalosti (z angl. Adverse Events, AEs) vyhodnotené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Obrázok 12: Súhrn AEs súvisiacich s liečbou v klinických štúdiách lieku Duodopa SC

TEAEs, n (%)	Štúdia M15-736 (dvojito-zaslepené obdobie)		Štúdia M15-741 (N=244)	Štúdia M15-737 (N=129)
	Duodopa SC (n=74)	Oral CD/LD (n=67)		
Akýkoľvek TEAE	63 (85)	42 (63)	230 (94.3)	108 (83.7)
Akýkoľvek SAE	6 (8)	4 (6)	63 (25.8)	35 (27.1)
Akýkoľvek TEAE ktorý viedol k prerušeniu liečby	16 (22)	1 (1)	64 (26.2)	8 (6.2)
Akýkoľvek TEAE súvisiaci s úmrtím	0	1 (1)	3 (1.2)	3 (2.3)
Akýkoľvek TEAE súvisiaci so skúšaným liekom	52 (70)	15 (22)	224 (91.8)	76 (58.9)

CD: karbidopa; LD: levodopa; OLE: otvorená extenzia; SAE: závažné nežiaduce účinky; TEAE: nežiaduce účinky súvisiace s liečbou

Zdroj: [1]

Obrázok 13: Najčastejšie TEAEs vyskytujúce sa u $\geq 10\%$ pacientov v ktorejkoľvek skupine v klinických štúdiách lieku Duodopa SC

TEAE, n (%)	Štúdia M15-736 ^a (Dvojito-zaslepené obdobie)			Štúdia M15-741 ^a (N=244)	Štúdia M15-737 (N=129)
	Duodopa (n=74)	SC	Orálne CD/LD (n=67)		
Erytém v mieste infúzie	20 (27)		1 (1)	127 (52.0)	21 (16.3)
Bolesť v mieste infúzie	19 (26)		1 (1)	38 (15.6)	NR
Flegmóna v mieste infúzie	14 (19)		0	56 (23.0)	20 (15.5)
Edém v mieste infúzie	9 (12)		0	47 (19.3)	NR
Dyskinéza	8 (11)		4 (6)	NR	NR
Pády	6 (8)		12 (18)	41 (16.8)	22 (17.1)
Uzlíky v mieste infúzie	6 (8)		0	70 (28.7)	7 (5.4)
Halucinácie	6 (7)		1 (1)	42 (17.2)	16 (12.4)
Reakcia v mieste infúzie	NR		NR	30 (12.3)	NR
Úzkosť	NR		NR	29 (11.9)	10 (7.8)
Absces v mieste infúzie	NR		NR	27 (11.1)	NR
Závraty	NR		NR	25 (10.2)	NR
COVID-19	NR		NR	NR	15 (11.6)

Zdroj: [1]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

Pacienti vybraní na liečbu Duodopou SC majú byť schopní pochopiť a používať aplikačný systém sami alebo s pomocou opatrovateľa. Pacienti majú byť zaškolení o správnom používaní Duodopy SC a aplikačného systému (pumpa, injekčná liekovka, adaptér na injekčnú liekovku, injekčná striekačka, infúzna súprava, príslušenstvo na prenášanie, nabíjateľná batéria a nabíjačka) pred začatím liečby Duodopou SC a podľa potreby aj neskôr.

Na začatie liečby Duodopou SC sú potrebné tri kroky: 1. výpočet LD na základe liekov obsahujúcich LD používaných počas bdelosti pacienta, 2. určenie rýchlosti infúzie Duodopa SC za hodinu, 3. určenie nasycovacej dávky. Zdravotnícky pracovník môže upraviť počiatočnú hodinovú rýchlosť infúzie tak, aby sa u pacienta dosiahla optimálna klinická odpoveď.

Duodopa SC sa podáva s.c., najlepšie do brucha, vyhýbajúc sa oblasti s polomerom 5 cm od pupka. Pri príprave je nevyhnutné použitie aseptickkej techniky. Infúzna súprava (kanyla) môže zostať na mieste až 3 dni, ak sa liek podáva nepretržite. Minimálne každé 3 dni infúzie je potrebné zmeniť miesto a použiť novú infúznu súpravu. Liek sa nemá podávať infúziou do oblastí, kde je miesto citlivé, podliate, začervenané alebo tvrdé na dotyk.

