

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml intesztinális gél** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött támogatását** kéri a következő meglévő indikációs ponton: **EÜ100 65.**

„Előrehaladott Parkinson-kór esetén, a Parkinson betegségcsoport diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendjében meghatározottak szerint.”

A készítmény hatóanyaga, a **levodopa/karbidopa-monohidrát/entakapon** (ATC: N04BA03), jelenleg ebben a gyógyszerformában (intesztinális gél) nem támogatott, de azonos ATC-kódú, más gyógyszerformájú (tabletta/kapszula), azonos hatóanyagú készítmények EÜ90 6/c. pont szerint támogatottak.

A Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml intesztinális gél alkalmazási előírásában szereplő terápias javallat a következő:

„Súlyos motoros fluktuációval és hyperkinesiával vagy dyskinesiával járó, előrehaladott Parkinson-kór olyan esetei, amikor az orális antiparkinson szerek rendelkezésre álló gyógyszer-kombinációi nem hoznak kielégítő eredményt.”

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Súlyos motoros fluktuációval és hiperkinéziával vagy diszkinéziával járó, előrehaladott Parkinson-kór olyan esetei, amikor az orális antiparkinson szerek rendelkezésre álló gyógyszerkombinációi nem hoznak kielégítő eredményt	levodopa/karbidopa-monohidrát/entakapon intesztinális gél (LECIG)	levodopa/karbidopa-monohidrát intesztinális gél (LCIG)	szisztémás levodopa expozíció (AUC _{0-14h})

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Súlyos motoros fluktuációval és hiperkinéziával vagy diszkinéziával járó, előrehaladott Parkinson-kór olyan eseteiben, amikor az orális antiparkinson szerek rendelkezésre álló gyógyszerkombinációi nem hoznak kielégítő eredményt, az alábbi terápiás lehetőségek jönnek szóba:

- mély agyi stimuláció (DBS)
- folyamatos levodopa-karbidopa intesztinális gél (LCIG)
- folyamatos szubkután apomorfin pumpa

A megfelelő kezelés egyénre szabottan, a beteg körülményeitől és betegségtől függően kerül kiválasztása. Teoretikusan felmerül még az ablatív sebészeti technikák lehetősége is (pallidotómia, thalamotómia, subthalamotómia), de ezeket – többek között irreverzibilitásuk miatt - napjainkban már nem alkalmazzák rutinszerűen.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban hazánkban jelenleg a mély agyi stimuláció (DBS), folyamatos levodopa-karbidopa intesztinális gél (LCIG) és a folyamatos szubkután apomorfin pumpa is támogatott. A DBS HBCs szerint finanszírozott, az LCIG és apomorfin terápiák EÜ100 65. támogatási pont alapján finanszírozottak. Az entakapon jelenleg per os tabletta formájában elérhető, EÜ90 6/c. pont alapján támogatott.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-minimalizációs elemzésében a Duodopa (levodopa/karbidopa-monohidrát intesztinális gél) kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelőnek tekinthető.

Ugyanakkor megjegyzendő, hogy bár az egyes eljárások betegköre nem teljesen fedi le egymást, és a Lecigon valószínűleg csak ritka esetekben nyúlna túl a Duodopa terápiás palettáján, bizonyos esetekben a Lecigon-terápia a mély agyi stimuláció és a szubkután apomorfin pumpa kezelés alternatíváját jelentheti, így felmerül az ezen eszközös terápiákkal történő összehasonlítás szükségessége is. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy erre vonatkozó, közvetlen összehasonlító klinikai vizsgálat jelenleg nem áll rendelkezésre (a Duodopa esetében sem).

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti.

A levodopa/karbidopa-monohidrát/entakapon intesztinális gél (LECIG) hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, nyílt elrendezésű, 2 napos, crossover study vizsgálta (Senek, 2016).

A vizsgálatba 11, előrehaladott Parkinson-kórban szenvedő beteget vontak be, akik a vizsgálat megkezdése előtt már levodopa/karbidopa-monohidrát intesztinális gél (LCIG) kezelésben részesültek, így már rendelkeznek a kezeléshez szükséges PEG-J szondával, illetve a hordozható pumpával, ami folyamatos infúzió által stabil levodopa vérszintet biztosít. Olyan betegek kerültek beválogatásra, akiknél a kezelés hatásos volt, az alkalmazott LCIG dózisa 30 napja stabil volt.

