

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	8
1.1. Cel.....	8
1.2. Rotygotyna	8
2. Problem zdrowotny	10
2.1. Definicja	10
2.2. Epidemiologia.....	10
2.3. Etiopatogeneza	11
2.4. Obraz kliniczny.....	11
2.5. Powikłania choroby Parkinsona	12
2.6. Ocena nasilenia objawów choroby Parkinsona	13
2.7. Rozpoznanie	13
2.8. Rokowanie	14
3. Leczenie choroby Parkinsona	15
3.1. Opcje terapeutyczne stosowane w chorobie Parkinsona	15
3.2. Compliance	17
3.3. Problemy z przelękaniem	20
3.4. Preferencje pacjentów	21
4. Wytyczne postępowania w leczeniu choroby Parkinsona	22
4.1. Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).....	22
4.2. Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	24
4.3. Wytyczne European Federation of Neurological Societies (EFNS) oraz Movement Disorder Society – European Section (MDS-ES)	25
4.4. Podsumowanie zebranych wytycznych	27
5. Polska praktyka kliniczna	28
5.1. Praktyka kliniczna	28
5.2. Rynek leków przeciwparkinsonowych	29
6. Charakterystyka interwencji i potencjalnych komparatorów	33
6.1. Rotygotyna	33
6.2. Ropinirol	34
6.3. Piribedyl	36

6.4.	Lewodopa.....	38
7.	Wstępna analiza kliniczna	40
7.1.	Cel przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej	40
7.2.	Kryteria włączenia badań do wstępnej oceny klinicznej	40
7.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych	41
7.4.	Wyniki wstępnej analizy klinicznej rotygoty.....	43
7.5.	Wyniki wstępnej analizy klinicznej potencjalnych komparatorów	48
7.6.	Skuteczność i bezpieczeństwo rotygoty w długim okresie	55
7.7.	Rejestry	57
7.8.	Badania w toku.....	57
8.	Rekomendacje dotyczące finansowania leków.....	61
9.	Koszty leczenia choroby Parkinsona	65
9.1.	Status refundacyjny i ceny leków.....	65
9.2.	Liczebność populacji i subpopulacji	70
9.3.	Koszty terapii.....	72
9.4.	Koszty choroby.....	75
10.	Analiza potencjalnych form finansowania preparatu Neupro w polskim systemie ochrony zdrowia	77
11.	Definiowanie problemu decyzyjnego	83
11.1.	Populacja docelowa	83
11.2.	Interwencja.....	83
11.3.	Komparatory.....	83
11.4.	Punkty końcowe	85
12.	Zakres analiz oceny technologii medycznych	87
12.1.	Analiza kliniczna.....	87
12.2.	Analiza ekonomiczna	87
12.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	88
13.	Bibliografia	89
14.	Spis tabel i wykresów	94
15.	Aneks	96
15.1.	Skala UPDRS.....	96

INDEKS SKRÓTÓW

ADL	Aktywności życia codziennego (<i>Activities of Daily Living</i>)
AE	Działanie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>Agency for Health Technology Assessment in Poland</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CGI	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia pacjenta (<i>Clinical Global Impression</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
COMT	Katecholo-O-metylotransferaza (<i>Catechol-O-methyltransferase</i>)
DA	Agoniści dopaminy (<i>Dopamine Agonists</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EFNS	Europejska Federacja Towarzystw Naukowych (<i>European Federation of Neurological Societies</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny (<i>Central Statistical Office of Poland</i>)
HAS	Francuska agencja HTA <i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
I COMT	Inhibitory katecholo-O-metylotransferazy (<i>Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor</i>)
I MAO-B	Inhibitor monoaminooksydazy B (<i>Monoamine Oxidase B Inhibitor</i>)
LD	Lewodopa (<i>Levodopa</i>)

MAO-B	Monoaminooksydaza B (<i>Monoamine Oxidase B</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MDS-ES	Towarzystwo Schorzeń Ruchowych-Sekcja Europejska (<i>Movement Disorder Society- European Section</i>)
MPR	Współczynnik posiadania leku (<i>Medical Possesion Ratio</i>)
NADCS	Kwestionariusz oceniający nocną akinezę, dystonię i skurcze (<i>Nocturnal Akinesia, Dystonia and Cramps Score</i>)
NICE	Agencja HTA w Anglii i Walii (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NMDA	N-metylo-D-asparaginian (<i>N-Methyl D-Aspartate</i>)
NMS	Skala oceny pozaruchowych objawów choroby (<i>Non-Motor Symptom scale</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD	Choroba Parkinsona (<i>Parkinson's Disease</i>)
PDQ-8 PDQ-39	Kwestionariusz oceny stanu pacjentów z chorobą Parkinsona (<i>Parkinson's Disease Questionnaire</i>)
PDSS-2	Skala oceny snu w chorobie Parkinsona (<i>Parkinson's Disease Sleep Scale</i>)
PLC	Placebo (<i>Placebo</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
ROP	Ropinirol (<i>Ropinirole</i>)
ROT	Rotygotyna (<i>Rotigotine</i>)
RSS	Schemat podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)

- SIGN** Szkocka organizacja zajmująca się publikowaniem wytycznych praktyki klinicznej
(*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)
- SMC** Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
(*Scottish Medicines Consortium*)
- UPDRS** Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona
(*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*)
- WLR** Wykaz Leków Refundowanych
(*Reimbursement list*)
- WMD** Średnia ważona różnica
(*Weighted Mean Difference*)

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest przygotowanie i przedstawienie dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa rotygotyny w systemie transdermalnym (Neupro®) na tle alternatywnych sposobów postępowania w chorobie Parkinsona. Ponadto, celem niniejszej analizy jest określenie zakresu analiz oceny technologii medycznych, które mogą stanowić część wniosku o finansowanie rotygotyny ze środków publicznych.

Analiza problemu decyzyjnego obejmuje następujące elementy:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie dostępnych opcji terapeutycznych oraz ważnych aspektów związanych z terapią choroby Parkinsona,
- analizę wytycznych postępowania terapeutycznego,
- omówienie polskiej praktyki klinicznej oraz przedstawienie polskiego rynku leków przeciwparkinsonowych,
- przedstawienie charakterystyk wybranych leków stosowanych w chorobie Parkinsona, stanowiących potencjalne komparatory dla rotygotyny w warunkach polskich,
- wstępna analiza kliniczna rotygotyny oraz alternatywnych opcji terapeutycznych,
- przedstawienie rekomendacji wybranych instytucji HTA,
- analizę kosztów leczenia choroby Parkinsona w Polsce,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać rotygotynę w analizach oceny technologii medycznych,
- proponowany cel i zakres oraz metodyka analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie rotygotyny ze środków publicznych.

1.2. Rotygotyna

Rotygotyna (Neupro®) jest lekiem przeciwparkinsonowym z grupy nieergolinowych agonistów receptorów dopaminowych. Wskazana jest w monoterapii objawów wczesnej choroby Parkinsona lub w terapii skojarzonej z lewodopą przez okres choroby, poprzez późne jej stadia, gdy efekt lewodopy słabnie i pojawiają się powikłania związane z farmakoterapią (fluktuacje *on-off*, efekt końca dawki).

Rotygotyna dostępna jest w postaci systemów transdermalnych uwalniających 2mg/24h, 4mg/24h, 6mg/24h lub 8 mg/24h. Zdefiniowana dawka dobową (DDD) rotygotyny wynosi 6 mg.

W Polsce pierwsze pozwolenie na dopuszczenie rotygotyny do obrotu wydano 15.02.2006 roku. W związku z rekomendacją Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania rotygotyny w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, rotygotyna nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Choroba Parkinsona jest przewlekłym oraz postępującym zaburzeniem hipokinetycznym układu pozapiramidowego ośrodkowego układu nerwowego, wywołanym degeneracją komórek dopaminergicznych istoty czarnej śródmózgowia odpowiedzialnych za produkcję dopaminy. Charakterystycznymi objawami choroby są między innymi: spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe oraz zaburzenia chodu i postawy. Objawom tym często towarzyszą również zaburzenia wegetatywne. [1]

Wyróżnia się dwa stadia rozwoju choroby Parkinsona: wczesne oraz późne (zaawansowane). Przejście z pierwszego do drugiego stadium nie jest warunkowane wyłącznie czasem trwania choroby, lecz w szczególności faktem występowania charakterystycznych powikłań ruchowych. We wczesnej fazie choroby znajdują się pacjenci, u których postawiono diagnozę choroby Parkinsona i podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia [2, 3]. Relatywnie dobry stan zachowania komórek dopaminergicznych pozwala wówczas na uzyskanie bardzo dobrej odpowiedzi klinicznej, niezależnie od tego, czy w ramach pierwszej linii terapii wybrano lewodopę („złoty standard” leczenia choroby Parkinsona) czy lek z grupy agonistów dopaminy [4]. Z czasem stan neuronów dopaminowych ulega jednak pogorszeniu, a stosowanie coraz większych dawek lewodopy skutkuje wystąpieniem specyficznych powikłań ruchowych, takich jak dyskinezy i fluktuacje ruchowe [5]. Ponadto, w związku z rozszerzaniem się neurodegeneracji poza układ nigrostriatalny, w późnym etapie choroby Parkinsona dochodzi także do występowania szeregu innych zaburzeń (m.in. lęku, apatii, depresji, otępienia, omamów, zaburzeń snu) [6].

2.2. Epidemiologia

Choroba Parkinsona jest drugim po chorobie Alzheimera najczęściej występującym schorzeniem neurodegeneracyjnym [7]. Według raportu Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku” rozpowszechnienie choroby Parkinsona w populacji ogólnej wynosi w Polsce około 0,3% [8]; w krajach europejskich wskaźniki chorobowości utrzymują się na zbliżonym poziomie [7]. Roczna zapadalność na chorobę Parkinsona wynosi ok. 5-24 przypadków na 100 000 osób [1].

Choroba objawia się głównie u osób w wieku powyżej 50 lat (rozpowszechnienie w tej grupie chorych wynosi ok. 1%), a ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Współczynniki chorobowości zależne od wieku i płci wskazują na wyższe ryzyko zachorowania w grupie mężczyzn w porównaniu z grupą kobiet (Tabela 1). Ze względu jednak na różnice w strukturze wiekowej kobiet i mężczyzn, blisko 60%

wszystkich chorych stanowią kobiety. Szacuje się, że liczba chorych w Polsce wynosi ok. 100 tys. osób.

Tabela 1.
Rozpowszechnienie choroby Parkinsona w Polsce wg stanu na rok 2004 [8]

Wiek	Rozpowszechnienie		
	Mężczyźni	Kobiety	Razem
50-59	0,1%	0,2%	0,2%
60-69	0,7%	0,5%	0,6%
70+	2,0%	1,7%	1,8%
Ogółem w całej populacji	0,2%	0,3%	0,3%

2.3. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza choroby Parkinsona nie została do tej pory w pełni wyjaśniona. Przypuszcza się, że choroba ma podłoże wieloczynnikowe i zależy zarówno od przyczyn środowiskowych, jak i skłonności genetycznych. Wyniki badań neuropatologicznych zmarłych pacjentów wykazują degenerację neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej śródmózgowia oraz zwyrodnienia obejmujące pozostałe struktury mózgu, począwszy od rdzenia przedłużonego aż do kory mózgowej [1].

Pomimo odkrycia małej grupy genów bezpośrednio związanych z rozwojem choroby Parkinsona, w większości przypadków nie jest ona efektem dziedziczenia. Szacuje się, że tylko 5% zdiagnozowanych przypadków ma podłoże genetyczne – reszta z nich określana jest jako idiopatyczne [9].

Do czynników środowiskowych uważanych za czynniki ryzyka w chorobie Parkinsona należą [10]:

- ekspozycja na toksyny,
- ekspozycja na pestycydy, herbicydy,
- długotrwała ekspozycja na niektóre metale (żelazo, miedź, mangan, ołów),
- infekcje wczesnego okresu życia.

2.4. Obraz kliniczny

Choroba Parkinsona postępuje w czasie, poczynając od występowania umiarkowanych problemów z poruszaniem się i aktywnością życia codziennego we wczesnym stadium, aż do osiągnięcia ciężkiej niesprawności w stadium zaawansowanym. Do typowych objawów choroby Parkinsona zaliczają się [1, 9]:

- zaburzenia ruchowe (bradykinezja, hipokineza, akineza),
- sztywność i wzmożone napięcie mięśni,
- drżenie spoczynkowe (o częstotliwości około 5 Hz),
- pro- i retropulsja (upadanie do przodu lub do tyłu),
- mikrografia (pisanie drobnymi literami),
- zaburzenia mowy, węchu lub połykania,
- zaburzenia psychiczne (depresja, zespoły otępienne).

Na początku choroby dominują objawy ruchowe charakterystyczne dla zespołów parkinsonowskich: drżenie spoczynkowe, sztywność, bradykinezja, problemy z zachowaniem równowagi. Symptomy te łatwo wówczas poddają się leczeniu farmakologicznemu [4]. W późnym okresie choroby, w wyniku długotrwałego stosowania lewodopy, występują dodatkowo fluktuacje ruchowe (zmiany nasilenia objawów) i dyskinezy.

2.5. Powikłania choroby Parkinsona

Powikłania choroby Parkinsona mają swoje źródło zarówno w postępie samej choroby, jak i w rodzaju podjętej farmakoterapii. Uważa się, że główną przyczyną rozwoju powikłań ruchowych jest pulsacyjne stymulowanie neuronów dopaminowych prądkowia przez przyjmowane leki [4]. Taki mechanizm pobudzania komórek charakterystyczny jest między innymi dla mającej krótki okres półtrwania lewodopy, będącej od wielu lat złotym standardem leczenia choroby Parkinsona.

We wczesnej fazie choroby relatywnie dobry stan zachowania neuronów dopaminergicznych przeważnie pozwala na uzyskanie bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie. Z czasem sprawność pacjenta ulega jednak pogorszeniu w związku z wystąpieniem komplikacji ruchowych: fluktuacji ruchowych oraz dyskinez [4]. Fluktuacje ruchowe przejawiają się w formie nieregularnych zmian sprawności ruchowej pacjenta. Obejmują one opóźnienie działania leku (*delayed on*), skrócenie czasu jego działania (*wearing off*), brak efektu leczniczego (*dose failure*) oraz tak zwany zespół przełączenia (*on/off phenomenon*), podczas którego występują naprzemienne okresy działania i braku działania leku [6]. Dyskinezy są to niezamierzone i nieskoordynowane ruchy o zróżnicowanym natężeniu, mające charakter dystoniczny lub płasawiczny. Najczęściej obserwowanymi są dyskinezy szczytu dawki (*peak-dose dyskinesia*), ujawniające się w fazie *on* w momencie uzyskania przez lewodopę maksymalnego stężenia w osoczu, dyskinezy dwufazowe, gdy narasta stężenie lewodopy w osoczu i pacjent przechodzi z fazy *off* do fazy *on* lub dyskinezy stanu *off* (końca dawki) – najczęściej nocna lub ranna dystonia stopy. Dyskinezy mogą przejawiać się również w postaci nagłego zatrzymania chodu (*freezing*). [6]

Pozostałymi powikłaniami związanymi z chorobą Parkinsona są [1]:

- zapalenie płuc (wywołane osłabieniem odruchu kaszlowego i większą wrażliwością na infekcje),
- zakażenie układu moczowego (wywołane zaburzeniami funkcjonowania pęcherza moczowego i zaleganiem moczu),

- upadki oraz ich reperkusje.