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Hodnotenie internej aj externej validity bolo vykonané na základe záznamov jednotlivých štúdií na stránke clinicaltrials.gov a na základe hodnotenia Externej hodnotiacej skupiny (z angl. External Assessment Group, EAG) pre NICE [7].

Účinnosť liekov Duodopa SC a Duodopa LCIG považujeme za podobnú na základe rozhodnutia anglickej agentúry NICE [7].

Účinnosť liekov Duodopa LCIG a Lecigon LECIG považujeme za podobnú na základe hodnotenia MZ SR pre účely kategorizácie lieku Lecigon (ID rozhodnutia 22371) [15] a na základe rozhodnutia SÚKL (z češ. Státní ústav pro kontrolu léčiv) k lieku LECIGIMON (spis. zn.: SUKLS234684/2021) [16].

To podporuje aj rozhodnutie anglického NHS (z angl. National Health Service), podľa ktorého sú intestinálny gél levodopa-kabdidopa a intestinálny gél levodopa-karbidopa-entakapón klinicky ekvivalentnými terapeutickými možnosťami [17].

Interná validita

Štúdia M15-736

EAG vyjadrila obavy, že primárny ukazovateľ v štúdiu, teda trvanie “On” periódy bolo hodnotené patientskymi PD denníkmi, pri ktorých je vyššie riziko zaujatého reportovania ako pri objektívnych ukazovateľoch. Pacienti v štúdiu museli zaznamenať zmenu z “On” na “Off” periódu alebo opačne počas prvej návštevy lekára, ktorá musela byť zaznamenaná aj hodnotiteľom, pre jednoznačné rozpoznanie situácie v priebehu štúdie. Pacienti mali nositeľné zariadenia na zaznamenanie triašky, bradykinézy, dyskinézy a dennej somnolencie. Pre potreby štúdie musela byť aspoň 75 % zhoda PD denníka pacienta a dyskinéz zaznamenaných zariadením vyhodnotených hodnotiteľom. Podľa vyjadrení klinických odborníkov pre NICE je používanie PD denníkov na zber dát o trvaní “Off” periód štandardom v klinických štúdiách pri PD. Napriek zaslepenému dizajnu štúdie, mohlo podľa EAG v dôsledku účinku lieku Duodopa SC, dôjsť k neúmyselnému zisteniu pacienta, v ktorom ramene štúdie sa nachádza. V ramene s Duodopou SC boli výrazne častejšie AEs, čo mohlo tiež prispieť k rozpoznaní liečebného ramena pacientom [18, str. 328].

Štúdie M15-741 s M15-737

Štúdie M15-741 s M15-737 boli nezaslepené jednoramenné štúdie bez kontrolného ramena. V štúdiu M15-741 došlo podľa EAG k nečakane veľkému predčasnému odchodu zo štúdie, vo výraznej miere krátko po začatí štúdie. Predčasné ukončenie bolo pripísané ťažkostiam s používaním aplikačného systému a AEs v mieste aplikácie. Následne došlo k aktualizácii protokolu a metodológie štúdie, zamerané na rekvalifikáciu pacientov so zameraním na správne používanie a aplikáciu infúznej súpravy [18, str. 329].

Štúdia M17-220

Štúdia M17-220 bola vykonaná na porovnanie farmakokinetiky liekov Duodopa SC a Duodopa LCIG v kombinácii s orálnym LD + CD. Aj napriek nezaslepenému dizajnu štúdie, je validita štúdie postačujúca pre hodnotenie farmakokinetiky.

Externá validita

Štúdia M15-736

Štúdia M15-736 porovnávala účinnosť lieku Duodopa SC a p.o. LD + CD, teda s pre nás nerelevantným komparátorom. Do štúdie sa nemohli zapojiť pacienti ktoré neboli liečení DBS, CD + LD s enterálnym podávaním alebo iným liekom s kontinuálnym infúznym podávaním, čo nie je špecifikované v požadovanom IO lieku Duodopa SC. Pacienti nemohli byť liečení liekom Duodopa SC pre začatím štúdie. Štúdie boli vykonané v Austrálii a Spojených štátoch amerických (USA), napriek tomu charakteristika patientskej populácie v štúdiu zodpovedá patientskej populácii, pre ktorú je navrhovaná liečba v žiadosti DR.