A betegek 1:1 arányban kerültek az LCIG/LECIG vagy LECIG/LCIG terápiás szekvencia karok valamelyikére, 14-14 óráig részesültek az egyes terápiákban, köztük a tubusokat vízzel mosták át. A LECIG dózisát egy korábbi studyra hivatkozva csökkentették (Nyholm, 2012): a betegek 80%-át (n=5) vagy 90%-át (n=6) kapták a szokásos reggeli dózisnak, 80%-át a fenntartó dózisnak és 80%-át az extra dózisoknak.

Az elsődleges végpont a szisztémás levodopa expozíció volt (AUC_{0-14h}) a folyamatos LCIG vagy LECIG terápiákat követően. Másodlagos végpontok:

- treatment response scale (TRS) alapján értékelt motoros funkció
- biztonságosság
- levodopa, 3-OMD, karbidopa és az entakapon farmakokinetikája

A szisztémás levodopa expozíció (AUC_{0-14h}) nem tért el szignifikánsan az egyes terápiák esetében (ratio: 1.10 [95% CI: 0.951-1.17]), de a dózissra korrigált levodopa expozíció ($AUC_{0-14h}/\text{dózis}$) szignifikánsan magasabb volt a LECIG terápia esetén az LCIG-hez képest. Mindezek alapján a LECIG terápia alkalmazásakor a levodopa dózisa csökkenthető anélkül, hogy az expozíció csökkenne. A TRS alapján értékelt motoros funkció nem különbözött a két terápiás csoportban. Nem várt, súlyos, vagy a terápia módosítását, illetve felfüggesztését maga után vonó mellékhatást nem észleltek, a betegek vitális paramétereiben sem volt változás.

4.2. Relatív hatásosság

Az elsődleges komparátornak választott LCIG terápiával szembeni eredmények az előző fejezetben ismertetett klinikai vizsgálatból származnak (Senek, 2017).

4.3. Irányelvek ajánlásai

A levodopa/karbidopa-monohidrát/entakapon intesztinális gél (LECIG) sem a hazai, sem a nemzetközi ajánlásokban nem szerepel közvetlenül. A guideline-ok kivétel nélkül a levodopa/karbidopa-monohidrát intesztinális gélről említik.

Előrehaladott, súlyos motoros fluktuációval járó Parkinson kórban, amennyiben a rendelkezésre álló gyógyszeres terápia nem hoz kívánt hatást, az UptoDate szakértői portál az alábbiakat ajánlja: mély agyi stimuláció (DBS), folyamatos levodopa-karbidopa intesztinális gél (LCIG), folyamatos szubkután apomorfín injekció.

Az International Parkinson and Movement Disorder Society „hatásosnak” és „klinikailag hasznosnak” (2018) véleményezte az LCIG terápiát.

Kanadai Parkinson-kór guideline (2019) az LCIG kezelést az „off” periódus és diszkinézia csökkentésére ajánlja (grade: C).

A Movement Disorders Society-European Section, European Academy of Neurology (EFNS/MDS-ES, 2012) súlyos motoros fluktuáció (Level C) és diszkinézia (Level C) esetén ajánlja a levodopa/karbidopa intrajejunális gél, bifázisos diszkinézia esetén is adható (Level C).

A Magyar Tudományos Parkinson társaság (2018) az LCIG terápiát az alábbi esetekben javasolja (általában monoterápiában, de bizonyos esetekben egyéb antiparkinson szerekekkel is együtt is alkalmazható):

- súlyos motoros fluktuáció zavaró diszkinéziákkal
- súlyos nem-motoros fluktuáció fájdalommal és diszfóriával az „off” órákban
- töredezett alvás az „off”-ban fellépő fájdalmak, éjjeli disztónia miatt
- amennyiben mély agyi stimuláció nem javallt vagy a beteg nem egyezik bele.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében az előrehaladott Parkinson-kórban szenvedő betegek kezelésében alkalmazandó levodopa hatóanyagú Lecigon intesztinális gél költség-hatékonyságát vizsgálta egy költség-minimalizációs elemzés keretében. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült. A választott elemzéstípus megfelelőnek tekinthető.

A Kérelmező a Duodopa intesztinális gél jelölte meg komparátorként. A készítmény jelenleg az EÜ100 65. indikációs ponton támogatott.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elérhető evidenciák alapján az egészségnyereséget tekintve nincs szignifikáns különbség a kérelmezett készítmény és a választott komparátorok között.

A Kérelmező által bemutatott költség-minimalizációs elemzésben a terápiás költségek bruttó fogyasztói áron kerültek bemutatásra a NEAK publikus gyógyszer törzse, a releváns klinikai vizsgálat és az alkalmazási előírások alapján javasolt dózizálás alapján.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az elérhető evidenciák alapján az egészségnyereséget tekintve nincs szignifikáns különbség a Lecigon intesztinális gél és a komparátor Duodopa intesztinális gél tekintetében.

