



**Stanowisko nr 15/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.**  
**w sprawie finansowania rotygotyny (Neupro®)**  
**w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona**

**Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych rotygotyny (Neupro®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Przedstawione dowody naukowe wskazują, że jakkolwiek rotygotyna ma przewagę nad placebo w zakresie kontroli objawów choroby Parkinsona, jednak jest mniej skuteczna od innego agonisty dopaminy – ropirinolu, leku obecnie refundowanego ze środków publicznych w Polsce. Nie przedstawiono dowodów, iż odmienna od innych leków stosowanych w tym schorzeniu droga podania – system transdermalny, przekłada się na dodatkowy efekt terapeutyczny lub jest bezpieczniejsza dla pacjenta. Przedstawione analizy ekonomiczne są niewiarygodne i nie pozwalają na wnioskowanie co do kosztów terapii rotygotyną. Wyraźnie wyższy koszt jednostkowy leku oraz niższa od porównywanego preparatu efektywność kliniczna sugerują jednak, że terapia rotygotyną jest droższa i nie daje przy tym dodatkowych korzyści klinicznych.

**Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PLE-460-7014-1/CK/08) z dnia 31 lipca 2008r., na podstawie wniosku o uruchomienie programu terapeutycznego złożonego w Narodowym Funduszu Zdrowia.

**Problem zdrowotny**

Choroba Parkinsona jest neurodegeneracyjnym schorzeniem o nieznannej etiologii, której istotą jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie. Schorzenie częściej dotyka mężczyzn niż kobiety (w stosunku 3 : 2). Pierwsze objawy idiopatycznej choroby Parkinsona pojawiają się zwykle po 50. roku życia, wcześniejsze zachorowania relatywnie częściej mają podłoże dziedziczne. Największą zapadalność obserwuje się u osób w połowie 7 dekady życia, wtedy częstość zachorowań jest 10-krotnie większa niż w populacji ogólnej.

Choroba ma przebieg powoli postępujący i zwykle rozpoczyna się niesymetrycznym drżeniem spoczynkowym kończyn górnych. Obraz kliniczny rozwiniętej choroby Parkinsona obejmuje drżenie spoczynkowe o częstotliwości 4-7 Hz kończyny górnej lub głowy zmniejszające się podczas ruchu a ustępujące we śnie, sztywność mięśni nadającą przygarbioną sylwetkę oraz spowolnienie ruchowe. Dotyczy ono mięśni mimicznych twarzy (twarz maskowata), mięśni żuchwy oraz mięśni tułowia i kończyn. Nastęstwem bradykinezy jest dysfagia (trudności w połykaniu), dyzartria (niewyraźna mowa, trudności w artykulacji) oraz spowolnienie chodu. U chorego zmienia się również charakter pisma, które staje się niewyraźne i drobne (mikrografia). Chory idzie drobnymi krokami, powłóczy nogami i przyspiesza krok, coraz bardziej się pochylając. Mogą wystąpić zaburzenia ruchomością łątek

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



ocznych, zbieżności i spojrzenia ku górze. Do obrazu klinicznego choroby Parkinsona są zaburzenia funkcji autonomicznego układu nerwowego oraz objawy psychiatryczne, głównie zespoły otępienie i depresja. [1]

Zespół Parkinsona obejmuje objawy charakterystyczne dla choroby Parkinsona, ale o różnej etiologii: neurodegeneracyjnej, genetycznej, jatrogennej (np. przy stosowaniu neuroleptyków), pourazowej.

### **Obecna standardowa terapia**

Leczenie choroby Parkinsona jest leczeniem objawowym, nie ma jak dotąd możliwości leczenia przyczynowego. Stymulację układu dopaminergicznego można uzyskać poprzez zwiększenie produkcji endogennej dopaminy, przez zablokowanie jej metabolizmu lub przez bezpośrednią stymulację receptora dopaminergicznego, stąd podstawą terapii choroby Parkinsona jest odpowiednio dobrana farmakoterapia oparta na czterech grupach leków: lewodopie, agonistach dopaminy, inhibitorach MAO-B, inhibitorach COMT.