Štúdie M15-741 s M15-737

Kritériá zapojenia do štúdie M15-741 do veľkej miery korešpondovali s participačnými kritériami štúdie M15-736. Do štúdie M15-737 mohli byť zapojení len pacienti po ukončení štúdie M15-741. Patientsku populáciu v týchto štúdiách preto považujeme za relevantnú. Išlo o nekontrované štúdie pre hodnotenie dlhodobého účinku a bezpečnosti lieku Duodopa SC, preto nie sú relevantné pre komparatívne hodnotenie intervencie.

Štúdia M17-220

Štúdia M17-220 bola robená na zdravých dobrovoľníkoch, čo nezodpovedá patientskej populácii, pre ktorú DR navrhuje indikáciu lieku Duodopa SC. Štúdia M17-220 je jediným dôkazom DR o podobnej účinnosti liekov Duodopa

SC a Duodopa LCIG. Štúdiu však považujeme za dostatočnú pre porovnanie farmakokinetiky liekov Duodopa SC a Duodopa LCIG.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

DR predložil analýzu minimalizácie nákladov (z angl. Cost-minimization Analysis, CMA) voči liekom Duodopa LCIG a Lecigon LECIG. CMA je metóda ekonomického porovnávania intervencií výlučne na základe nákladov, ktoré sú s nimi spojené. V CMA nie sú porovnávané klinické prínosy, pretože je aplikovaný predpoklad, že intervencia má oproti komparátorom lepší alebo podobný medicínsky prínos. V odpovedi na výzvu DR dodal aktualizovanú CMA, v ktorej aktualizoval úhradu za lieky Duodopa LCIG a Lecigon LECIG podľa zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) 12/2024, ktorý považujeme za základný scenár DR.

DR nedodal dôkazy pre preukázanie prínosu lieku Duodopa SC voči apomorfinu, nákladovú efektívnosť sme nehodnotili. Navrhujeme úpravu IO pre zohľadnenie tejto skutočnosti. Návrh NIHO navrhovaného IO je v kapitole 3.7 a podrobná argumentácia zdôvodnenia zmeny IO je v kapitole 3.8.

Z dôvodu CMA sa k jednotlivým prvkom modelovania vyjadrujeme v skrátenej forme a iba v kontexte relevantných súvislostí s týmto typom analýzy.

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Akceptujeme hodnotenie nákladovej efektívnosti pomocou CMA.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme predpoklad o podobnej účinnosti liekov Duodopa SC a Duodopa LCIG. Na základe predpokladu o podobnej účinnosti liekov Lecigon LECIG a Duodopa LCIG, **akceptujeme** predpoklad podobnej účinnosti liekov Duodopa SC a Lecigon LECIG.

5.1.3 Populácia

N/A

5.1.4 Klinická účinnosť

N/A

Celkové prežívanie

N/A

Prežívanie bez progresie

N/A

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

N/A

5.1.5 Údaje o kvalite života

N/A

5.1.6 Klinická bezpečnosť

N/A

5.1.7 Náklady

Zotrvanie na liečbe (z angl. Time on Treatment, TOT)

Akceptujeme s neistotou predpoklad o rovnakom zotrvaní pacientov na liečbe liekmi Duodopa LCIG a Duodopa SC, nakoľko nie sú dostupné dáta o dĺžke zotrvania na liečbe liekom Duodopa SC.

Jednotkové náklady na lieky

Neakceptujeme jednotkové náklady na balenie lieku Duodopa LCIG a Lecigon LECIG. Náklady sme aktualizovali podľa ZKL 01/2025 [19]. V dôsledku zníženia dane z pridanej hodnoty (DPH) na lieky platného od 01/2025 sme upravili výšku maximálnej ceny vo verejnej lekární na 580,12 €/balenie lieku Duodopa SC 240 mg/ml + 12 mg/ml infúzny roztok.

Náklady na následnú liečbu

N/A

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

N/A

Ostatné náklady

Akceptujeme základný scenár DR bez zarátania nákladov na podanie. Považujeme ho vzhľadom na vyššie náklady na administráciu komparátorov za konzervatívny prístup.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný CMA dodaný v odpovedi na výzvu č. 1 na opravu, s nákladmi podľa ZKL 01/2025. Výsledky CMA sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 4: Výsledky CMA v základnom scenári predloženého DR

Názov	Úhrada za ŠDL	Rozdiel	Úhrada za balenie	Rozdiel
Duodopa SC parent. s.c. 240 mg/ml + 12 mg/ml (7 ks)	86,820 €	-0,001 €	607,74 €	0,01 €
Duodopa LCIG parent. gel 20/5 mg/ml (7 ks)	86,821 €		607,75 €	