A költségek összevetése alapján megállapítható, hogy a kérelmezett készítmény bruttó fogyasztói áron kalkulált terápiás költsége magasabb az EÜ100 65. indikációs ponton támogatott Duodopa intesztinális gél készítmény bruttó fogyasztói áron kalkulált terápiás költségénél. Az éves terápiás költség különbözete egy beteg esetén az átlagos dózissal kalkulálva XXX Ft, míg az alkalmazási előiratban meghatározott maximális dózizálás esetén XXX Ft.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a bevonható betegek számát 74 – 110 – 147 főre becsülte a befogadást követő 3 évben. A NEAK által szolgáltatott betegforgalmi adatok alapján 2017 - 2019 években 89 – 90 - 81 beteg részesült Duodopa kezelésben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Parkinson-kór kezelésében alkalmazandó levodopa-terápia alkalmazási előírás alapján javasolt dózisa egyéni beállítás alapján történik.

A kérelmezett Lecigon intesztinális gél termelői ára XXX Ft, bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A bruttó fogyasztói áron számolt finanszírozót terhelő költség a 100%-os kérelmezett támogatás esetén a 300 Ft-os dobozdíj figyelembevételével XXX Ft, így a

Kérelmező által felhasznált átlagos dozírozás esetén az éves finanszírozási költség XXX Ft, míg a maximális dozírozás esetén XXX Ft egy beteg esetén.

A komparátor Duodopa intesztinális gél termelői ára XXX Ft, bruttó fogyasztói ára pedig XXX Ft. A bruttó fogyasztói áron számolt finanszírozót terhelő költség a 100%-os kérelmezett támogatás esetén a 300 Ft-os dobozdíj figyelembevételével XXX Ft, így a Kérelmező által felhasznált átlagos dozírozás esetén az éves finanszírozási költség XXX Ft, míg a maximális dozírozás esetén XXX Ft egy beteg esetén.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a Lecigon intesztinális gél befogadását követő hároméves időszakra vonatkozóan határozta meg a várható költségvetési hatás nagyságát. A Kérelmező az elemzés során a Duodopa intesztinális gél leváltását feltételezte.

A kérelmezett készítmény éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft között alakul a befogadást követő 3 évben.

A jelenlegi piaci helyzethez viszonyítva a kérelmezett terápia éves nettó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft többletköltséget eredményez a befogadást követő 3 évben.

A veszteségmennyiség figyelembevétele nélkül a kérelmezett terápia éves nettó költségvetési hatása évente XXX – XXX – XXX millió Ft többletköltséget eredményezhet a befogadást követő 3 évben.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Lecigon készítmény hatásosságát és biztonságosságát bemutató klinikai vizsgálat rövid időtartamára és alacsony esetszámára való tekintettel az eredmények fenntartással kezelendők, megerősítésükhöz hosszú távú, nagy esetszámú vizsgálatra van szükség, mely jelenleg nem áll rendelkezésre.

A rövid időtartamú, kis esetszámú vizsgálat során továbbá nem derült fény az entakapon járulékos mellékhatásaira, melyek a per os entakapon készítmény mellékhatás profilja alapján várhatók (hányinger, orthostasis, hypotonia, hasmenés, hallucináció, diszkinézia), így a biztonságossági profil felderítésére szintén további, hosszú távú, nagy esetszámú vizsgálatokra lenne szükség.

A klinikai vizsgálat során a Lecigon terápia kivitelezéséhez a Duodopa terápiához használt készüléket alkalmazták, ami a hatóanyagok összehasonlítása szempontjából ideálisabb, így viszont nem derül fény az eltérő eszközzel vagy annak sebészi beültetésével összefüggő, esetlegesen felmerülő további mellékhatásokra.

A catechol-O-methyltransferase esetén megfigyelhető egyéni aktivitásbeli különbségek miatt, COMT gátlók alkalmazásakor nagyobb lehet az individuális eltérés a levodopa átlagos terápiás dózisától, ami az optimális terápiás dózis beállítását nehezítheti.

Megjegyzendő továbbá, hogy a levodopa/karbidopa-monohidrát/entakapon intesztinális gél (LECIG) sem a hazai, sem a nemzetközi ajánlásokban nem szerepel közvetlenül. A guideline-ok kivétel nélkül a levodopa/karbidopa-monohidrát intesztinális gélt (LCIG) említik. A nemzetközi irodák ajánlásai szintén kivétel nélkül csak az LCIG terápiát érintik, a LECIG kezelésről közvetlenül nem esik szó.