2.6. Ocena nasilenia objawów choroby Parkinsona

Najczęściej stosowanymi skalami oceniającymi stopień zaawansowania choroby Parkinsona są:

- skala Hoehn&Yahr,
- skala Schwab&England,
- UPDRS (Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*).

Skala Hoehn&Yahr służy do oceny poziomu niepełnosprawności pacjenta w skali numerycznej od I do V. Niekiedy stosuje się zmodyfikowaną wersję skali uwzględniającą wartości pośrednie. Wówczas stadia 1-2,5 odpowiadają wczesnej fazie choroby, 2-4 fazie umiarkowanego zaawansowania, zaś stadium 5 oznacza późne stadium choroby. [9]

Skala Schwab&England została skonstruowana w celu oceny zdolności pacjenta do samodzielnego prowadzenia typowych aktywności życia codziennego. Wynik oceny mieści się w zakresie od 0-100%, gdzie 100% oznacza całkowitą niezależność pacjenta, zaś 0% niesprawność funkcji wegetatywnych [11].

Skala UPDRS jest stosowana do oceny nasilenia objawów choroby w zakresie czterech komponentów: stan intelektualny i zaburzenia nastroju (komponent I), aktywności życia codziennego (komponent II), funkcje motoryczne (komponent III), powikłania leczenia (komponent IV). Czasem skale Hoehn&Yahr i Schwab&England traktowane są jako V i VI komponent klasyfikacji UPDRS. Kwestionariusz oceny stanu zdrowia pacjenta wg skali UPDRS (w tym skale Hoehn&Yahr oraz Schwab&England) przedstawiono w Aneksie (rozdział 15.1).

2.7. Rozpoznanie

Obecnie nie istnieją ogólnodostępne testy laboratoryjne ani badania obrazowe umożliwiające postawienie jednoznacznej diagnozy choroby Parkinsona. Rozpoznanie choroby często sprawia trudności na wczesnym etapie jej rozwoju, ponieważ objawy są wówczas porównywalne do symptomów innych zaburzeń hipokinetycznych.

Według kryteriów opracowanych przez *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*, postępowanie diagnostyczne powinno składać się z trzech etapów: (1) rozpoznania zespołu parkinsonowskiego, (2) wykluczenia stanów i objawów przemawiających przeciwko istnieniu choroby Parkinsona oraz (3) zidentyfikowaniu co najmniej trzech z wymienionych poniżej objawów przemawiających za istnieniem choroby:

- jednostronny początek objawów choroby,
- występowanie drżenia spoczynkowego,

- progresja dolegliwości,
- utrzymująca się asymetria objawów,
- bardzo dobra (70-100%) odpowiedź kliniczna na lewodopę,
- poważna płasawica indukowana stosowaniem lewodopy,
- odpowiedź na lewodopę utrzymująca się dłużej niż 5 lat,
- czas trwania objawów dłuższy niż 10 lat.

Należy zaznaczyć, że niezależnie od przyjętych kryteriów rozpoznania choroby zawsze istnieje umiarkowane ryzyko postawienia błędnej diagnozy. Świadczy o tym fakt, że w blisko 20-25% przypadków kliniczne rozpoznanie choroby Parkinsona jest negatywnie weryfikowane pośmiertnym badaniem neuropatologicznym [5, 9].

2.8. Rokowanie

Choroba Parkinsona jest chorobą przewlekłą, a jej postępujący charakter wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu takich powikłań jak zapalenie płuc, zakażenia układu moczowego lub następstwa upadków. Problemy te dotyczą w szczególności pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, gdy terapia farmakologiczna przestaje przynosić pożądane rezultaty, a chorzy zaczynają być coraz bardziej zależni od pomocy swoich opiekunów.

Mnogość czynników mających wpływ na rozwój schorzenia oraz brak uniwersalnej metody postępowania terapeutycznego utrudniają przewidzenie przebiegu choroby. Szacuje się, że po 15 latach u około 80-90% pacjentów nieleczonych dochodzi do trwałego inwalidztwa lub zgonu. Odpowiednio dobrana terapia pozwala jednak na wydłużenie okresu sprawności pacjenta o około 7-10 lat. Istotnymi elementami mającymi bezpośredni wpływ na rokowanie jest wiek pacjenta w momencie diagnozy oraz występowanie chorób towarzyszących. [1]

3. LECZENIE CHOROBY PARKINSONA

3.1. Opcje terapeutyczne stosowane w chorobie Parkinsona

3.1.1. Lewodopa

Lewodopa (LD) jest złotym standardem leczenia choroby Parkinsona od ponad 30 lat [9]. Jest prekursorem dopaminy, powodującym zwiększenie stężenia tego neuroprzekaźnika w mózgu. Wykazuje bardzo dobrą kontrolę objawów parkinsonowskich, jednak ze względu na krótki okres półtrwania (ok. 1,5 godziny [4]) oraz pulsacyjne stymulowanie neuronów dopaminergicznych, jej długotrwałe stosowanie w wysokich dawkach prowadzi do wystąpienia powikłań takich jak dyskinezy oraz fluktuacje ruchowe [4]. Podawana jest zazwyczaj w połączeniu z inhibitorami dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (karbidopą lub benserazydem) w celu zwiększenia dostępności dopaminy dla mózgu i redukcji obwodowych działań niepożądanych [1].

3.1.2. Agoniści receptorów dopaminowych

Agoniści receptorów dopaminowych (DA) bezpośrednio pobudzają postsynaptyczne receptory dopaminowe w prążkowiu, naśladując tym samym działanie naturalnie występującej dopaminy [9]. Charakteryzują się istotnie dłuższym okresem półtrwania (od 6 do nawet 65 godzin w zależności od substancji [4]) w stosunku do lewodopy, stwarzając tym samym lepsze warunki do uzyskania efektu ciągłej stymulacji dopaminergicznej. Wyniki badań wykazują, że stosowanie agonistów dopaminy w monoterapii wczesnego stadium choroby Parkinsona wiąże się z późniejszym niż w przypadku lewodopy wystąpieniem powikłań takich jak dyskinezy i fluktuacje *on/off*. Leki z tej grupy dzielą się na pochodne ergolinowe i nieergolinowe [9].

Przykładowymi agonistami receptorów dopaminowych są m.in. ropinirol (ROP), rotygotyna (ROT) pramipeksol, piribedyl (pochodne nieergolinowe), oraz bromokryptyna, kabergolina i pergolid (pochodne ergolinowe).

3.1.3. Inhibitory MAO-B

Do grupy inhibitorów MAO-B (I MAO-B) należą selegilina i rasagilina. Mechanizm działania tej grupy leków opiera się na spowolnieniu procesu metabolizowania dopaminy poprzez blokowanie enzymu zwanego monoaminooksydazą typu B (MAO-B). W rezultacie obserwuje się wzrost stężenia dopaminy w prążkowiu [9]. Stosowane w monoterapii wczesnej choroby Parkinsona inhibitory MAO-B mogą prowadzić do odsunięcia w czasie konieczności wprowadzenia leczenia dopaminergicznego [1].

W zaawansowanym stadium choroby inhibitory MAO-B są dodawane do lewodopy w celu redukcji komplikacji ruchowych wywołanych jej stosowaniem [1].

3.1.4. Inhibitory COMT

Lewodopa podawana z inhibitorem dekarboksylazy (karbidopą/benserazydem) metabolizowana jest do 3-O-metyldopy przez enzym zwany katecholo-O-metylo-transferazą (COMT). Metabolit 3-O-metyldopy jest konkurencyjny dla lewodopy i może upośledzać jej transport przez barierę krew-mózg, co skutkuje pogorszeniem efektu terapeutycznego. W celu ograniczenia tego zjawiska, a tym samym osiągnięcia bardziej stabilnego stężenia lewodopy w osoczu, pacjentom można dodatkowo podać inhibitor COMT (I COMT): entakapon lub tolkapon. Obydwa z nich powodują zwiększenie okresu półtrwania lewodopy o 30-50% [9] oraz zwiększenie jej stężenia całkowitego w osoczu [4]. Rezultatem jest skuteczniejsza kontrola fluktuacji ruchowych, odbywająca się jednak kosztem częściej występujących dyskinez, zwłaszcza na początku terapii [4].

3.1.5. Leki antycholinergiczne

Do grupy leków antycholinergicznych należą m.in. triheksyfenidyl, biperiden, metiksen. Mechanizm działania tej grupy leków polega na blokowaniu receptora muskarynowego zlokalizowanego w prążkowi. W rezultacie przywrócona zostaje równowaga pomiędzy uszkodzonym w wyniku postępu choroby układem dopaminergicznym a układem cholinergicznym. Przeważnie stosowanie leków antycholinergicznych wiąże się z gorszymi efektami terapeutycznymi niż w przypadku lewodopy, jednak wykazano wyższą skuteczność tej grupy leków w kontroli objawów drżenia spoczynkowego. Istotnymi efektami ubocznymi leczenia antycholinergicznego są splątanie, zaburzenia pamięci i zespół otępienny, w związku z czym nie jest zalecane stosowanie tej grupy leków wśród pacjentów powyżej 65. roku życia [5].

3.1.6. Bloker receptora NMDA (amantadyna)

W wyniku degeneracji neuronów dopaminergicznych obserwowanej u pacjentów z chorobą Parkinsona, dochodzi do nadmiernej aktywności układu glutaminergicznego. Zastosowanie blokera receptora NMDA może prowadzić do odzyskania równowagi pomiędzy tymi dwoma układami. Co więcej, stosowanie amantadyny w terapii skojarzonej z lewodopą wiąże się ze zwiększeniem uwalniania endogennej dopaminy oraz ze zmniejszeniem ciężkości dyskinez wywołanych stosowaniem lewodopy [5]. Działania niepożądane związane ze stosowaniem amantadyny obejmują zmiany skórne oraz zaburzenia psychotyczne [1].

3.1.7. Leczenie operacyjne

Do leczenia inwazyjnego choroby Parkinsona zaliczają się [5]:

- zabiegi stereotaktyczne (palidotomia, talamotomia),
- głęboka stymulacja mózgu,
- przeszczepy domózgowe.

Celem operacji stereotaktycznych jest zniszczenie struktur nadmiernie odhamowanych w wyniku degeneracji istoty czarnej śródmózgowia przez postępowanie choroby: gałki bladej (palidotomia) wśród pacjentów z przewagą objawów bradykinezji i sztywności, lub wzgórza (talamotomia) w odniesieniu do chorych z dominującym drżeniem [5].

Alternatywnym rozwiązaniem jest głęboka stymulacja mózgu prądem o wysokiej częstotliwości, polegająca na wszczepieniu elektrod do gałki bladej, wzgórza lub jądra niskowzgórzowego w celu ciągłego blokowania ich aktywności impulsami elektrycznymi. Stymulacja elektryczna jąder podkorowych wywołuje podobne efekty jak zabiegi stereotaktyczne, nie powodując przy tym nieodwracalnych zmian [1].

Eksperymentalną opcją w leczeniu choroby Parkinsona są przeszczepy domózgowe płodowej tkanki śródmózgowia do skorupy i jądra ogoniastego. Odnotowano wyraźną poprawę kliniczną w rezultacie stosowania tej terapii – niektórzy chorzy mogli całkowicie odstawić leki przeciwparkinsonowe [5].

3.2. Compliance

Stopień, w jakim pacjenci stosują się do zaleceń lekarzy w kwestii dawkowania leków, tj. częstości ich stosowania, ilości przyjmowanych leków oraz czasu, kiedy leki są przyjmowane (tzw. *compliance*), jest istotnym aspektem leczenia każdej choroby, w tym choroby Parkinsona.

Istnieje wiele czynników, które mogą mieć wpływ na stosowanie się pacjentów do zaleceń w zakresie stosowania leków. Są wśród nich zarówno czynniki leżące po stronie lekarza, jak np. wyjaśnienie pacjentowi istotności przyjmowania leków w odpowiednich dawkach i w odpowiednim czasie, czynniki leżące po stronie pacjenta jak np. przekonanie pacjenta o braku celowości stosowania leku (gdy w jego odczuciu działania niepożądane związane z jego stosowaniem przewyższają korzyści ze stosowania leku), stan zdrowia pacjenta (kłopoty z pamięcią, depresja), dostęp do leków (brak środków finansowych na ich zakup), jak również czynniki związane z samymi lekami, tj. ilość przyjmowanych leków, częstość i sposób ich podawania.

Kwestia *compliance* jest szczególnie istotna w przypadku chorób przewlekłych, w tym choroby Parkinsona, kiedy pacjenci nierzadko powinni przyjmować od kilku do nawet kilkunastu dawek leków dziennie. W badaniu Fargel 2007 [12] wykazano, że pacjenci we wczesnym stadium choroby Parkinsona przyjmują średnio 3,2 tabletki dziennie, a w stadium zaawansowanym średnio

8,4 tabletek. W innych badaniach (Grosset 2009 [13]) liczba przyjmowanych tabletek wyniosła nawet 10,5.

Pomijanie dawek skutkuje wahaniami poziomu substancji w organizmie, co z kolei przyczynia się do występowania fluktuacji ruchowych i dyskinez. We wczesnym stadium choroby Parkinsona, kiedy to czas trwania odpowiedzi na leki dopaminergiczne jest długi, okazjonalne pominięcie dawki lub przyjęcie dawki dodatkowej leku może mieć niewielki wpływ na kontrolę funkcji motorycznych. Niemniej jednak niestosowanie się do zalecanego dawkowania i niewłaściwa stymulacja dopaminergiczna mogą wpłynąć na rozwój i nasilenie powikłań ruchowych w późniejszym etapie choroby. W miarę progresji choroby, czas trwania odpowiedzi na lewodopę ulega skróceniu, a kontrola funkcji motorycznych staje się ściśle związana ze stosowaniem leków dopaminergicznych. Na tym etapie choroby częste pomijanie dawek lub stosowanie nadmiernej ich ilości może mieć bardziej bezpośredni wpływ na kontrolę funkcji motorycznych i ogólne funkcjonowanie pacjenta. W takiej sytuacji ocena stosowania się do zaleceń w kontekście decyzji dotyczącej dalszej terapii staje się bardzo istotna. Niewłaściwe wnioskowanie o przyczynach nieskutecznej kontroli objawów (progresja choroby, brak odpowiedzi na leczenie zamiast niestosowania się do zaleceń) może prowadzić do podejmowania błędnych decyzji terapeutycznych. [14]

Nieoptymalny *compliance* rozumiany jako przyjmowanie mniej niż 80% zalecanych dawek leku dotyczy od 15% do blisko 70% pacjentów stosujących leki w formie doustnej [15–19]. Najmniejszy *compliance* (47-67% pacjentów nie stosujących się do zaleceń) odnotowano w badaniach wykorzystujących metodę współczynnika posiadania leku (MPR, *medical possession ratio*) [16, 18, 19]. Badania te przeprowadzone były w retrospektywny sposób na podstawie baz danych prywatnych ubezpieczycieli, Medicare, czy też danych IMS, w okresie od roku do pięciu lat. Nieoptymalny *compliance* u 15-20% pacjentów stwierdzono w prospektywnych badaniach z wykorzystaniem specjalnego elektronicznego pudełka na leki, które rejestrowało informacje nt. częstości otwierania [15, 17]. Badania te prowadzone były na znacznie mniejszych grupach pacjentów (kilkadziesiąt osób) i przez krótszy okres (do 3 miesięcy). Każda z wymienionych metod pomiaru ma swoje wady i zalety: w metodzie MPR zakłada się, że pacjenci zużywają tyle leków ile zakupują, z kolei ze względu na retrospektywny charakter badań zminimalizowany jest błąd pomiaru wynikający ze świadomości pacjentów o udziale w badaniu. Metoda z wykorzystaniem elektronicznego pudełka zakłada natomiast, że otwarcie pudełka równoważne jest z przyjęciem leku; przy wykorzystaniu tej metody możliwe jest wyznaczenie dokładnego czasu przyjmowania kolejnych dawek leków. Wydaje się, że te dwie metody spośród wielu innych w najlepszy sposób pozwalają ocenić stopień stosowania się pacjentów do zaleceń terapeutycznych [20].