ŠDL – štandardná dávka liečiva

Zdroj: NIHO spracovanie CMA dodanej DR

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Aktualizovali sme náklady za liek Duodopa LCIG na 580,13 €/balenie a za liek Lecigon LECIG na 622,26 €/balenie podľa ZKL 01/2025. V dôsledku zníženia dane z pridanej hodnoty (DPH) na lieky platného od 01/2025 sme upravili výšku maximálnej ceny vo verejnej lekárni na 580,12 €/balenie lieku Duodopa SC 240 mg/ml + 12 mg/ml infúzny roztok.

Liek Duodopa SC pri úhrade 580,12 € za balenie spĺňa podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. voči liekom Duodopa LCIG a Lecigon LECIG. Liek Duodopa je nákladovo efektívny aj pri konzervatívnom nastavení bez zohľadnenia nákladov na administráciu a chirurgické zákroky nevyhnutné pre administráciu komparátorov.

Tabuľka 5: Výsledky CMA podľa NIHO

Názov	Úhrada za ŠDL	Rozdiel	Úhrada za balenie	Rozdiel
Duodopa SC parent. s.c. 240 mg/ml + 12 mg/ml (7 ks)	82,874 €	-	580,12 €	-
Duodopa LCIG parent. gel 20/5 mg/ml (7 ks)	82,876 €	-0,001 €	580,13 €	-0,01 €
Lecigon LECIG parent. gel 20/5/20 mg/ml (7 ks)	88,894 €	-6,020	622,26 €	-42,14 €

Zdroj: NIHO spracovanie CMA dodanej DR

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 6: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za miernu. Neistota vyplýva hlavne z nedostatočných dát o zotrvaní na liečbe liekom Duodopa SC. Nie je jednoznačné, či zotrvanie na liečbe liekom Duodopa SC bude podobné zotrvaní na liečbe liekom Duodopa LCIG, vzhľadom na odlišnú administráciu. Neistota spojená s nejednoznačným zotrvaním na liečbe Duodopa SC je zmiernená skutočnosťou, že liek Duodopa SC je nákladovo-efektívny aj pri konzervatívnom nastavení s nezarátaním nákladov na administráciu liečiv. Náklady na administráciu sú vyššie pre komparátory, ich započítanie by viedlo k vyššiemu rozdielu v celkových nákladoch na liečbu Duodopa SC a komparátormi. Preto nepožadujeme žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme jednotkové náklady za lieky, ktoré sme aktualizovali podľa ZKL 01/2025. Upravili sme maximálnu cenu lieku Duodopa SC na 580,12 € za balenie z dôvodu poklesu DPH na lieky na 5 %.

Neakceptujeme zotrvanie pacientov na liečbe počas celého modelovaného obdobia v základnom scenári DR. Analýzy dopadu na rozpočet bez modelovania ukončenia liečby môže viesť k akumulácii pacientov v modeli a zvyšovať celkový dopad na rozpočet. DR sme vo Výzve na opravu č. 1 vyzvali na aplikáciu zotrvania pacientov na liečbe do analýzy dopadu na rozpočet. DR zotrvanie na liečbe do modelu v odpovedi neaplikoval. DR dodal publikáciu Nyholm et al., 2012 [20], podľa ktorej je priemer zotrvania na liečbe Duodopa LCIG 4,2 (SD ± 3,5 roky) rokov a medián 40,8 mesiacov. DR tiež uviedol neverejný údaj, podľa ktorého pacienti podľa dát DR zo slovenskej klinickej praxe majú medián zotrvania na liečbe Duodopa LCIG [REDACTED]. **Akceptujeme** s neistotou rovnaké zotrvanie na liečbe liekom Duodopa SC ako pri liečbe Duodopa LCIG, vzhľadom na tvrdenie DR o nedostupnosti takýchto údajov. V NIHO scenári dopadu na rozpočet sme s neistotou aplikovali priemerné zotrvanie na liečbe 4,2 roka (50,4 mesiacov), rovnaké pri oboch liekoch Duodopa SC a Duodopa LCIG. Použitie priemeru zotrvania na liečbe predstavuje **neistotu, nakoľko v porovnaní s postupným poklesom pacientov na liečbe, môže v období do jeho aplikovania (po 50,4 mesiacoch od zaradenia do ZKL) neadekvátne navýšiť náklady**. Aplikovanie priemerného zotrvania na liečbe nezmení zákonne vyžadovaný údaj predpokladu úhrad za 12, 24 a 36 mesiacov od zaradenia do ZKL a vzhľadom na marginálny rozdiel medzi najlacnejším komparátorom (Duodopa LCIG) a maximálnou úhradou zaraďovanej intervencie stále generuje úsporu. Aplikovanie rovnakého zotrvania na liečbe predstavuje **neistotu**, avšak vzhľadom na nedostatočné dáta o dĺžke liečby liekom Duodopa SC nie je možné zvoliť adekvátnejší postup.