Bár az egyes eljárások betegköre nem teljesen fedi le egymást, és a Lecigon valószínűleg csak ritka esetekben nyúlna túl a Duodopa terápiás palettáján, bizonyos esetekben a Lecigon-terápia a mély agyi stimuláció és a szubkután apomorfin pumpa kezelés alternatíváját jelentheti, így felmerül az ezen eszközös terápiákkal történő összehasonlítás szükségessége is.

Egy 2 napos, 10 fős esetszámú, részben vak, crossover study szerint az alkalmazott LCIG terápia mellé adagolt per os COMT-gátló kezeléssel szintén elérhető a levodopa dózisának csökkentése.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Parkinson-kórban szenvedő betegek kezelésében alkalmazandó levodopa-terápia alkalmazási előírás alapján javasolt dózisa egyéni beállítás alapján történik, így a készítmények terápiás költsége, továbbá a nettó költségvetési hatás is nagy terjedelemben változhat.

Az EÜ100 65. indikációs ponton támogatott komparátorok forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai és a NEAK között 2020.12.31-ig támogatásvolumen-szerződés volt érvényben, melynek eredményeképp a finanszírozó által ténylegesen térített ár eltérhet az elemzésben is szereplő publikus listaártól. A komparátor terápiák publikus listaárának árkedvezménye módosíthatja az elemzés eredményét.

8. Nemzetközi kitekintés

A nemzetközi irodák ajánlásai kivétel nélkül az LCIG terápiát érintik, a LECIG kezelésről közvetlenül nem esik szó. Az LCIG terápiát az *SMC* és *CADTH* súlyos motoros fluktuációval és hiperkinéziával vagy diszkinéziával járó, előrehaladott Parkinson-kór olyan eseteiben ajánlja, amikor az orális antiparkinson szerek rendelkezésre álló gyógyszerkombinációi nem hoznak kielégítő eredményt. Az *SMC* további megkövetése, hogy azoknál a betegeknél alkalmazható a terápia, akik nem alkalmasak DBS-re. A *CADTH* továbbá hangsúlyozza, hogy azon betegeknél alkalmazható a kezelés, akik esetében annak előnyei meghaladhatják a beadáshoz szükséges perkután endoszkópos PEG-J cső

behelyezésével és hosszú távú használatával kapcsolatos kockázatok. A *CADTH* további feltétele az árcsökkentés, illetve hogy a betegek oktatási programon vegyenek részt, és a kezelésben jártas neurológus felügyelete alatt álljanak.

A *HAS*, *IQWiG* és *ICER* irodák honlapján a releváns indikációban értékelés nem volt azonosítható. A *NICE* a klinikai engedély (NHS England) fényében az irányelv felülvizsgálatát javasolja.

9. Konklúzió

A kérelemben részletesen bemutatásra kerültek a Lecigon intesztinális gél alkalmazásával várható terápiás előnyök, melyek egy része a komparátor Duodopa készítmény esetében is megfigyelhető, ezen felül egyéb, addicionális előnyök is említésre kerültek, úm. az akár 24 órás alkalmazhatóság, monoterápia lehetősége (pl. dopaminagonisták elhagyhatósága), új, kényelmesebb pumpa alkalmazása, illetve a hozzáadott entakapon szabadgyök-fogó hatása.

A készítmény további előnye, hogy a kezeléshez szükséges eszközös feltételek az egyes centrumokban a Duodopa készítmény kapcsán már rendelkezésre állnak.

Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a LECIG terápia sem a hazai, sem a nemzetközi ajánlásokban nem szerepel közvetlenül (csak az LCIG kezelés). A hatásosságát és biztonságosságát csak egy, rövid időtartamú és alacsony esetszámú, nyílt elrendezésű crossover study vizsgálja, így részletesen a mellékhatásokra, illetve az entakapon hozzáadásából adódó egyéb, esetleges, járulékos mellékhatásokra sem derült fény. Az egyes hatóanyagok hatásossága és biztonságossága ugyanakkor per os készítmények esetében már részletesen ismertetésre került. Az eltérő eszköz szintén nem várt komplikációk lehetőségét veti fel, melyet nem vizsgáltak.

A készítmény befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése, melyre – a Kérelmező javaslata alapján – a Duodopa regiszterhez hasonló módon kerülhetne sor.

A benyújtott elemzés alapján a kérelmezett technológia költsége magasabb, mint a Duodopa intesztinális gél terápiás költsége, így a komparátorral szemben nem tekinthető költséghatékony terápiának.