W prospektywnym badaniu Schnitzler 2010 [21] oceniano *compliance* pacjentów (n=1 099) leczonych rotygotyną; okres obserwacji wynosił 4 miesiące. Większość pacjentów uczestniczących w badaniu znajdowała się we wczesnym stadium choroby (jedynie ok. 10% stosowało lewodopę w momencie rozpoczęcia badania). *Compliance* mierzono za pomocą zmodyfikowanej skali Moriskiego, w której lekarz ocenia w czterostopniowej skali stosowanie się pacjenta do zaleceń. Wyniki badania wskazują

na bardzo dobry *compliance* pacjentów stosujących rotygoty: 77% nie zapomniało ani razu o naklejeniu plastra, 20% pacjentów zdarzało się zapomnieć 1-2 razy w miesiącu. Należy jednak zaznaczyć, że kwestionariusze oceny wypełniane były na podstawie informacji uzyskanych od pacjentów, a taka metoda zbierania danych o *compliance* często może skutkować zawyżonymi wynikami (pacjenci nie przyznają się do niestosowania się do zaleceń) [20].

Czynnikami skorelowanymi z niskim *compliance* są: liczba tabletek jaką pacjent powinien przyjmować (im więcej, tym gorszy *compliance*), depresja, jakość życia (im niższa, tym gorszy *compliance*), a także wiek pacjentów (gorszy *compliance* u młodszych osób) [14]. Wyniki przeglądu systematycznego Claxton 2001 [22], w którym uwzględniono 76 badań dotyczących różnych jednostek chorobowych, wskazują, że stosowanie się do zaleceń pacjentów przyjmujących leki jeden raz dziennie było istotnie lepsze niż w grupie stosującej leki trzy lub cztery razy dziennie. Nie wykazano istotnej różnicy między jednokrotnym a dwukrotnym i dwukrotnym a trzykrotnym przyjmowaniem leków na dzień (Tabela 2).

Tabela 2.
Wskaźniki *compliance* w zależności od liczby przyjmowanych dawek w ciągu doby (Claxton 2001)

Liczba dawek na dobę	Liczba badań	Średni <i>compliance</i> (SD) [%]
1 (QD)	29	79 (14)
2 (BID)	32	69 (15)
3 (TID)	13	65 (16)
4 (QID)	11	51 (20)
Ogółem	85	71 (17)

QD vs BID: NS; QD vs TID: p=0,008; QD vs QID: p<0,001;
BID vs TID, NS; BID vs QID: p=0,001.

Powyższe wyniki mają szczególne znaczenie w przypadku wczesnej choroby Parkinsona, gdy pacjenci leczeni są często tylko jednym preparatem. Zmniejszenie częstości dawkowania może znacząco poprawić stosowanie się do zaleceń w zakresie przyjmowania leków, szczególnie, że problem nieoptymalnego *compliance* dotyczy w większym stopniu młodszych pacjentów [14].

Badania nad *compliance* wśród pacjentów z chorobą Parkinsona wykazały, że osoby nie stosujące się do zaleceń istotnie częściej korzystają z porad lekarskich lub też są hospitalizowane. Mimo mniejszych wydatków na leki z powodu omijania dawek, całkowite koszty leczenia w rocznym horyzoncie czasowym były o ok. 40% większe w porównaniu z osobami stosującymi się do zaleceń ([19], Tabela 3).

Najczęstszą przyczyną braku *compliance* raportowaną przez starszych pacjentów jest zapomnienie o konieczności przyjęcia leku [17], ale także np. problemy z przełykaniem [12]. W ankiecie przeprowadzonej wśród pacjentów z chorobą Parkinsona 59% osób przyznało, że przyczyną niestosowania się do zaleceń były problemy z przełykaniem (dysfagia) [12].

Tabela 3.
Wybrane wyniki badania Davis 2010 dotyczącego *compliance* pacjentów z PD

Kategoria	Pacjenci niestosujący się do zaleceń dawkowania (MPR<0,8)	Pacjenci stosujący się do zaleceń dawkowania (MPR>=0,8)
Zużycie zasobów		
Liczba hospitalizacji	2,3	1,8
Liczba wizyt w gabinetach lekarskich	16,9	15,9
Wizyty na ostrym dyżurze	1,9	1,8
Liczba dni w zakładach pielęgnacyjno-opiekuńczych	9,0	9,2
Koszty leczenia		
Koszty leków	2 684 USD	3 854 USD
Koszty świadczeń zdrowotnych	15 827 USD	9 229 USD
Koszty całkowite	18 511 USD	13 083 USD

Różnice pomiędzy grupami są istotne statystycznie dla każdej z wymienionych kategorii.

3.3. Problemy z przełykaniem

Problemy z przełykaniem (dysfagia) są schorzeniem często występującym wśród osób z chorobą Parkinsona. Stopień nasilenia oraz objawy są skorelowane z czasem trwania oraz stopniem zaawansowania choroby. Szacunkowo dysfagia występuje u 20-80% osób z chorobą Parkinsona [12, 23–32]. Tak duże rozbieżności spowodowane są stosowaniem metod pomiaru o różnej czułości wykrywania zaburzeń (rozmowa z pacjentem, kwestionariusze, wideofluoroscopia, elektromiografia). Wydaje się, że najbardziej wiarygodnymi danymi (w szczególności kontekście *compliance*) są subiektywne oceny pacjentów.

Odsetki pacjentów zgłaszających problemy z przełykaniem tabletek wahają się od 15 do 55%. W badaniu Walker 2010 [23], w którym problem zgłosiło 15% pacjentów, średni czas od diagnozy wynosił ok. 5 lat. Badanie to zostało przeprowadzone wśród pacjentów z chorobą Parkinsona zidentyfikowanych w uprzednio przeprowadzonym badaniu epidemiologicznym [33]. Wydaje się zatem, że uzyskane wyniki dobrze obrazują skalę problemów z połykaniem w populacji ogólnej pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniu Volonte 2002 [24] problemy z przełykaniem zgłaszało 35% pacjentów, a przeciętny czas trwania choroby wynosił ok. 6,5 roku. Badanie Monte 2005 [25] wykazało, że subiektywne problemy z przełykaniem występowały u 55% pacjentów z chorobą trwającą średnio 7,8 roku, przy czym badanie to zostało przeprowadzone na próbie 27 osób, spośród których u 15 stwierdzono dyskinezy. We wspomnianym uprzednio badaniu ankietowym [12] 10% pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona oraz 15% pacjentów w zaawansowanym stopniu choroby zgłaszało nieefektywność leczenia dysfagii.

3.4. Preferencje pacjentów

Preferencje pacjentów w zakresie farmakoterapii oceniano w ankiecie przeprowadzonej wśród 500 osób z wczesną i zaawansowaną chorobą Parkinsona. Najczęściej pojawiającą się odpowiedzią pacjentów na otwarte pytanie o pożądane zmiany w terapii było zmniejszenie liczby dawek leków (51% spontanicznych odpowiedzi) i kolejno: zwiększenie efektywności terapii (13%), lepszy wpływ na funkcje motoryczne (8%), mniej działań niepożądanych (7%). W zakresie sposobu podania leków (plastry, tabletki, kapsułki, syrop, aerozol do nosa) najbardziej preferowaną formą okazały się plastry: 61% pacjentów wymieniło je na 1. miejscu, drugą w kolejności postacią były tabletki (27% wskazań na pierwszym miejscu), a trzecią kapsułki (9%). [12]

4. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W LECZENIU CHOROBY PARKINSONA

4.1. Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

Wytyczne NICE [2] opracowano z uwzględnieniem podziału na wczesne oraz późne stadium choroby Parkinsona. Zaawansowana choroba Parkinsona równoznaczna jest z wystąpieniem u pacjenta komplikacji ruchowych (m.in. dyskinez, fluktuacji *on/off*) wywołanych długotrwałym stosowaniem lewodopy.

W wytycznych zwrócono szczególną uwagę na fakt, że nie jest możliwe wskazanie uniwersalnego leku pierwszego rzutu nadającego się do terapii objawów zarówno wczesnej, jak i późnej choroby Parkinsona. Wybór leku powinien być poprzedzony analizą charakterystyk klinicznych, stylu życia a także preferencji pacjenta, po poinformowaniu go o krótko- i długoterminowych korzyściach i bezpieczeństwie dostępnych opcji terapeutycznych. Wytyczne NICE nie wskazują konkretnych preparatów rekomendowanych do użycia w leczeniu choroby, ograniczając się jedynie do wybranych grup leków. Skuteczność każdej z nich oceniono pod kątem kontroli objawów choroby oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w trakcie terapii.

Wczesna choroba Parkinsona

Opcje terapeutyczne zalecane przez NICE w pierwszej linii leczenia we wczesnej chorobie Parkinsona przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4.
Grupy leków zalecane przez NICE w leczeniu wczesnej choroby Parkinsona [2]

Grupa leków	Kontrola objawów	Ryzyko powikłań motorycznych	Ryzyko innych działań niepożądanych
Lewodopa	Bardzo dobra	↑	↑
Agoniści dopaminy	Umiarkowana	↓	↑
Inhibitory MAO-B	Ograniczona	↓	↑

Strzałki reprezentują wzrost lub spadek ryzyka.

Według wytycznych NICE dawka lewodopy powinna być utrzymana na najniższym możliwym poziomie gwarantującym sprawne funkcjonowanie pacjenta. Celem tego postępowania jest spowolnienie rozwoju powikłań motorycznych.

W przypadku agonistów dopaminy, preferowane są leki nieergolinowe ze względu na związane z nimi niższe koszty monitorowania terapii (większe bezpieczeństwo). Dawka leku powinna być systematycznie zwiększana, aż do momentu osiągnięcia dawki skutecznej klinicznie. W sytuacji, gdy działania niepożądane uniemożliwiają uzyskanie pożądanej dawki, należy zastosować innego agonistę dopaminy lub lek z innej grupy.

Pozostałe grupy leków uwzględnione w wytycznych (beta-blokery, leki antycholinergiczne, amantadyna) nie są zalecane do stosowania w terapii pierwszego rzutu ze względu na brak miarodajnych dowodów na ich skuteczność. Dopuszcza się jednak ich zastosowanie w ramach terapii drugiego rzutu:

- beta-blokery u wybranych pacjentów z objawami drżenia posturalnego,
- leki antycholinergiczne u relatywnie młodych pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona i poważnymi objawami drżenia,
- amantadyna, bez sprecyzowanego wskazania.

Zaawansowana choroba Parkinsona

Opcje terapeutyczne zalecane przez NICE jako terapie uzupełniające leczenie lewodopą w późnej chorobie Parkinsona przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5.
Grupy leków zalecane przez NICE w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona [2]

Grupa leków	Kontrola objawów	Ryzyko powikłań motorycznych	Ryzyko innych działań niepożądanych
Agoniści dopaminy	Umiarkowana	↓	↑
Inhibitory COMT	Umiarkowana	↓	↑
Inhibitory MAO-B	Umiarkowana	↓	↑

Strzałki reprezentują wzrost lub spadek ryzyka.

Agoniści dopaminy mogą zostać skojarzeni z lewodopą w celu redukcji fluktuacji ruchowych, przy czym preferowani są agoniści nieergolinowi (niższe koszty monitorowania terapii, mniejsze ryzyko działań niepożądanych). Dostosowywanie dawki leku odbywa się na analogicznych zasadach jak w przypadku wczesnej choroby Parkinsona.

Inhibitory COMT mogą zostać zastosowane jako uzupełnienie terapii lewodopą (w celu redukcji fluktuacji ruchowych). Z uwagi na potencjalne problemy z *compliance*, pacjenci stosujący entakapon powinni mieć możliwość przejścia na terapię skojarzoną lewodopy, karbidopy oraz entakaponu. Tolkapon powinien zostać rozważony jedynie w przypadku braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych w wyniku stosowania entakaponu.

Amantadynę można zastosować w skojarzeniu z lewodopą celem redukcji dyskinez.

Leczenie pacjentów z zaburzeniami połykania (dysfagią)

W wytycznych NICE zwrócono uwagę na konieczność zapewnienia choremu bezpieczeństwa oraz skuteczności połykania w celu zminimalizowania ryzyka aspiracji do dróg oddechowych.

Zespół ds. nowych terapii w *Greater Manchester Medicines Management* wydał pozytywną rekomendację dla rotygotyny do stosowania w populacji pacjentów z problemami z przełykaniem [34].

4.2. Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Wytyczne SIGN [3] opracowane zostały z podziałem na wczesne oraz zaawansowane stadium choroby Parkinsona. Przedstawiono zalecenia dotyczące poszczególnych opcji farmakologicznych, a także rekomendacje dotyczące diagnostyki, ze szczególnym naciskiem na konieczność kierowania pacjentów z objawami choroby Parkinsona do lekarzy specjalistów posiadających adekwatne doświadczenie w leczeniu zaburzeń ruchu.

Wczesna choroba Parkinsona

Pierwszą wymienioną w wytycznych substancją przeznaczoną dla pacjentów ze wczesną postacią choroby oraz objawami ruchowymi jest lewodopa w połączeniu z inhibitorem dekarboksylazy. Zalecane jest stosowanie minimalnej skutecznej dawki leku w celu ograniczenia częstości występowania działań niepożądanych.

Kolejną grupą leków są agoniści dopaminy podawani drogą doustną lub poprzez system przezskórny (rotygotyna). SIGN zwraca uwagę na potencjalne korzyści wynikające z transdermalnej drogi podania leku u pacjentów, dla których aplikacja doustna jest nieodpowiednia.

SIGN nie zaleca stosowania agonistów ergolinowych jako terapii pierwszego rzutu ze względu na gorszy profil bezpieczeństwa, wymagający dodatkowego monitorowania terapii. Analogiczne zalecenie dotyczy leków antycholinergicznych, ze względu na wzmożone ryzyko wystąpienia neuropsychiatrycznych oraz poznawczych działań niepożądanych.

Ostatnią grupą leków zalecaną we wczesnej chorobie Parkinsona są inhibitory MAO-B. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące skuteczności amantadyny, SIGN nie zaleca stosowania jej we wczesnym stadium choroby.