Akceptujeme s neistotou, že výhradne nahrádzanou liečbou je v analýze dopadu na rozpočet liek Duodopa LCIG. Scenár nahrádzania najlacnejšieho komparátora považujeme za konzervatívny prístup DR. V prípade čiastočného nahradenia lieku Lecigon LECIG liekom Duodopa SC, môže dôjsť k vyššej úspore nákladov ako je výsledkom modelovania.

Akceptujeme s neistotou DR predpokladaný počet pacientov. DR nedodal dôkazy o dovedení pacientov vhodných na liečbu liekom Duodopa SC. DR však preložil vstup odborníka, podľa ktorého sú odhady počtu pacientov vhodných na liečbu intervenciu realistické, preto tieto predpoklady akceptujeme s neistotou.

Upravili sme dátum zaradenia lieku Duodopa SC do ZKL na 05/2025.

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Tabuľka 7: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO pri zaradení do ZKL k 05/2025

	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Počet pacientov začínajúcich liečbu Duodopa SC v danom období	■	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■	■
Náklady na liek Duodopa SC pri hodnotenej úhrade (580,12 €/balenie) – hrubý dopad	■	■	■	■	■	■
Náklady na liek Duodopa SC pri nákladovo efektívnej úhrade (580,12 €/balenie) – hrubý dopad	■	■	■	■	■	■
Náklady na liek Duodopa LCIG	■	■	■	■	■	■
Čistý dopad lieku Duodopa SC pri hodnotenej úhrade	■	■	■	■	■	■
Čistý dopad lieku Duodopa SC pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 8: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
Náklady na liek Duodopa SC pri hodnotenej úhrade (580,12 €/balenie) – hrubý dopad	■	■	■
Náklady na liek Duodopa SC pri nákladovo efektívnej úhrade (580,12 €/balenie) – hrubý dopad	■	■	■
Náklady na liek Duodopa LCIG	■	■	■
Spolu čistý dopad pri hodnotenej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Lieky obsahujúce levodopu a inhibitor dekarboxylázy sú dlhodobo používané na liečbu PD. Predpokladáme podobnú účinnosť lieku Duodopa SC a Duodopa LCIG a Lecigon LECIG bez potreby chirurgického zásahu pre zavádzanie lieku. Neidentifikovali sme etické prekážky pre získanie dôkazov o účinnosti a bezpečnosti.

Profesionálne hodnoty (F0007)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Duodopa SC na vzťah lekára a pacienta.

Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie lieku Duodopa SC pri nákladovo efektívnej úhrade môže čiastočne znížiť úhradu za liečbu PD hradenej zo zdrojov verejného zdravotného poistenia (VZP), ktoré by následne mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

Duodopa SC sa podáva ako kontinuálna s.c. infúzia, 24 hodín denne. Pacienti majú byť zaškolení o správnom používaní Duodopy SC a aplikačného systému pred začatím liečby Duodopou SC a podľa potreby aj neskôr [4].

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

O indikovaní lieku Duodopa SC by podľa navrhovaného IO mal rozhodovať neurológ na vybraný odborných neurologických klinikách.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

V priebehu hodnotenia sme neobdržali vstup patientskej organizácie.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Duodopa SC na rovnosť prístupu pacientov k zdravotnej starostlivosti.

Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

V priebehu hodnotenia sme neobdržali vstup patientskej organizácie.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Duodopa SC na komunikáciu lekára s pacientom.

Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Liek Duodopa SC je podľa SPC určený na liečbu dospelých pacientov. Duodopa SC sa nemôže podávať pacientom s glaukómom, závažným srdcovým zlyhaním, akútnou cievnou mozgovou príhodou, závažnou srdcovou arytmiou a so stavmi, pri ktorých sú lieky s adrenergnou aktivitou kontraindikované (napr. feochromocytóm, hypertyreóza a Cushingov syndróm).