Najważniejszym lekiem jest lewodopa (L-DOPA), bezpośredni prekursor podlegający konwersji do dopaminy w tkankach ustroju. Dla uniknięcia objawów obwodowego metabolizmu L-DOPY (skoki ciśnienia, nudności, wymioty), podaje się ją w kombinacji z benzaserydem lub karbidopą. Uzyskana w wyniku podawania lewodopy poprawa może utrzymywać się przez wiele lat. Po kilku latach u większości chorych dochodzi do pojawienia się objawów niepożądanych pod postacią zmiennej efektywności leku oraz dyskinez.

Agoniści receptorów dopaminergicznych – ropirinol, piribedil, bezpośrednio pobudzają receptory dopaminergiczne, ale wykazują słabsze działanie przeciwparkinsonowskie niż lewodopa. Ponadto, stają się dość szybko nieskuteczne w monoterapii.

Inhibitory monoaminooksydazy B (selegilina, rasagilina) hamują enzym rozkładający dopaminę, zwiększając tym samym stężenie zewnątrzkomórkowe dopaminy w prążkowie.

Osobną grupę leków stanowią inhibitory katecholo-O-metylotranferazy (COMT) – entacapon, tolkapon, czyli działające obwodowo leki blokujące enzym metabolizujący L-DOPA, pośrednio zwiększające w ten sposób stężenie lewodopy w ośrodkowym układzie nerwowym.

Poza inhibitorami COMT stosowanymi w kombinacji z L-DOPA oraz benzaserydem lub karbidopą, wszystkie grupy leków można stosować w monoterapii lub leczeniu skojarzonym. Ważnym elementem leczenia jest rehabilitacja i fizjoterapia. [1]

### **Proponowana terapia**

Rotygotyna jest agonistą receptorów dopaminergicznych D3/D2/D1 przeznaczonym do leczenia choroby Parkinsona. Uważa się, że jej korzystny wpływ wynika z aktywacji receptorów D3, D2 i D1 skorupy jądra ogoniastego w mózgu.

Rotygotyna łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby Parkinsona.

Wskazania do stosowania leku to objawy przedmiotowe i podmiotowe we wczesnym okresie choroby Parkinsona w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą również w późnych okresach choroby, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się zmienne i pojawiają się wahania efektu terapeutycznego (efekt końca dawki lub fluktuacje typu on-off).

Postać farmaceutyczną leku stanowi system transdermalny. Dawkowanie wynosi od 2-8mg/dobę w początkowym stadium zaawansowania choroby Parkinsona, aż do maksymalnej dawki dla pacjentów z zaawansowaną postacią choroby wynoszącej 16 mg/24 godziny. Uwalnianie rotygotyny z systemu transdermalnego następuje w sposób ciągły. Dzięki podaniu przezskórnemu nie obserwuje się wpływu posiłku i chorób układu pokarmowego na metabolizm preparatu. [2]

### **Skuteczność proponowanej terapii**

Przedstawiono badania opisujące efektywność kliniczną rotygotyny we wczesnym i późnym okresie choroby Parkinsona.

We wczesnym okresie choroby rotygotyna daje lepszą od placebo kontrolę objawów choroby Parkinsona mierzoną za pomocą II i III komponentu kwestionariusza UPDRS, narzędzia oceny klinicznej

opracowanego dla tego schorzenia. Po 24 tygodniach grupa leczona rotygotyną w dawce maksymalnej 6 mg/dobę miała średnio o 5,29 punktu (95% CI 5,49; 5,09), a grupa leczona 8 mg/dobę średnio o 5 punktów (95% CI 7,25; 2,75) niższy wynik w skali UDPRS w stosunku do placebo. Ponadto po 24 tygodniach szansa osiągnięcia redukcji o 20% liczby punktów w tych badaniach była czterokrotnie wyższa w grupie rotygotyny OR 4,01 (95% CI 2,16; 7,68); NNT 4. [3]