Zaawansowana choroba Parkinsona

Według wytycznych SIGN włączenie terapii wspomagającej do lewodopy powinno zostać przeprowadzone indywidualnie, w oparciu o ocenę ogólnego stanu pacjenta oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Zasadniczym elementem tego procesu jest rozmowa z samym pacjentem i, jeżeli to możliwe, także z jego opiekunem lub pielęgniarką.

W późnej chorobie Parkinsona SIGN zaleca: inhibitory MAO-B, inhibitory COMT (preferowany entakapon), nieergolinowych agonistów dopaminy oraz apomorfinę podawaną podskórną; wszystkie stosowane w skojarzeniu z lewodopą.

Ze względu na niewystarczającą liczbę badań dobrej jakości dotyczących skuteczności amantadyny oraz lewodopy podawanej dojelitowo, SIGN nie zaleca stosowania ich w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona.

Pacjenci ze złożonymi i ciężkimi powikłaniami ruchowymi powinni być monitorowani regularnie przez lekarza specjalistę. W późnym stadium choroby Parkinsona, gdy działania niepożądane o podłożu pozaruchowym zaczynają istotnie wpływać na jakość życia pacjenta, należy rozważyć opcję odstawienia niektórych leków.

Leczenie pacjentów z zaburzeniami połykania (dysfagią)

W wytycznych SIGN nie przedstawiono procedur postępowania w przypadku zdiagnozowania u pacjenta problemów z połykaniem. Zwrócono jednak uwagę na istotny wpływ objawów pozaruchowych (w tym problemów z połykaniem) na jakość życia, w szczególności na sferę psychospołeczną.

Miejsce rotygotyny w terapii choroby Parkinsona

Wytyczne wskazują, iż pacjenci, u których doustna droga podania nie jest preferowana ze względu na schorzenia współistniejące, mogą potencjalnie odnieść korzyści ze stosowania rotygotyny w systemie transdermalnym.

4.3. Wytyczne European Federation of Neurological Societies (EFNS) oraz Movement Disorder Society – European Section (MDS-ES)

Wytyczne EFNS w kolaboracji z MDS-ES [35] zostały przedstawione z podziałem na wczesną (bez powikłań) oraz późną (z powikłaniami ruchowymi) postać choroby.

Wczesna choroba Parkinsona

Nie istnieją jednoznaczne wyniki badań, które określałyby optymalny przedział czasowy, w którym należy rozpocząć terapię choroby Parkinsona. Zalecane jest rozpoczęcie leczenia w momencie, gdy objawy choroby zaczynają mieć znaczący wpływ na jakość życia pacjenta.

Wybór pomiędzy poszczególnymi opcjami farmakologicznymi powinien być dokonany na podstawie różnorodnych czynników: dotyczących leku (bezpieczeństwo, skuteczność, ryzyko działań niepożądanych), pacjenta (wiek, objawy, potrzeby, oczekiwania), a także czynników środowiskowych (dostępność leku, zróżnicowanie rynku).

Wytyczne oceniają lewodopę jako najefektywniejszy lek przeciwparkinsonowy, lecz zaleca się jej stosowanie głównie w populacjach starszych pacjentów, ze względu na mniejszą skłonność do wykształcania się powikłań ruchowych w tej grupie chorych.

Agoniści dopaminy nie będący pochodnymi alkaloidów sporyszu zaleceni są do stosowania u młodszych pacjentów, ze względu na wyższą skłonność do wykształcania się powikłań ruchowych w tej grupie chorych. Pacjenci powinni jednak zostać uprzednio poinformowani o wadach stosowania tej terapii, w szczególności w związku z mniejszą skutecznością oraz wyższym ryzykiem wystąpienia niektórych działań niepożądanych w porównaniu z lewodopą. Agoniści ergolinowi nie są zaleceni do stosowania w terapii pierwszego rzutu.

Inhibitory MAO-B (selegilina, rasagilina) są zalecane w terapii wczesnej choroby Parkinsona z uwagi na łatwość podania (jedna tabletki dziennie, brak miareczkowania) oraz dobrą tolerancję.

Leki antycholinergiczne zalecane są do stosowania głównie u młodszych pacjentów, ze względu na słabą tolerancję leku wśród starszych grup chorych. Wytyczne dopuszczają również zastosowanie amantadyny.

Zaawansowana choroba Parkinsona

W przypadku wystąpienia efektu *wearing-off* zalecane są następujące działania:

- dostosowanie dawki lewodopy,
- zmiana standardowej lewodopy na lewodopę o kontrolowanym uwalnianiu,
- dodanie agonisty dopaminy (preferowani nieergolinowi),
- dodanie inhibitorów MAO-B lub COMT (za wyjątkiem tolkaponu),
- dodanie amantadyny lub leku antycholinergicznego (u młodszych pacjentów).

W przypadku wystąpienia dyskinez powodowanych efektem końca dawki zalecane są następujące działania:

- redukcja jednostkowej dawki lewodopy,
- odstawienie lub redukcja dawki inhibitorów COMT lub MAO-B,
- dodanie amantadyny,
- głęboka stymulacja mózgu,
- dodanie nietypowych leków antypsychotycznych,
- dodanie apomorfiny podskórnej w ciągłym wlewie,
- podawanie lewodopy we wlewie.

Leczenie pacjentów z zaburzeniami połykania (dysfagią)

W wytycznych zwrócono uwagę na ograniczoną liczbę badań dobrej jakości dotyczących leczenia dysfagii wśród pacjentów z chorobą Parkinsona oraz na trudność porównywania ich wyników ze

względu na zróżnicowanie zastosowanych metod pomiaru występowania dysfagii. Przedstawiono następujące zalecenia dotyczące diagnozowania oraz leczenia problemów z przełykaniem:

- wprowadzenie terapii lewodopą lub apomorfiną,
- skierowanie do logopedy po poradę,
- przeprowadzenie wideofluoroskopii w celu wykluczenia cichej aspiracji,
- żywienie dojelitowe.

4.4. Podsumowanie zebranych wytycznych

Wszystkie odnalezione wytyczne postępowania terapeutycznego w chorobie Parkinsona zgodnie potwierdzają tezę, że nie istnieje uniwersalna terapia pierwszego lub drugiego rzutu. Istniejące różnice pomiędzy skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa dostępnych opcji terapeutycznych sprawiają, że konieczne jest dobieranie leku indywidualnie dla każdego pacjenta, z uwzględnieniem jego charakterystyk klinicznych, stylu życia, a także osobistych preferencji i oczekiwań wobec terapii.

Najczęściej wymienianymi lekami zalecanymi w terapii wczesnej choroby Parkinsona są: lewodopa, agoniści dopaminy (preferowani nieergolinowi), inhibitory MAO-B oraz inhibitory COMT (preferowany entakapon). W zaawansowanym stadium choroby, z powikłaniami wywołanymi regularnym stosowaniem lewodopy, najczęściej zaleca się stosowanie: nieergolinowych agonistów dopaminy, inhibitorów MAO-B oraz inhibitorów COMT (preferowany entakapon). W terapii drugiego rzutu dopuszcza się również możliwość stosowania amantadyny lub leków antycholinergicznym, przy czym druga grupa leków zalecana jest u młodszych pacjentów.

Autorzy wytycznych ostrożnie podchodzą do stosowania bardziej inwazyjnych terapii (wlewy dojelitowe lewodopy, apomorfiny w podskórnym wlewie ciągłym) ze względu na niewystarczającą liczbę badań potwierdzających ich skuteczność.

Problematyka zaburzeń połykania wśród pacjentów z chorobą Parkinsona w większości wytycznych nie została dokładnie przeanalizowana. Wyjątkiem są wytyczne EFNS utworzone w kolaboracji z MDS-ES, w których przedstawiono odpowiednie rekomendacje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, zaznaczając jednak, że istnieje mało badań dotyczących tego problemu a raportowane wyniki ciężko porównywać ze względu na heterogeniczność zastosowanych metod pomiarowych.

5. POLSKA PRAKTYKA KLINICZNA

5.1. Praktyka kliniczna

Aktualne sposoby postępowania terapeutycznego w chorobie Parkinsona ustalono w oparciu o stanowisko eksperta klinicznego.

Praktyka kliniczna wskazuje na brak jednoznacznego algorytmu postępowania z pacjentami, u których zdiagnozowano chorobę Parkinsona. Podkreślana jest konieczność zindywidualizowanego podejścia do każdego pacjenta z nowo rozpoznaną chorobą. Decyzja o rozpoczęciu leczenia oraz rodzaju zastosowanej farmakoterapii powinna uwzględniać wiele czynników, takich jak m.in.: wiek pacjenta, stopień jego aktywności społecznej i zawodowej, obecność schorzeń współwystępujących oraz indywidualne preferencje i oczekiwania wobec terapii.

Aktualnie w klinice wykorzystywane są następujące grupy leków przeciwparkinsonowych:

- preparaty lewodopy,
- leki z grupy agonistów receptora dopaminowego,
- inhibitory MAO-B,
- inhibitory COMT.

Leki cholinolityczne oraz amantadyna mają mniejsze znaczenie w terapii choroby Parkinsona.

W związku ze specyfiką choroby Parkinsona, każdy pacjent w przebiegu swojego leczenia będzie wymagał wdrożenia terapii lewodopą. Taka konieczność może nastąpić już w chwili rozpoczynania terapii, jednak ze względu na ryzyko wystąpienia poważnych powikłań, obowiązuje zasada „oszczędzania lewodopy”, polegająca na możliwie najdłuższym odłożeniu w czasie momentu rozpoczęcia terapii tym lekiem. Mimo tej zasady lewodopa jest pierwszym lekiem przeciwparkinsonowym w przypadku ok. 70% pacjentów. Pozostali chorzy otrzymują najczęściej preparaty z grupy DA lub selegilinę (I MAO-B). Spośród agonistów receptora dopaminowego, preferowana jest grupa nieergolinowych DA (najczęściej ropinirol, piribedyl lub pramipeksol). Zdarza się również, że pacjenci stosują ergolinowe pochodne DA, i w takiej sytuacji jest to najczęściej bromokryptyna. Niezależnie od rodzaju stosowanego leku, obowiązuje zasada optymalnego doboru dawki, pozwalającej na kontrolę objawów choroby i minimalizację ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Jest to szczególnie istotne w przypadku ustalania dawki lewodopy.

Choroba Parkinsona charakteryzuje się stopniowym nasilaniem objawów i pogłębianiem choroby pomimo stosowania odpowiedniego postępowania terapeutycznego. W przypadku pacjentów, u których leczenie zostało rozpoczęte od stosowania leku innego niż lewodopa, postęp choroby

powoduje konieczność włączenia lewodopy do terapii. Często nie odstępuje się od stosowania leku, którym zainicjowano leczenie, tylko prowadzi terapię złożoną.

Stosowanie lewodopy wiąże się z ryzykiem rozwoju powikłań takich jak fluktuacje ruchowe oraz dyskinezy. Szacuje się, że zjawisko takie występuje średnio u 75% pacjentów przyjmujących lewodopę po upływie ok. 5 lat jej zażywania [36]. Pojawienie się powikłań po lewodopie, pomimo stosowania optymalnej dawki, prowadzi do podjęcia jednej z następujących strategii terapeutycznych:

- próby poprawienia *compliance* pacjenta, tj. zgodności zażywania leków z zaleceniami lekarskimi (jeśli nie jest to prawidłowe),
- modyfikacji diety (zmniejszenie ilości białka w posiłkach w ciągu dnia na rzecz wysokobiałkowej kolacji),
- zmiany sposobu dawkowania lewodopy:
 - zmniejszenie dawki i zwiększenie częstotliwości dawkowania,
 - odpowiednie dobranie preparatów lewodopy o standardowym i zmodyfikowanym uwalnianiu,
 - obniżenie dawki lewodopy i dołączenie drugiego leku przeciwparkinsonowego.

Spośród leków stosowanych w terapii złożonej z lewodopą najczęściej zaleceni są, podobnie jak w przypadku monoterapii, agoniści receptora dopaminowego (głównie pochodne nieergolinowe). Można też włączyć preparaty z grupy inhibitorów COMT lub selegilinę, jednak takie połączenia spotyka się znacznie rzadziej.

Skuteczną metodę pozwalającą na kontrolę objawów choroby Parkinsona, w tym przede wszystkim drżeń, stanowią metody neurochirurgiczne. Zabiegi te aktualnie w Polsce wykonuje się rzadko. Zarezerwowane są dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, jednocześnie nie obciążonych poważnymi schorzeniami internistycznymi. Należy również zaznaczyć fakt, że nie pozwalają one na skuteczniejszą kontrolę objawów (innych niż drżenie) niż optymalna dawka lewodopy.

5.2. Rynek leków przeciwparkinsonowych

Obraz polskiego rynku leków przeciwparkinsonowych uzyskano na [REDACTED]. Otrzymane dane sprzedażowe prezentowały liczbę sprzedanych opakowań poszczególnych preparatów z grupy ATC N04 (leki stosowane w chorobie Parkinsona) w podziale na kolejne miesiące z okresu od listopada 2005 roku do października 2010 roku. Sprzedaż wyrażoną w opakowaniach przeliczono na sprzedaż w DDD (Tabela 6).

Największy udział w sprzedaży leków przeciwparkinsonowych niezależnie od wskazania mają obecnie preparaty lewodopy (około 50% rynku DDD), na kolejnym miejscu znajdują się inhibitory MAO-B (25% udział) oraz agoniści receptorów dopaminy (około 10% rynku). Pozostałe grupy leków: inhibitory COMT, leki antycholinergiczne oraz blokery receptora NMDA sumarycznie stanowią 12% rynku DDD. Wśród całkowitej sprzedaży agonistów receptorów dopaminy (niezależnie od wskazania) blisko 60%

udział w sprzedaży ma ropinirol. Udział piribedylu wynosi ponad 20%, a udział bromokryptyny 15%. W grupie lewodopy oraz agonistów receptorów dopaminy obserwuje się rosnący trend sprzedaży. Sprzedaż preparatów lewodopy wzrasta w stałym tempie o średnio 0,7 mln DDD rocznie, podczas gdy w grupie agonistów receptorów dopaminy w ostatnich latach nastąpił gwałtowny wzrost spowodowany wprowadzeniem refundacji ropinirolu w 2007 roku. Od kilku lat obserwuje się ponadto spadkowy trend sprzedaży leków z grupy inhibitorów MAO-B, w szczególności selegiliny.

Uwzględnienie danych [redacted] [redacted] jednostkach chorobowych wskazuje na większy udział preparatów lewodopy w populacji chorych na Parkinsona (blisko 60%), ponad 20% udział inhibitorów MAO-B (selegilina), 10% udział agonistów receptorów dopaminy (w tym: ropinirol 74%, piribedyl 26%), oraz około 10% udział pozostałych grup leków (Tabela 7, Wykres 1). Podstawowym czynnikiem różnicującym udziały leków w całkowitej sprzedaży oraz sprzedaży we wskazaniu choroba Parkinsona jest sprzedaż bromokryptyny, której udział w chorobie Parkinsona mała z roku na rok aż do 0% w 2009 roku (Tabela 7, Wykres 2).