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

Autori

Mgr. Kristína Janáková, PhD.

Mgr. Nina Královič, PhD.

Rola autorov: KJ je prvou autorkou hodnotenia a NK je druhou autorkou hodnotenia.

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Janáková K., Královič N.: Kombinácia liečiv foslevodopa a foskarbidopa (Duodopa SC) na liečbu pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL111; 2025; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

8. Zdroje

- [1] DR AbbVie s.r.o.; Farmako-ekonomický rozbor lieku Duodopa SC a Žiadosť o zaradenie lieku do ZKL a úradné určenie ceny; Plné znenie dodané cez neverejnú časť portálu kategorizácie MZ SR; Verejnú verziu dostupnú 1/2025 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/33965>
- [2] NICE; Draft guidance Committee papers Foslevodopa-foscarbidopa; Dostupné 1/2025 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta934/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-13247557741>
- [3] Deuschl, G., Antonini, A., Costa, J., Śmiłowska, K., Berg, D., Corvol, J.-C., Fabbrini, G., Ferreira, J., Foltynie, T., Mir, P., Schrag, A., Seppi, K., Taba, P., Ruzicka, E., Selikhova, M., Henschke, N., Villanueva, G. and Moro, E. (2022), European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Mov Disord*, 37: 1360-1374. <https://doi.org/10.1002/mds.29066>
- [4] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Duodopa SC; Dostupné 1/2025 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00812952.pdf>
- [5] MZ SR; Elektronická kalkulačka na výpočet cien liekov; Dostupné 01/2025 z <https://health.gov.sk/Clanok?Elektronicka-kalkulacka-na-vypocet-cien-liekov-2025>
- [6] Farmako-ekonomický rozbor lieku (FER) na účely kategorizácie liekov_01082024 a Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; Dostupné 1/2025 z <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>
- [7] NICE; Foslevodopa–foscarbidopa for treating advanced Parkinson's with motor symptoms, Technology appraisal guidance, Reference number:TA934; Dostupné 1/2025 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta934>
- [8] NCZI: Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca, rok 2023. Dostupné 1/25 z https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2023_ATC_MKCH5.xlsx
- [9] NCZI: Zdravotnícke pomôcky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa kódu zdravotníckej pomôcky, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca, rok 2023. Dostupné 1/25 z https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_ZP_2023_MKCH5.xlsx
- [10] ClinicalTrials.gov; Study Comparing Continuous Subcutaneous Infusion Of ABBV-951 With Oral Carbidopa/Levodopa Tablets For Treatment Of Motor Fluctuations In Adult Participants With Advanced Parkinson's Disease; Dostupné 1/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04380142>
- [11] ClinicalTrials.gov; Study To Assess Adverse Events and Change in Disease Activity Of 24-hour Continuous Subcutaneous Infusion Of ABBV-951 In Adult Participants With Advanced Parkinson's Disease; Dostupné 1/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04750226>
- [12] ClinicalTrials.gov; Extension Study To Evaluate Safety And Tolerability Of 24-Hour Daily Exposure Of Continuous Subcutaneous Infusion of ABBV-951 In Adult Participants With Parkinson's Disease; Dostupné 1/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04379050>
- [13] Rosebraugh, Matthew et al. "Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum." *Parkinsonism & related disorders* vol. 97 (2022): 68-72. doi:10.1016/j.parkreldis.2022.03.012
- [14] Soileau, Michael J et al. "Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial." *The Lancet. Neurology* vol. 21,12 (2022): 1099-1109. doi:10.1016/S1474-4422(22)00400-8
- [15] MZ SR; Stanovisko Odbornej pracovnej skupiny pre farmakoekonomiku - hodnotiaca správa; Dostupné 01/2025 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/22371>
- [16] SÚKL; ČNPM_ROZHODNUTI_LECIGIMON_SUKLS234684_2021; Dostupné 01/2025 z 01/https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=545455947

[17] NHS; Clinical Commissioning Policy: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel (LCIG) and LevodopaCarbidopa-Entacapone Intestinal Gel (LEICIG) for Parkinson's Disease (adults) [2339]. Publication date: 24 July 2024. Dostupné 01/2025 z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/07/lcig-and-lecig-for-parkinsons-disease-adults.pdf>

[18] NICE; Single Technology Appraisal: Foslevodopa-foscarbidopa for treating Parkinson's disease with motor symptoms [ID3876], Committee Papers; Dostupné 1/2025z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta934/evidence/final-draft-guidance-committee-papers-pdf-13247557742>

[19] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.1.2025 – 31.1.2025; Dostupné 1/2025 z <https://www.mzsr.sk/Clanok?lieky202501>

[20] Nyholm D. et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson_s disease. European Journal of Neurology 2012, 19: 1079–1085. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03679.