Jednocześnie wykazano istotnie niższą efektywność kliniczną rotygotyny w porównaniu do ropirinolu, innego antagonisty receptorów dopaminergicznych. Zarówno w przypadku bezwzględnej redukcji punktacji w skali UPDRS – średnia redukcja o 3,8 punktu (95% CI 1,90; 5,70) jak i szansy osiągnięcia 20% redukcji punktacji w tej skali – OR 0,51 (95% CI 0,34; 0,77), rotygotyna podawana przez 33 tygodnie okazała się istotnie mniej efektywna w porównaniu do ropirinolu stosowanego przez 24 tygodnie. [3]

Dla późnej postaci choroby, Nie przedstawiono porównania rotygotyny z aktywnym komparatorem przy stosowaniu w późnym okresie choroby. W porównaniu do placebo rotygotyna była istotnie bardziej efektywna w zakresie częstości oraz długości trwania fazy „off”, długości trwania fazy „on” bez dyskinez, redukcji liczby punktów w kwestionariuszu UDPRS oraz jakości życia mierzonej kwestionariuszem PDQ-39 specyficznym dla choroby Parkinsona. [3]

### **Bezpieczeństwo terapii**

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego do najczęstszych działań niepożądanych należą niespecyficzne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego – bóle i zawroty głowy, senność, a także objawy dyspeptyczne oraz zmiany skórne w miejscu podania – podrażnienie, pieczenie, odczyny zapalne. [2] Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, że odczyny skórne są prawie 4-5 krotnie częstsze niż w grupie placebo albo ropirinolu. [3]

### **Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika**

Przedstawiona analiza ekonomiczna jest ograniczona jedynie do zaawansowanej postaci choroby i porównuje terapie rotygotyną i ropirinolem. Ze względu na szereg założeń, między innymi co do efektywności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia ropirinolem, analiza jest mało wiarygodna. [3]

Wyższy koszt-terapii rotygotyną, przewaga efektywności klinicznej ropirinolu w populacji pacjentów we wczesnej fazie choroby oraz brak danych dotyczących takiego porównania wśród pacjentów z zaawansowaną chorobą wskazują, że terapia rotygotyną nie jest efektywna kosztowo.

Przy rocznym koszcie terapii rotygotyną rzędu 12 tysięcy złotych, finansowanie ze środków publicznych kosztowałoby płatnika dodatkowo ponad 3,3 miliona złotych w perspektywie 4 lat. [3]

Scottish Medicines Consortium nie rekomendowało w 2006 roku stosowania Neupro® we wczesnej postaci choroby Parkinsona, a w 2007 roku rekomendowało stosowanie tego leku w postaci zaawansowanej. [4,5] Angielski NICE wypowiedział się pozytywnie na temat agonistów receptorów dopaminergicznych jako grupy leków stosowanych u wybranych pacjentów we wczesnej lub późnej postaci choroby, bez wskazywania konkretnych preparatów. [6]

### **Piśmiennictwo:**

1. „Choroba Parkinsona” pod red. Friedman A., α - medica Press, 1999.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupro®.
3. Analizy przedstawione przez wnioskodawcę.
4. Scottish Medicines Consortium Rotigotine 2mg/24 hours, 4mg/24 hours, 6mg/24 hours, 8mg/24 hours transdermal patch, (Neupro®), 7 July 2006.
5. Scottish Medicines Consortium Rotigotine 2mg/24 hours, 4mg/24 hours, 6mg/24 hours, 8mg/24 hours transdermal patch, (Neupro®), 6 July 2007.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence, Clinical guideline 35,. Parkinson`s Disease, Diagnosis and management in primary and secondary care, June 2006.