Tabela 6.
Sprzedaż leków przeciwparkinsonowych w Polsce, tys. DDD

Grupa leków / lek	XI 2005 – X 2006	XI 2006 – X 2007	XI 2007 – X 2008	XI 2008 – X 2009	XI 2009 – X 2010
Lewodopa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lewodopa (+benserazyd/kabergolina)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Agoniści receptorów dopaminy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pergolid	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Piribedyl	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pramipeksol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ropinirol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rotygotyina	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bromokryptyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kabergolina	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inhibitory MAO-B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rasagilina	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Selegilina	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inhibitory COMT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Entakapon	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tolkapon	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

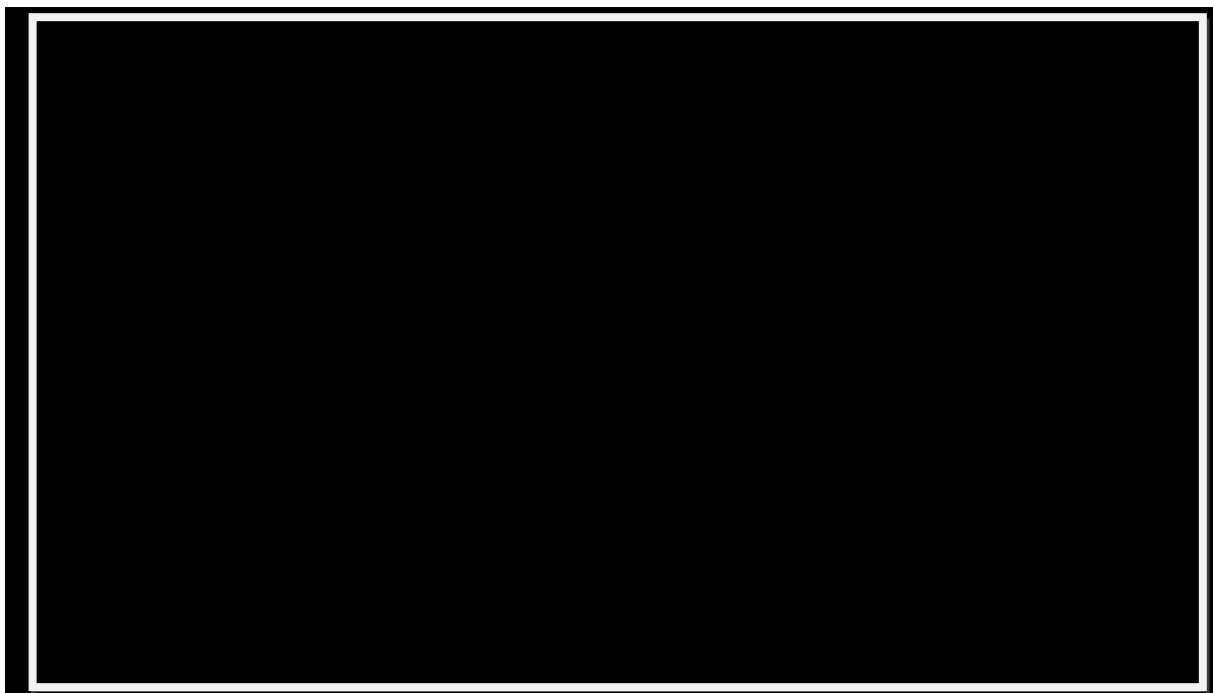
Grupa leków / lek	XI 2005 – X 2006	XI 2006 – X 2007	XI 2007 – X 2008	XI 2008 – X 2009	XI 2009 – X 2010
Leki antycholinergiczne	████	████	████	████	████
Biperiden	████	████	████	████	████
Triheksyfenidyl	██	██	██	█	█
Blokery receptora NMDA	████	████	████	████	████
Amantadyna	████	████	████	████	████

Tabela 7.
Sprzedaż leków przeciwparkinsonowych we wskazaniu choroba Parkinsona w Polsce wg grup leków, tys. DDD (%)

Grupa leków	XI 2005 – X 2006*	XI 2006 – X 2007	XI 2007 – X 2008	XI 2008 – X 2009	XI 2009 – X 2010*
Lewodopa	████████	████████	████████	████████	████████
Inhibitory MAO-B	████████	████████	████████	████████	████████
Leki antycholinergiczne	████████	████████	████████	████████	████████
Agoniści receptorów dopaminy	████	████	████	████	████
Piribedyl	████	████	████	████	████
Ropinirol	██	████	████	████	████
Bromokryptyna	████	████	██	██	██
Blokery receptora NMDA	████████	████████	████████	████████	████████
Inhibitory COMT	████	████	██	██	██

*Udział sprzedaży leków we wskazaniu choroba Parkinsona w całkowitej sprzedaży ustalony został na ██████████. Dostępne dane obejmowały okres 2007-2009. W celu obliczenia sprzedaży we wskazaniu choroba Parkinsona w okresach XI 2005 – X 2006 oraz XI 2009 – X 2010 przyjęto odsetki recept wystawionych w tym wskazaniu jak dla 2007 i 2009 roku, odpowiednio.

Wykres 1.
Sprzedaż poszczególnych grup leków (tys. DDD) wg danych [REDACTED] wskazaniu choroba Parkinsona



Wykres 2.
Sprzedaż wybranych leków z grupy agonistów dopaminy (tys. DDD) wg [REDACTED] we wskazaniu choroba Parkinsona



6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę rotygotyny oraz interwencji, które na podstawie analizy wytycznych, stanowiska eksperta dot. praktyki klinicznej w Polsce oraz analizy rynku leków przeciwparkinsonowych są potencjalnymi komparatorami. Szersze uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 11.

6.1. Rotygotyna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy (ATC: N04BC09).

Mechanizm działania: mechanizm działania rotygotyny polega na tonicznej, ciągłej stymulacji postsynaptycznych receptorów dopaminowych (D3/D2/D1) zlokalizowanych w istocie czarnej śródmózgowia oraz prążkowi. Rotygotyna jest także antagonistą receptorów adrenergicznych $\alpha 2B$, co prawdopodobnie przyczynia się do dodatkowego działania antydyskinetycznego, oraz agonistą receptorów serotoninowych 5HT1A, co może skutkować działaniem przeciwlękowym i przeciwdepresyjnym. [37]

Wskazania do stosowania: rotygotyna wskazana jest w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych we wczesnej, idiopatycznej chorobie Parkinsona w ramach monoterapii, lub w skojarzeniu z lewodopą przez okres trwania choroby, aż po późne jej stadia, kiedy efekt leczniczy lewodopy słabnie i pojawiają się wahania efektu terapeutycznego (efekt końca dawki lub fluktuacje *on/off*). Rotygotyna jest wskazana także w leczeniu objawowym idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. [38, 39]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ze względu na zawartość aluminium w systemie transdermalnym niewskazane jest wykonywanie badania metodą rezonansu magnetycznego lub kardiowersji z nałożonym plasterem (ryzyko oparzeń). [39]

Dawkowanie: dawkowanie rotygotyny uzależnione jest od stopnia zaawansowania choroby [39]:

- wczesna postać choroby Parkinsona – dawkowanie należy rozpocząć od plastra 2 mg/24h przyklejanego raz na dobę, dawkę substancji należy zwiększać w odstępach tygodniowych o 2 mg/24h, aż do ustalenia dawki skutecznej. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki leku wynoszącej 8 mg/24h;
- zaawansowana postać choroby Parkinsona z fluktuacjami – dawkowanie należy rozpocząć od plastra 4 mg/24h przyklejanego raz na dobę, dawkę substancji należy zwiększać w odstępach

tygodniowych o 2 mg/24h, aż do ustalenia dawki skutecznej, nie przekraczającej maksymalnej dawki 16 mg/24h.

Działania niepożądane: na początku leczenia mogą wystąpić niepożądane działania dopaminergiczne, takie jak nudności i wymioty. Ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane, a objawy przemijają samoistnie. Do pozostałych działań niepożądanych charakterystycznych dla rotygotyny zaliczają się [39]:

- bardzo częste:
 - senność, zawroty głowy, bóle głowy,
 - odczyny w miejscu naklejenia plastra (rumień, świąd, zapalenie skóry, egzema, obrzęk i inne);
- częste:
 - omamy, złudzenia, bezsenność, zaburzenia snu,
 - omdlenia, omdlenia wazowagalne, utrata przytomności, dyskinezy, letarg, upadki,
 - kołatania serca, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie,
 - zaparcia, suchość w jamie ustnej, czkawka, dyspepsja.

Status rejestracyjny i refundacyjny: W Polsce pierwsze pozwolenie na dopuszczenie rotygotyny do obrotu wydano 15.02.2006 roku [39]. Rotygotyna nie jest refundowana ze środków publicznych w Polsce ze względu na negatywną rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych (rekomendacja z dnia 2 marca 2009 r. [40]).

6.2. Ropinirol

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy (ATC: NO4BCO4).

Mechanizm działania: działanie ropinirolu, będącego nieergolinowym agonistą receptorów dopaminowych D2/D3, polega na pobudzeniu ich aktywności w rejonie prądkowia. Na skutek oddziaływania ropinirolu z receptorami błony postsynaptycznej dochodzi do złagodzenia efektu niedoboru dopaminy. Dodatkowo ropinirol działając na podwzgórze i przysadkę mózgową hamuje wydzielanie prolaktyny. [41]

Wskazania do stosowania: ropinirol wskazany jest w leczeniu m. in. choroby Parkinsona w monoterapii, w celu odsunięcia w czasie konieczności wprowadzenia lewodopy; oraz w terapii skojarzonej z lewodopą w okresie choroby, kiedy działanie lewodopy wygasa lub staje się zmienne oraz pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (efekt „końca dawki” lub fluktuacje typu *on/off*). [41]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), niewydolność wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi lub psychotycznymi powinni być leczeni agonistami dopaminy tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. [41]

Dawkowanie: uzależnione jest od postaci farmaceutycznej stosowanego preparatu:

- ropinirol o natychmiastowym uwalnianiu podawany jest 3 razy na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 0,75 mg/dobę zwiększając ją cotygodniowo o 0,75 mg/dobę aż do osiągnięcia dawki 3 mg/dobę. Dalszy schemat leczenia zakłada możliwość zwiększania dawki co tydzień o 1,5-3,0 mg/dobę. Dawka terapeutyczna mieści się w zakresie 3-9 mg/dobę. W razie braku odpowiedzi na leczenie dawkę można stopniowo zwiększać do 24 mg/dobę. [41]
- ropinirol o przedłużonym uwalnianiu podawany jest 1 raz na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg/dobę; w drugim tygodniu dawkę należy zwiększyć do 4 mg/dobę. Przy niewystarczającej kontroli objawów choroby dawka może być stopniowo zwiększana o 2 mg/dobę w odstępach cotygodniowych lub dłuższych aż do osiągnięcia 8 mg/dobę. Dalszy brak odpowiedzi na leczenie upoważnia zwiększenie stosowanej dawki o 2-4mg/dobę w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych. Maksymalna dawka wynosi 24 mg/dobę. [42]

Działania niepożądane: charakterystyczne dla ropinirolu stosowanego w:

- monoterapii:
 - bardzo częste: senność, nudności, omdlenia;
 - częste: omamy, zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), zaparcia, obrzęki obwodowe, wymioty, zgaga, ból brzucha, obrzęk nóg.
- terapii skojarzonej:
 - bardzo częste: dyskinezy, senność, nudności;
 - częste: omamy, zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, nudności, zaparcia, obrzęki obwodowe, splątanie, zgaga. [42]

Status rejestracyjny i refundacyjny: Ropinirol dostępny jest w dwóch postaciach farmaceutycznych: o natychmiastowym uwalnianiu oraz przedłużonym uwalnianiu. Preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce to Adartrel, Aparxon, Aparxon PR, Aropilo, Aropix, Cauronex, Lirona, Parnirol, Requip, Requip-Modutab, Rolpryna SR, Ropinir, Ropinirole Arrow, Ropinstad, Ropitor [43]. Preparaty ropinirolu dostępne są w lecznictwie otwartym (kategoria dostępności Rp). Na wykazie leków refundowanych znajdują się następujące preparaty: Aropilo, Aropix, Ceuronex, Parnirol, Requip, Requip-Modutab, Rolpryna SR (stan na kwiecień 2012 roku [44]). Leki te finansowane są na zasadzie 30% odpłatności. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski preparatu o natychmiastowym uwalnianiu (Requip®) to 09.12.2004 r., natomiast preparatu o przedłużonym uwalnianiu (Requip-Modutab®) – 16.04.2008 r.

Równoważność postaci farmaceutycznych: Stwierdzono, że obie postaci farmaceutyczne ropinirolu: o natychmiastowym oraz o przedłużonym uwalnianiu nie różnią się istotnie statystycznie pod względem efektów klinicznych (na podstawie badania 248 525 Trial [45]).

6.3. Pramipeksol

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy (ATC: N04BC05). [46]

Mechanizm działania: pramipeksol jest agonistą dopaminy, wiążącym się wysoce selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D₂, spośród których największe powinowactwo wykazuje do receptorów D₃. Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w prążkowiu. Hamuje syntezę, uwalnianie i przemianę dopaminy. Obserwowano zależne od dawki zmniejszenie wydzielania prolaktyny. [46]

Wskazania do stosowania: pramipeksol jest wskazany w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania – zjawisko „on-off”). [46]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [46]

Dawkowanie: uzależnione jest od postaci farmaceutycznej stosowanego preparatu:

- pramipeksol o natychmiastowym uwalnianiu (Pramipexole Teva®): leczenie należy rozpocząć od dawki 0,375 mg w trzech podaniach w ciągu doby, zwiększając dawkę stopniowo co 5–7 dni. Dawkę należy zwiększać w celu osiągnięcia największej skuteczności leczenia (do łącznej dawki 0,75 mg/d w drugim oraz 1,50 mg/d w trzecim tygodniu); w razie konieczności dalszego zwiększania dawki dobowej, należy zwiększać ją o 0,75 mg w odstępach tygodniowych, do osiągnięcia maksymalnej dawki 4,5 mg na dobę. [46]
- pramipeksol o przedłużonym uwalnianiu: leczenie powinno się rozpoczynać od dawki 0,375 mg w jednym podaniu na dobę, zwiększając dawkę stopniowo co 5–7 dni; w razie konieczności, dawkowanie można zwiększać do osiągnięcia największej skuteczności leczenia (do łącznej dawki 0,75 mg/d w drugim oraz 1,50 mg/d w trzecim tygodniu); jeśli konieczna okaże się dalsza eskalacja dawki dobowej, należy zwiększać ją o 0,75 mg w odstępach tygodniowych, do maksymalnej dawki 4,5 mg na dobę. [47]

Działania niepożądane:

bardzo częste: nudności, dyskinezy, niedociśnienie ortostatyczne, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, omamy, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej w przypadku dawek przekraczających 1,5 mg/dobę. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie. [46]

częste: koszmary senne, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, splątanie, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmęczenie, obrzęk obwodowy, zmniejszenie masy ciała, w tym

zmniejszenie apetytu. Często występującymi działaniami niepożądanymi leku w przypadku skojarzonego podawania z lewodopą były dyskinezy. [46]

Status rejestracyjny i refundacyjny: Pramipeksol dostępny jest w dwóch postaciach farmaceutycznych: o natychmiastowym uwalnianiu oraz przedłużonym uwalnianiu. Preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce to Sifrol, Mirapexin, Oprymeia, Pramipexole Accord, Praminorm, Pramipexole Teva, Ritmorest, Pramipeksol Synthron, Pramipexol Stada, Meroximer, Pexopar, Pramipexole Arrow, Pramipexole Orion, Pramipexolum Arti Farma, Ramixole. Preparaty dostępne są w lecznictwie otwartym (kategoria dostępności Rp). Pramipeksol nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski preparatu pramipeksolu (Sifrol) to 14.10.1997 r. Pramipeksol nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.