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia lieku Duodopa SC v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 11.12.2024	Odpoveď DR Dátum odpovede: 29.12.2024	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť porovnanie s apomorfinom a porovnanie s DBS, nakoľko ich NIHO považovalo za relevantné komparátory.	<p>DR porovnanie s apomorfinom a DBS nedodal. DR to zdôvodnil nasledovne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ DR sa odvoláva na Metodickú príručku MZ SR, konkr.: „<i>Za účelom jednoznačnosti a predvídateľnosti, v súlade s doterajšou NIHO praxou, považujeme za relevantný komparátor postup, ktorý má v klinickej praxi zastúpenie na úrovni aspoň 20%.</i>“ ○ DR deklaruje, že pacienti vhodní na liečbu liekom Duodopa SC, nie sú vhodní na liečbu týmito režimami. Tvrdenie podložil vyjadrením odborníkov. ○ DR sa odvoláva na predchádzajúce konania a hodnotenia MZ SR. 	<p>Odpoveď čistočne akceptujeme.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ S argumentáciou DR nesúhlasíme. DR neberie do úvahy ďalšiu vetu v Metodickej príručke MZ SR, konkr.: „<i>Pri podiele 10-20% sa prihliada na medzinárodné a národné odporúčania (čím silnejšiu má postup pozíciu v odporúčaníach, tým nižší podiel je potrebný. Pri jasnej pozícii postačuje 10%).</i>“ Nakoľko apomorfin aj DBS majú jednoznačnú pozíciu v medzinárodných odporúčaníach, pre považovanie za komparátora im postačuje podiel 10 %, čo spĺňajú. Podrobná diskusia ku komparátorom je v kapitole 3.8. ○ Argumentáciu DR neakceptujeme. Apomorfin stále považujeme za relevantný komparátor a preto navrhujeme úpravu IO pre zohľadnenie tohto predpokladu DR. NIHO navrhovaná úprava IO je uvedená v kapitole 3.7. ○ Nie je v kompetencii NIHO hodnotiť predchádzajúce konania a hodnotenia MZ SR.
Dodať predpoklady DR o zotrvaní pacientov na liečbe Duodopa SC a komparátorov na základe klinických dôkazov. Aplikovať predpoklady o zotrvaní pacientov na liečbe	DR zotrvanie pacientov na liečbe Duodopa SC nedodal. DR do analýzy dopadu na rozpočet neaplikoval predpoklady o zotrvaní pacientov na liečbe liekom Duodopa SC alebo Duodopa LCIG.	Odpoveď DR čistočne akceptujeme. Súhlasíme s DR, že zapracovanie priemerného zotrvania na liečbe alebo mediánu zotrvania na liečbe do modelovania analýzy dopadu na

<p>Duodopa SC a komparátorov do analýzy dopadu na rozpočet</p>	<p>DR dodal dáta z publikácie Nyholm et al., 2012 [20], v ktorej sú dáta o priemernom zotrvaní na liečbe a medián zotrvania na liečbe Duodopa LCIG. DR tiež dodal neverejný údaj, podľa ktorého je medián zotrvania na liečbe Duodopa LCIG ■■■ v slovenskej klinickej praxi.</p> <p>DR nezpracovanie zotrvania argumentuje tým, že pri zapracovaní mediánu zotrvania na liečbe neovplyvní analýzu dopadu an rozpočet v rozhodujúcom období (do tretieho roku od kategorizácie, vrátane).</p>	<p>rozpočet, vzhľadom na ich dĺžku, neovplyvní výsledky v rozhodujúcom období. Do analýzy dopadu na rozpočet sme aplikovali priemerné zotrvanie pacientov na liečbe Duodopa LCIG. Podrobná diskusia k hodnoteniu dopadu na rozpočet je v kapitole 6.1.</p>
--	--	--