6.4. Piribedyl

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy (ATC: N04BC08).

Mechanizm działania: piribedyl jest selektywnym, nieergolinowym agonistą receptorów D3/D2 zlokalizowanych w istocie czarnej śródmózgowia. Jego mechanizm działania jest podobny do innych leków z tej grupy i polega na bezpośredniej stymulacji receptorów dopaminowych. Badania kliniczne wykazały szczególną skuteczność piribedyli w leczeniu postaci choroby Parkinsona z dominującym drżeniem [56].

Wskazania do stosowania: piribedyl wskazany jest w leczeniu choroby Parkinsona (w szczególności w postaci schorzenia z dominującym drżeniem) zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z lewodopą. Dodatkowymi wskazaniami piribedyli są m.in. leczenie wspomagające przewlekłych zaburzeń poznawczych i neurosensorycznych u osób w wieku podeszłym (oprócz choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia), leczenie wspomagające chromania przestankowego w przebiegu miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych, oraz leczenie objawów wynikających z niedokrwienia w okulistyce. [57]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na piribedyl lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, zapaść krążeniowa, ostra faza zawału serca lub stosowanie w skojarzeniu z neuroleptykami (oprócz klozapiny). [57]

Dawkowanie: w monoterapii choroby Parkinsona od 150 do 250 mg, tj. od 3 do 5 tabletek na dobę w 3-5 podzielonych dawkach. W przypadku stosowania leku w skojarzeniu z lewodopą dawka powinna wynosić od 100 do 150 mg, tj. od 2 do 3 tabletek na dobę w 2-3 podzielonych dawkach. Dawkę należy zwiększać stopniowo o jedną tabletkę do 3 dni. [57]

Działania niepożądane: leczenie piribedylem może wiązać się z wystąpieniem następujących działań niepożądanych:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, wzdęcia),
- senność (w tym bardzo rzadko obserwowane przypadki bardzo silnej senności w ciągu dnia lub nagłych napadów senności),
- zaburzenia psychiczne (niezbyt często), takie jak splątanie lub pobudzenie, które ustępują po przerwaniu leczenia,
- niedociśnienie ortostatyczne lub wahania ciśnienia tętniczego krwi (wyjątkowe przypadki),
- z powodu zawartości barwnika czerwień koszenilowej występuje także ryzyko reakcji alergicznych.

Ponadto, pacjenci, u których w chorobie Parkinsona stosowano preparaty z grupy agonistów dopaminy (w tym piribedył) szczególnie w przypadku podawania leku w dużych dawkach, wykazywali objawy takie jak: patologiczna skłonność do gier hazardowych, zwiększenie libido oraz zwiększona aktywność seksualna. [57]

Status rejestracyjny i refundacyjny: w Polsce pierwsze pozwolenie na dopuszczenie piribedyłu do obrotu wydano 06.12.2000 roku [57]. Piribedył znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych i jest wydawany za 30% odpłatnością.

6.5. Lewodopa

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dopaminergiczne (ATC: N04BA).

Mechanizm działania: działanie lewodopy, prekursora dopaminy, polega na łagodzeniu objawów choroby poprzez zwiększenie stężenia tego aminokwasu w tkance mózgowej. W dopaminę lewodopa przekształcana jest na drodze dekarboksylacji. Po podaniu preparatu drogą doustną lub dojelitową znaczna część lewodopy ulega rozkładowi enzymatycznemu już w tkankach obwodowych, w efekcie czego mniej niż 1% przenika do ośrodkowego układu nerwowego. Jednoczesne podawanie lewodopy z inhibitorami dekarboksylazy (karbidopa, benserazyd) zapobiega przekształcaniu jej do dopaminy w tkankach obwodowych poprzez zablokowanie bariery enzymatycznej umiejscowionej w naczyniach włosowatych i w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stężenia leku w mózgu. [58]

Wskazania do stosowania: preparaty kombinacyjne lewodopy i inhibitora dekarboksylazy (karbidopa, benserazyd) wskazane są w leczeniu objawów choroby Parkinsona.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, a także jaskra z wąskim kątem przesączania, poważne psychoneurozy, psychozy, poważne upośledzenie czynności nerek, wątroby, układu krążenia, układu endokrynologicznego, ciąża i laktacja, czerniak lub podejrzenie czerniaka. Przeciwwskazane jest również jednoczesne przyjmowanie nioselektywnych inhibitorów monoaminooksydazy (iproniazyd, fenelzyna izokarboksazyd). Preparat lewodopa/benserazyd nie powinien być podawany u osób poniżej 25. roku życia. [59, 60]

Dawkowanie: preparat karbidopa/lewodopa dostępny jest w postaci produktów, w których inhibitor dekarboksylazy i lewodopa pozostają w stosunku 1:4 (12,5 mg/50 mg; 25 mg/100 mg) lub w stosunku 1:10 (10 mg/100 mg; 25 mg/250 mg). Preparat benserazydu i lewodopy dostępny jest w postaci produktu, w którym ilość substancji czynnych pozostaje w stosunku 1:4 (12,5 mg/50 mg, 25 mg/100 mg; 50 mg/200 mg). Zalecane schematy leczenia dla poszczególnych preparatów:

- karbidopa/lewodopa: dawka początkowa 25 mg/100 mg 3 razy na dobę; w razie potrzeby dawkę można zwiększać o 12,5 mg/50 mg lub 25 mg/100 mg codziennie lub co drugi dzień, zalecana dawka terapeutyczna stanowi ekwiwalent 8x25 mg/100 mg/dobę. [60]
- benserazyd/lewodopa: dawka początkowa 12,5 mg/50 mg 3-4 razy na dobę; następnie dawkowanie należy zwiększać stopniowo o 25 mg/100 mg jeden raz lub dwa razy na tydzień, aż do momentu osiągnięcia odpowiedniego efektu terapeutycznego. [59]

Działania niepożądane:

- Lewodopa + karbidopa: dyskinezy, w tym płasawica, dystonia, ruchy mimowolne, nudności, drżenie mięśni, skurcze powiek, omdlenia, ból w klatce piersiowej, anoreksja, nierytmiczne skurcze serca, palpacje, niedociśnienie, nadciśnienie, zapalenie żył, wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego, wrzody dwunastnicy, biegunka, ciemna ślina, leukopenia, anemia, trombocytopenia, agranulocytoza, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, plamica alergiczna, złośliwy zespół neuroleptyczny, bradykinezy, zawroty głowy, parestezje, psychozy, depresja, otępienie, zaburzenia snu, pobudzenie, splątanie, wzrost libido, senność, duszność, wysypka, ciemny pot, łysienie plackowate, ciemny mocz. [60]
- Lewodopa + benserazyd: anoreksja, nudności, wymioty, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego, niepewność, euforia, agitacja, bezsenność, senność, agresja, urojenia, halucynacje, czasowa dezorientacja, psychozy, skłonności do hazardu, wzrost libido i hiperseksualność, mimowolne ruchy, czasowy wzrost aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej i poziomu alkalicznej fosfatazy, wzrost gamma-glutamylotransferazy, pocenie się, zmiana zabarwienia moczu; po długim przyjmowaniu mogą pojawić się fluktuacje efektu terapeutycznego (efekt „końca dawki” lub fluktuacje typu *on/off*). [59]

Status rejestracyjny i refundacyjny: preparaty lewodopa/karbidopa oraz lewodopa/benserazyd dostępne są w lecznictwie otwartym (Rp.). Oba preparaty znajdują się w wykazie leków refundowanych i wydawane są pacjentom za opłatą ryczałtową (3,20 zł) w chorobie Parkinsona. Obecnie w sprzedaży dostępne są: Madopar, Madopar HBS, Belepar (lewodopa/benserazyd) oraz Dopamar, Dopamar mite, Duodopa, Levodopa/Carbidopa 1 A Pharma, Pardopa®, Poldomet, Nakom, Nakom mite, Sinemet CR (lewodopa/karbidopa). Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce lewodopy/karbidopy (ATC: N04BA02) dla preparatu Sinemet w dawce 200 mg/50 mg przypada na 19.05.1993 r. Pierwszego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lewodopy/benserazydu (ATC: N04BA02) zostało wydane dla preparatów Madopar w dawkach 100 mg/25 mg i Madopar 200 mg/50 mg w dniu 08.07.1981 r.

7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

7.1. Cel przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej

Wstępna analiza kliniczna ma na celu przedstawienie ilości i jakości dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa rotygotyny oraz poszczególnych grup leków stosowanych we wczesnym i zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, a także przedstawienie najważniejszych wyników badań klinicznych w tym zakresie.

7.2. Kryteria włączenia badań do wstępnej oceny klinicznej

Analizę kliniczną rotygotyny przeprowadzono na podstawie randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych [redacted]

[redacted] Na potrzeby wstępnej analizy klinicznej doszukano badań opublikowanych po dacie przeprowadzenia systematycznego przeglądu baz danych w cytowanej analizie klinicznej. Kryteria włączenia badań do przeglądu dostarczonego przez Zamawiającego przedstawiono w Tabeli 8.

Informacje dotyczące efektywności i bezpieczeństwa pozostałych leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona, stanowiących zbiór potencjalnych komparatorów dla rotygotyny (doustni agoniści dopaminy, inhibitory MAO-B oraz inhibitory COMT) uzyskano z publikacji zidentyfikowanych poprzez niesystematyczne przeszukanie baz MEDLINE (przez PubMed [62]) i *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [63].

Tabela 8.
Kryteria włączenia badań do wstępnej oceny klinicznej

Kryterium	Rotygoty [61]	Grupy terapeutyczne stosowane w chorobie Parkinsona
Populacja	Pacjenci (minimum 30 osób w każdym ramieniu badania) z chorobą Parkinsona we wczesnym lub zaawansowanym stadium.	Pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym lub zaawansowanym stadium.
Interwencja	Rotygoty w systemie transdermalnym.	<ul style="list-style-type: none"> • DA, • I MAO-B stosowane w monoterapii lub w połączeniu z LD, • I COMT stosowane w połączeniu z LD.
Komparatory	Ropinirol lub placebo.	Placebo, brak leczenia lub aktywny komparator.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie, • zmiany w częstotliwości i czasie trwania fazy <i>off</i> oraz <i>on</i> z uwzględnieniem ich przebiegu, • redukcja liczby punktów względem wartości początkowej w skali UPDRS dla komponentu I, II, III, • ocena pacjentów w skali CGI, • zmiana jakości życia mierzona w skali PDQ-39 z uwzględnieniem poszczególnych jej komponentów, • działania niepożądane, • rezygnacje pacjentów z leczenia. 	<p>Stopień kontroli objawów choroby mierzony za pomocą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skali UPDRS, • odsetka pacjentów wymagających wprowadzenia do terapii dodatkowego leku, • zmiany dawki LD, • zmiany czasu <i>off</i>, • ryzyko wystąpienia dyskinez, • utrata z badania z powodu działań niepożądanych.
Źródła danych	Randomizowane badania kliniczne.	Przeglądy systematyczne i metaanalizy.

7.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

7.3.1. Rotygoty

Wstępną ocenę kliniczną rotygoty oparto na publikacjach uwzględnionych [REDACTED]

[REDACTED]

Publikacje włączone do wstępnej oceny klinicznej rotygoty przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9.
Zestawienie badań włączonych do wstępnej oceny klinicznej rotygoty

Publikacja	Uwzględnione porównania	Liczba pacjentów
Wczesna choroba Parkinsona		
Blindauer 2003 [64]	ROT vs PLC	242
Jankovic 2007 [65, 66]	ROT vs PLC	277
Giladi 2007 [67]	ROT vs ROP vs PLC	561
Trenkwalder 2010 (RECOVER) [68]	ROT vs PLC	287*
Zaawansowana choroba Parkinsona		
LeWitt 2007 (PREFER) [69]	LD+ROT vs LD+PLC	351
Poewe 2008 (CLEOPATRA-PD) [70]	LD+ROT vs LD+PRA vs LD+PLC	427
Trenkwalder 2010 (RECOVER) [68]	ROT vs PLC	287*

* Do badania włączano pacjentów zarówno w późnym, jak i wczesnym stadium zaawansowania.

7.3.2. Pozostałe leki stosowane w chorobie Parkinsona

Wstępna strategia wyszukiwania

W przypadku pozostałych leków, będących potencjalnymi komparatorami rotygoty (doustni agoniści dopaminy, inhibitory MAO-B lub COMT) dokonano niesystematycznego przeszukania następujących baz danych:

- *The Cochrane Database of Systematic Reviews*,
- MEDLINE (przez PubMed).

Przeszukania przeglądów systematycznych w bazie *The Cochrane Database of Systematic Reviews* dokonano w obszarze tematycznym dotyczącym choroby Parkinsona („search by topic”). Słowa kluczowe zastosowane podczas przeszukiwania bazy MEDLINE przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10.
Wstępna strategia wyszukiwania publikacji dla potencjalnych komparatorów rotygoty

Zakres przeszukania	Słowa kluczowe / opis
Problem zdrowotny	parkinson's disease, parkinson disease, shaking palsy
Interwencja	dopamine agonists, dopamine agonist, mao-b inhibitors, mao-b inhibitor, comt inhibitors, comt inhibitor
Rodzaj publikacji	Przeglądy systematyczne i metaanalizy

Selekcja i podsumowanie odnalezionych publikacji

Selekcja odnalezionych w wyniku przeszukania bazy MEDLINE publikacji dokonana została przez jednego analityka. Ocena wiarygodności oraz przydatności badań do niniejszej analizy przeprowadzona została przez dwóch analityków.

W ramach oceny przydatności i wiarygodności przeglądów systematycznych i metaanaliz brano pod uwagę następujące elementy:

- ocenę spełnienia kryteriów systematyczności Cook i wsp.,
- zakres tematyczny przeglądu,
- aktualność przeglądu (data publikacji, data przeszukania baz informacji medycznych).

W wyniku selekcji odnalezionych publikacji dotyczących oceny klinicznej leków będących potencjalnymi komparatorami dla rotygotyny, wyodrębniono łącznie 5 źródeł. Cztery dotyczyły wczesnej postaci choroby Parkinsona, a jedno postaci zaawansowanej (Tabela 11).

Tabela 11.
Zestawienie badań włączonych do wstępnej analizy klinicznej potencjalnych komparatorów rotygotyny

Publikacja	Oceniane grupy leków	Liczba włączonych badań	Liczba pacjentów
Wczesna choroba Parkinsona			
Stowe 2008 [71]	DA	29	5 247
Baker 2009 [72]		25	5 185
Macleod 2005 [73]	I MAO-B	10	2 422
Caslake 2009 [74]		2	593
Zaawansowana choroba Parkinsona			
Stowe 2010 [75]	DA, I MAO-B, I COMT	44	8 436

7.4. Wyniki wstępnej analizy klinicznej rotygotyny

7.4.1. Wczesna choroba Parkinsona

Blindauer 2003 (The Parkinson Study Group) [64]

Celem tego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego była ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz tolerancji rotygotyny wśród pacjentów nie stosujących dotychczas leków dopaminergicznych. Randomizacji poddano 242 osoby powyżej 30. roku życia z diagnozą idiopatycznej choroby Parkinsona w stadiach I-III według skali Hoehn&Yahr. Oceniano

skuteczność i tolerancję czterech dawek rotygotyny: 2 mg, 4 mg, 6 mg i 8 mg na dobę. Faza miareczkowania trwała 4 tygodnie, zaś faza podtrzymująca 7 tygodni.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania został zdefiniowany jako zmiana stopnia kontroli objawów choroby mierzona II oraz III komponentem skali UPDRS (aktywności życia codziennego i komponent ruchowy) po 11 tygodniach terapii względem wartości początkowych. Drugorzędowymi punktami końcowymi były zmiany w I, II i III komponentach UPDRS, a także zmiana nasilenia objawów wg skali Hoehn&Yahr.

Po 11 tygodniach badania przeciętny spadek sumy ocen komponentów II i III skali UPDRS wynosił -0,29 dla placebo, -1,20 dla rotygotyny 2mg/dobę, -3,13 dla rotygotyny 4 mg/dobę, -5,09 dla rotygotyny 6 mg/dobę oraz -5,30 dla rotygotyny 8 mg/dobę. Różnicę istotną statystycznie na korzyść rotygotyny (względem placebo) wykazano dla dawek 8 mg/dobę oraz 6mg/dobę. Zaobserwowano ponadto zależność odpowiedzi od wielkości dawki od 2 do 6 mg/dobę oraz *plateau* dla dawek od 6 do 8 mg/dobę.

Działaniami niepożądanymi, które istotnie częściej występowały w grupie leczonej aktywnie były nudności, reakcje skórne w miejscu naklejenia plastra, senność, wymioty oraz zmęczenie. W trakcie badania wystąpiło 9 ciężkich działań niepożądanych (1 w grupie placebo, pozostałe w grupach stosujących rotygotynę), z których 2 (utrata przytomności i nagłe zapadnięcie w sen, oba podczas prowadzenia samochodu) uznano jako prawdopodobne skutki stosowania rotygotyny.

Jankovic 2007 [65], Watts 2007 [66]

Celem tego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii rotygotyną w porównaniu z placebo wśród pacjentów ze wczesną chorobą Parkinsona, trwającą nie dłużej niż 5 lat. Randomizacji do dwóch grup (placebo, rotygotyna w optymalnej dawce, nie większej niż 6 mg/dobę) poddano 277 pacjentów, którzy ukończyli 30. rok życia oraz doświadczali co najmniej dwóch objawów kardynalnych parkinsonizmu: bradykinezji, drżenia spoczynkowego, sztywności stawów i/lub niestabilności postawy. Z badania wykluczono m.in. pacjentów stosujących leki z grupy agonistów receptorów dopaminy, lewodopę lub karbidopę w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie, a także stosujących lewodopę przez dłużej niż 6 miesięcy. Okres miareczkowania wyniósł 3 tygodnie, zaś faza podtrzymania dawki 24 tygodnie.

Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających co najmniej 20% redukcję w sumie II i III komponentu skali UPDRS [65] lub zmiana stopnia kontroli objawów choroby mierzona II oraz III komponentem skali UPDRS [66] po 27 tygodniach terapii (3 tygodnie miareczkowania + 24 tygodnie fazy podtrzymującej). W badaniu oceniano także m.in. jakość życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza oraz indeksu EQ-5D.

Średnia dawka rotygotyny w grupie leczonej aktywnie wyniosła 5,7 mg/dobę. Po 27 tygodniach terapii odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (co najmniej 20% spadek w sumie II i III komponentu

UPDRS) w grupie placebo był istotnie niższy niż w grupie rotygoty (19% vs 48%). W grupie placebo zaobserwowano ponadto wzrost sumy II i III komponentu UPDRS o 1,31, a w grupie rotygoty spadek o 3,98, różnica między interwencjami była istotna statystycznie. U pacjentów z grupy placebo zaobserwowano istotnie gorszą jakość życia w porównaniu ze stanem sprzed badania (na podstawie pomiarów z zastosowaniem kwestionariusza), jakość życia w grupie stosującej rotygotę nie uległa istotnym zmianom.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u pacjentów stosujących rotygotę były reakcje skórne w miejscu aplikacji plastra (44% vs 12% w grupie placebo), nudności (41% vs 17%), senność (33% vs 20%), zawroty głowy (19% vs 13%), a także bóle głowy (16% vs 9%). Reakcje skórne określano najczęściej jako lekkie lub umiarkowane, 5% pacjentów wycofało się z badania z powodu tego działania niepożądanego; równocześnie 73% pacjentów, u których wystąpiły reakcje skórne, zgłosiło chęć udziału w fazie otwartej badania.

Giladi 2007 [67]

Celem tego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji rotygoty w porównaniu z ropinirolem i placebo u pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona. Do badania zakwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli 30. rok życia, a stopień zaawansowania choroby mierzony w skali Hoehn&Yahr nie przekraczał III. Kryteria wykluczenia, podobnie jak w poprzednich badaniach, obejmowały m.in. stosowanie agonistów receptorów dopaminy lub lewodopy w czasie 1 miesiąca poprzedzającego badanie lub stosowanie lewodopy dłużej niż przez okres 6 miesięcy. 561 pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:2:1 do grupy rotygoty, ropinirolu i placebo. Dawka leków u pacjentów leczonych aktywnie była miareczkowana do optymalnej dawki, która jednocześnie nie mogła przekroczyć maksymalnej dawki 8 mg/dobę dla rotygoty i 24 mg/dobę dla ropinirolu. Okres od rozpoczęcia miareczkowania do zakończenia fazy podtrzymującej wyniósł 37 tygodni, przy czym ze względu na różnice w długości okresu miareczkowania, czas przyjmowania stałej dawki leku różnił się między aktywnymi interwencjami.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie, zdefiniowany jako odsetek pacjentów z co najmniej 20% redukcją sumy II i III komponentu UPDRS po 37 tygodniach terapii. Drugorzędowymi punktami końcowymi była ocena bezwzględnej zmiany sumy II i III komponentu UPDRS, ocena każdego komponentu z osobna, a także wykazanie równoważności (*non-inferiority*) rotygoty względem ropinirolu.

W grupie rotygoty 92% pacjentów stosowało maksymalną dawkę 8 mg/dobę. Mediana dawki w grupie ropinirolu wyniosła 14 mg/dobę, jedynie dla 26% pacjentów optymalną dawką było 24 mg/dobę; z powyższych obserwacji może wynikać, że maksymalne dawki obu leków nie były adekwatne. Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w grupie rotygoty i ropinirolu był statystycznie istotnie wyższy niż w grupie placebo (52% dla rotygoty, 68% dla ropinirolu i 30% dla placebo). Spadek w sumie komponentów II i III UPDRS dla rotygoty wyniósł -7,2,

dla ropinirolu -11,0, a dla placebo -2,2. Różnice między rotygotyną a placebo i ropinirolem a placebo były istotne statystycznie. W badaniu nie wykazano równoważności między rotygotyną a ropinirolem. Ze względu na różnice w strukturze dawkowania między rotygotyną a ropinirolem, przeprowadzono analizę post-hoc, w której porównano ze sobą grupę pacjentów stosujących rotygotynę z pacjentami stosującymi ropinirol w dawce nie wyższej niż 12 mg/dobę. Zmiana w sumie komponentów II i III UPDRS wyniosła w tej podgrupie -9,0. W kolejnej analizie post-hoc, w której porównywano efekty leczenia w pierwszych 24 tygodniach od zakończenia fazy miareczkowania, wynik dla ropinirolu wyniósł -8,4.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie pacjentów leczonych rotygotyną były: zmiany skórne w miejscu naklejenia plastra, nudności, wymioty, senność, zawroty głowy oraz ból głowy. 98% reakcji skórnych określono jako łagodne lub umiarkowane. Odnotowano rzadsze występowanie nudności, senności oraz zawrotów głowy w grupie rotygotyny w porównaniu z ropinirolem. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 10% pacjentów stosujących rotygotynę, 13% pacjentów stosujących ropinirol i 8% pacjentów przyjmujących placebo.

Trenkwalder 2010 (RECOVER)

W badaniu RECOVER uwzględniono chorych zarówno z wczesną, jak i zaawansowaną chorobą Parkinsona. Ponad 80% uczestników badania stosowało lewodopę, jednak wyniki nie zostały przedstawione w podziale na stadium zaawansowania choroby. Ze względu na znacznie większy udział pacjentów w potencjalnie zaawansowanym stadium, badanie RECOVER zostało opisane w rozdziale 7.4.2, dotyczącym późnego stadium choroby Parkinsona.

7.4.2. Zaawansowana choroba Parkinsona

LeWitt 2007 (PREFER) [69]

Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania PREFER była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa rotygotyny podawanej w dawkach nie większych niż 8 lub 12 mg/dobę w porównaniu z placebo; oceniane interwencje stosowane były w skojarzeniu z lewodopą. W badaniu uwzględniono pacjentów, u których diagnozę idiopatycznej choroby Parkinsona postawiono co najmniej 3 lata przed badaniem, z bradykinezją i przynajmniej jednym dodatkowym objawem kardynalnym (drżenie spoczynkowe, sztywność stawów lub niestabilność postawy). Stopień zaawansowania choroby wynosił II-IV wg skali Hoehn&Yahr, a kontrola objawów była nieoptymalna. Faza miareczkowania wynosiła 5 tygodni, a faza podtrzymująca 24 tygodnie.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były redukcja czasu spędzonego w fazie *off* oraz odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie, zdefiniowanych jako pacjenci, u których redukcja całkowitego czasu spędzonego w fazie *off* wyniosła co najmniej 30%. Drugorzędowymi punktami

końcowymi było m.in. wydłużenie czasu spędzonego w fazie *on*, liczba faz *off*, a także wyniki mierzone w skali UPDRS.

Średnia dawka rotygoty w grupie max. 8 mg/dobę wyniosła 7,16 mg/dobę, a w grupie max. 12 mg/dobę wyniosła 9,51 mg/dobę. Włączenie rotygoty spowodowało nieznaczny redukcję dawki lewodopy. Redukcja czasu spędzanego w fazie *off* po 24 tygodniach obserwacji wyniosła 2,7 h dla grupy 8 mg/dobę, 2,1 h w grupie 12 mg/dobę oraz 0,9 h w grupie placebo. Rotygota istotnie zmniejszyła przeciętną długość fazy *off* w porównaniu z placebo. Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie był istotnie wyższy w grupie rotygoty w porównaniu z placebo (56,6% rotygota 8 mg/dobę, 55,1% rotygota 12 mg/dobę, 34,5% placebo).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi wśród pacjentów przyjmujących rotygotę były reakcje skórne w miejscu aplikacji plastra (36% w grupie 8 mg/dobę, 46% w grupie 12 mg/dobę oraz 13% w grupie placebo), 97% z nich miało łagodny lub umiarkowany charakter. Innymi często występującymi działaniami niepożądanymi była senność, nudności i wymioty oraz zawroty głowy.

Poewe 2007 (CLEOPATRA-PD) [70]

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym CLEOPATRA-PD dokonano oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa rotygoty w porównaniu z placebo oraz pramipeksolem. Celem badania było wykazanie przewagi rotygoty nad placebo oraz równoważność (*non-inferiority*) względem pramipeksolu. Do badania włączono pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w stadiach II-IV według klasyfikacji Hoehn&Yahr, zdiagnozowaną co najmniej 3 lata przed rozpoczęciem badania. Warunkiem włączenia do badania było występowanie fluktuacji ruchowych (*on/off*) trwających przeciętnie 2,5 h dziennie, a także stopień nasilenia choroby II-IV w skali Hoehn&Yahr. Dawka rotygoty oraz pramipeksolu była mierzona do uzyskania optymalnej kontroli objawów lub do osiągnięcia maksymalnej dawki 16 mg/dobę w przypadku rotygoty i 4,5 mg/dobę dla pramipeksolu. Okres mierzony wynosił maksymalnie 7 tygodni, zaś faza podtrzymująca leczenia 16 tygodni.

Pierwszorzędowe punkty końcowe zdefiniowano analogicznie jak w badaniu PREFER, jako redukcję w długości fazy *off* oraz odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (30% próg redukcji długości fazy *off*). Drugorzędowymi punktami końcowymi były m.in. czas spędzony w fazie *on*, liczba faz *off*, a także wyniki w skali UPDRS.

Średnie dawki leków stosowane w fazie podtrzymującej badania wyniosły 12,95 mg/dobę w grupie rotygoty oraz 3,1 mg/dobę w grupie pramipeksolu. Redukcja długości fazy *off* w grupie rotygoty była o 1,58 h większa niż w grupie placebo, a w grupie pramipeksolu o 1,94 h większa niż dla placebo. W obu porównaniach wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność leczenia aktywnego. Wykazano ponadto, że rotygota jest równoważna pramipeksolowi (*non-inferior*).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie rotygoty były reakcje skórne w miejscu naklejenia plastra i nudności. Większość działań niepożądanych miała lekki lub umiarkowany charakter, a odsetek pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi nie różnił się istotnie między grupami.

Trenkwalder 2010 (RECOVER)

Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania RECOVER była ocena wpływu rotygoty na wczesnoporanne funkcje ruchowe oraz na zaburzenia snu wśród pacjentów z chorobą Parkinsona. Badaniem objęto chorych w wieku co najmniej 18 lat, w stadiach choroby I-IV wg klasyfikacji Hoehn&Yahn, z nieoptymalną kontrolą wczesnoporannych objawów. Ponad 80% pacjentów była aktywnie leczona lewodopą. Maksymalną dopuszczalną dawką rotygoty było 16 mg/dobę. Maksymalny okres interwencji wynosił 12 tygodni.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia zmiana wartości komponentu III skali UPDRS mierzonego po przebudzeniu. Zaburzenia snu oceniano z zastosowaniem kwestionariusza PDSS-2 (*Parkinson's Disease Sleep Scale*). Do drugorzędowych punktów końcowych należały m.in. wyniki II i IV komponentu UPDRS, poziom bólu, a także wyniki kwestionariuszy NADCS (*Nocturnal Akinesia, Dystonia and Cramps Score*), NMS (*Non-Motor Symptom scale*), PDQ-8 (*Parkinson's Disease Questionnaire*).

Stosowanie rotygoty przyczyniło się do istotnej poprawy wczesnoporanego stanu pacjenta mierzonego III komponentem UPDRS oraz jakości snu mierzonej kwestionariuszem PDSS-2 niezależnie od stosowania lewodopy. Ponadto u pacjentów z niewystarczającą kontrolą porannych objawów ruchowych choroby Parkinsona, rotygota redukowała objawy pozaruchowe, w szczególności sen, zmęczenie, ból, a poprawiała nastrój, funkcje poznawcze. Powyższe efekty przełożyły się na poprawę jakości życia u pacjentów stosujących rotygotę.

Większość działań niepożądanych miała lekki lub umiarkowany charakter. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w obu grupach były nudności, reakcje skórne w miejscu naklejenia plastra, zawroty głowy, dyskinezy oraz bóle głowy.

7.5. Wyniki wstępnej analizy klinicznej potencjalnych komparatorów

7.5.1. Wczesna choroba Parkinsona

Wstępną analizę skuteczności pozostałych leków stosowanych w terapii objawów wczesnej choroby Parkinsona oparto na podstawie 4 badań wtórnych:

- Stowe 2008 [71] – przegląd systematyczny i metaanaliza, której celem była ocena korzyści oraz ryzyka związanego ze stosowaniem doustnych agonistów dopaminy w leczeniu wczesnej choroby Parkinsona w porównaniu z placebo oraz lewodopą, zarówno w monoterapii, jak

i terapii skojarzonej z lewodopą. W ramach przeglądu przeanalizowano 29 randomizowanych badań klinicznych z łączną liczbą pacjentów wynoszącą 5 247 osób.

- Baker 2009 [72] – przegląd systematyczny i metaanaliza, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa agonistów dopaminy w monoterapii lub terapii skojarzonej z lewodopą w leczeniu wczesnej postaci choroby Parkinsona. Przeprowadzono porównania z placebo oraz lewodopą. Do przeglądu włączono 25 badań przeprowadzonych łącznie na 5 185 pacjentach.
- Macleod 2005 [73] – przegląd systematyczny i metaanaliza, której celem była ocena efektywności oraz bezpieczeństwa stosowania inhibitorów MAO-B we wczesnej chorobie Parkinsona. Uwzględniono 10 badań przeprowadzonych łącznie na 2 422 osobach.
- Caslake 2009 [74] – przegląd systematyczny i metaanaliza, której celem była ocena efektywności oraz bezpieczeństwa stosowania inhibitorów MAO-B w porównaniu z innymi lekami stosowanymi we wczesnym stadium choroby Parkinsona. Uwzględniono 2 badania randomizowane przeprowadzone łącznie na 593 pacjentach.

Agoniści receptorów dopaminowych

Wyniki przeglądów systematycznych porównujących agonistów receptorów dopaminowych z placebo lub lewodopą (Stowe 2008, Baker 2009) wskazują na istotnie lepszą kontrolę objawów choroby mierzonych II i III komponentem skali UPDRS przy zastosowaniu DA w porównaniu z PLC. DA w porównaniu z LD powoduje istotnie statystycznie gorszą kontrolę objawów choroby oraz istotne zmniejszenie ryzyka zjawiska *wearing off*, dyskinez, dystonii, fluktuacji ruchowych. W grupie DA obserwowano istotnie częstszą rezygnację z badania z powodu działań niepożądanych w porównaniu z LD. Agoniści dopaminy skojarzeni z lewodopą nie wykazują się istotnie różną efektywnością kliniczną w porównaniu z lewodopą, stosowanie tej interwencji wiązało się z mniejszą częstością dyskinez, jednak towarzyszyła temu istotnie częstsza utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych. (Tabela 12)

Wyniki przeglądu Baker 2009 wskazują, że stosowanie nieergolinowych agonistów receptorów dopaminowych wiąże się z nieznacznie lepszą kontrolą objawów choroby mierzoną UPDRS oraz korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z agonistami ergolinowymi. W porównaniu pramipeksolu z ropinirolem ten pierwszy wydaje się lepiej kontrolować objawy choroby; wyniki dotyczące bezpieczeństwa są niejednoznaczne. W przeglądzie Stowe 2008 uzyskano zbliżone rezultaty.

Tabela 12.
Wyniki przeglądów Baker 2009 i Stowe 2008 dla wybranych punktów końcowych

Punkt końcowy	DA vs PLC	DA vs LD	DA + LD vs LD
Zmiana w komponentcie II skali UPDRS	WMD^S = -1,64 [-2,65; -0,62], 6 RCT	WMD^S = 2,09 [1,26; 2,92], 5 RCT	bd
Zmiana w komponentcie III skali UPDRS	WMD^S = -5,32 [-6,89; -3,75], 10 RCT	WMD^S = 4,69 [3,76; 5,61], 7 RCT	bd
Zjawisko <i>wearing-off</i>	bd	OR^S = 0,52 [0,40; 0,66], 6 RCT	OR ^S = 0,44 [0,17; 1,44]
Dyskinezy	OR ^S = 2,20 [0,78; 6,14], 4 RCT	OR^S = 0,36 [0,22; 0,60], 9 RCT OR^B = 0,45 [0,37; 0,54], 10 RCT	OR ^S = 0,40 [0,16; 1,01], 4 RCT OR ^B = 0,74 [0,53; 1,04], 8 RCT
Dystonia	bd	OR^B = 0,64 [0,50; 0,81], 7 RCT	OR ^B = 0,67 [0,25; 1,81], 4 RCT
Fluktuacje ruchowe	bd	OR^B = 0,71 [0,58; 0,87], 7 RCT	OR ^B = 0,89 [0,61; 1,28], 5 RCT
Wycofanie z powodu działań niepożądanych	OR^S = 2,49 [1,69; 3,65], 9 RCT	OR^S = 2,46 [1,44; 4,20], 9 RCT OR^B = 2,47 [1,96; 3,11], 8 RCT	OR^S = 4,00 [1,50; 10,64], 4 RCT OR^B = 2,62 [1,74; 3,93], 9 RCT

^B Baker 2009, ^S Stowe 2008, bd – brak danych. Podano 95% przedziały ufności, wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Inhibitory MAO-B

Wyniki metaanalizy Macleod 2005 wykazują, że inhibitory MAO-B w porównaniu z placebo istotnie statystycznie poprawiają wyniki w zakresie skali UPDRS (komponenty II i III, a także wynik całkowity), zmniejszają ryzyko wystąpienia fluktuacji motorycznych oraz wiążą się z większym ryzykiem wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. Stosowanie I MAO-B w porównaniu z lewodopą skutkuje istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów wymagających wprowadzenia dodatkowej terapii, niższym ryzykiem rozwoju fluktuacji ruchowych, większą utratą z badania ogółem. Jednocześnie, w porównaniu z agonistami dopaminy, inhibitory MAO-B wiążą się ze znamienne statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów wymagających wprowadzenia dodatkowej terapii, niższą utratą z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych. (Tabela 13)

Wnioskowanie o skuteczności I MAO-B w porównaniu z lewodopą i agonistami receptorów dopaminy opiera się na wynikach dwóch badań randomizowanych. Ponadto, w badaniach w grupie agonistów dopaminy znalazły się wyłącznie starsze substancje z tej grupy (bromokryptyna, lizuryd), w związku z czym uzyskane rezultaty mogą nie być reprezentatywne dla całej klasy leków z punktu widzenia aktualnej praktyki.

Tabela 13.
Wyniki przeglądów Macleod 2005 i Caslake 2009 dla wybranych punktów końcowych

Punkt końcowy	I MAO-B vs PLC	I MAO-B vs LD	I MAO-B vs DA
Zmiana w komponentcie II skali UPDRS	MD^M = -1,50 [-2,53; -0,48], 5 RCT	bd	bd
Zmiana w komponentcie III skali UPDRS	MD^M = -3,81 [-5,36; -2,27], 5 RCT	bd	bd
Dyskinezy	OR ^M = 0,98 [0,76; 1,26], 4 RCT	OR ^C = 0,71 [0,42; 1,19], 1 RCT	OR ^C = 1,50 [0,84; 2,68], 1 RCT
Fluktuacje ruchowe	OR^M = 0,75 [0,59; 0,94], 5 RCT	OR^C = 0,55 [0,32; 0,94], 1 RCT	OR ^C = 1,15 [0,65; 2,05], 1 RCT
Wycofanie z powodu działań niepożądanych	OR^M = 2,36 [1,32; 4,20], 6 RCT	OR ^C = 0,49 [0,09; 2,73], 1 RCT	OR^C = 0,11 [0,01; 0,99], 2 RCT

^M Macleod 2005, ^C Caslake 2009, bd – brak danych. Podano 95% przedziały ufności, wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Ze względu na fakt, że zdecydowana większość badań włączonych do przeglądów (Macleod 2005: 9/10, Caslake 2009: 2/2) oceniała selegilinę, nie dokonano porównania wewnątrzklasowego.

Podsumowanie

Na podstawie przeprowadzonej wstępnej analizy klinicznej można wnioskować, że we wczesnym stadium choroby Parkinsona agoniści receptora dopaminowego:

- są skuteczni w zakresie kontroli objawów choroby Parkinsona, jednak w mniejszym stopniu niż lewodopa,
- nie prowadzą do zwiększenia ryzyka wystąpienia dyskinez (względem placebo),
- stosowane w monoterapii powodują znamienne statystycznie mniej dyskinez niż lewodopa,
- zwiększają ryzyko działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania zarówno względem placebo, jak i lewodopy.

Wstępna analiza kliniczna w oparciu o dostępne przeglądy systematyczne wykazała, że I MAO-B:

- skutecznie kontrolują objawy choroby Parkinsona (porównanie z placebo), jednak w mniejszym stopniu niż lewodopa i w podobnym stopniu jak agoniści receptorów dopaminowych,
- nie zwiększają ryzyka wystąpienia dyskinez (porównanie z PLC, LD oraz DA),
- powodują większą utratę z badania z powodu działań niepożądanych niż placebo, jednak mniejszą niż DA, zaś w przypadku porównania z LD nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

7.5.2. Zaawansowana choroba Parkinsona

Wstępną analizę skuteczności pozostałych leków stosowanych w terapii objawów zaawansowanej choroby Parkinsona oparto na podstawie przeglądu systematycznego Stowe 2010 [75].

Celem publikacji Stowe 2010 była synteza opublikowanych danych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania agonistów dopaminy, inhibitorów MAO-B oraz inhibitorów COMT w skojarzeniu z lewodopą w zaawansowanej chorobie Parkinsona. Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych informacji medycznych, w wyniku którego odnaleziono 44 badania pierwotne przeprowadzone łącznie na 8 436 pacjentach, odnalezione informacje poddano następnie metaanalizie. Wyróżniono następujące porównania:

- agoniści receptorów dopaminowych w porównaniu z placebo (LD+DA vs LD+PLC),
- inhibitory MAO-B w porównaniu z placebo (LD+I MAO-B vs LD+PLC),
- inhibitory COMT w porównaniu z placebo (LD+I COMT vs LD+PLC).

Agoniści receptorów dopaminowych

Wyniki metaanalizy Stowe 2010 wykazały, że agoniści receptorów dopaminowych w terapii skojarzonej z lewodopą w porównaniu z monoterapią lewodopą związane są z istotnie statystycznie lepszymi wynikami w zakresie kontroli objawów choroby mierzonych skalą UPDRS w zaawansowanym stadium choroby. Jednocześnie wśród pacjentów leczonych LD + DA odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia dyskinez i działań niepożądanych ogółem w porównaniu z LD + PLC. Działania niepożądane nie przyczyniały się jednak do znamiennego statystycznie wzrostu rezygnacji z badania z powodu ich wystąpienia (Tabela 14).

Porównanie wewnątrzklasowe nie wykazało istotnych różnic w długości fazy *off* między poszczególnymi substancjami. Pod względem oceny stanu zdrowia mierzonego II i III komponentem UPDRS pramipeksol okazał się być nieznacznie lepszy niż ropinirol i kabergolina. Z największym ryzykiem dyskinez związana była terapia pergolidem, następnie ropinirolem, pramipeksolem, bromokryptyną i kabergoliną. Mimo nieznacznych różnic nie wykazano wyraźnej przewagi żadnej z substancji, zarówno w zakresie kontroli objawów, jak i bezpieczeństwa.

Inhibitory MAO-B

Wyniki metaanalizy Stowe 2010 wskazują, że stosowanie inhibitorów MAO-B w terapii skojarzonej z lewodopą wiąże się z istotnie lepszymi efektami klinicznymi w porównaniu z monoterapią lewodopą w zakresie trzech punktów końcowych: redukcji czasu trwania fazy *off*, redukcji dawki lewodopy oraz zmiany w komponencie III skali UPDRS. Nie dokonano oceny zmiany w komponencie II skali UPDRS ze względu na brak badań, w których oceniano ten punkt końcowy. W zakresie działań niepożądanych oraz rezygnacji z badania nie wykazano różnic istotnych statystycznie między LD + I MAO-B oraz LD + PLC (Tabela 14).

Należy zauważyć, że porównanie inhibitorów MAO-B z placebo jest względnie słabe, ze względu na niewielką liczbę badań uwzględnionych w metaanalizach. Z tego też powodu analiza wewnątrzklasowa poszczególnych substancji (selegilina, rasagilina) nie pozwoliła na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących ich efektywności/ bezpieczeństwa. Analizowane punkty

końcowe albo nie różniły się istotnie między interwencjami bądź też niemożliwe było wnioskowanie ze względu na brak odpowiednich badań.

Inhibitory COMT

Wyniki metaanalizy Stowe 2010 w zakresie porównania LD + I COMT vs LD + PLC wykazały istotnie statystycznie lepsze wyniki dla pierwszej z wymienionych grup leków we wszystkich punktach końcowych dotyczących kontroli objawów choroby Parkinsona mierzonych w skali UPDRS. Ponadto wykazano, że I COMT statystycznie istotnie zwiększają ryzyko wystąpienia dyskinez, działań niepożądanych ogółem oraz rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych. (Tabela 14).

Analiza w warstwach (entakapon, tolkapon) wykazała istotną różnicę na korzyść tolkaponu w długości fazy *on*, nie wykazano różnic w kontroli objawów choroby mierzonych w skali UPDRS, natomiast w zakresie dyskinez wykazano różnicę istotną na korzyść entakaponu. Entakapon i tolkapon charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.

Porównanie klas leków

Wyniki analizy międzyklasowej uwzględnionych grup leków cechują się wysoką heterogenicznością w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących kontroli objawów choroby i działań niepożądanych. Agoniści dopaminy wydają się w większym stopniu niż pozostałe grupy leków redukować długość fazy *off*, ich stosowanie wiąże się także z największą redukcją dawki lewodopy oraz najlepszymi wynikami w skali UPDRS. Jednocześnie stosowanie agonistów dopaminy w skojarzeniu z lewodopą powoduje największy wzrost ryzyka wystąpienia dyskinez. Działania niepożądane najczęściej występowały u pacjentów stosujących inhibitory COMT, w tej grupie pacjentów najczęstsze było także wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych. (Tabela 14)

Tabela 14.
Wyniki metaanalizy Stowe 2010 dla wybranych punktów końcowych

Punkt końcowy	DA vs PLC	I MAO-B vs PLC	I COMT vs PLC
Zmiana w komponentcie II skali UPDRS	MD = -2,05 [-2,58; -1,51], 6 RCT	bd	MD = -0,91 [-1,30; -0,52], 10 RCT
Zmiana w komponentcie III skali UPDRS	MD = -4,86 [-5,90; -3,82], 7 RCT	MD = -2,90 [-4,29; -1,51], 1 RCT	MD = -2,02 [-2,68; -1,37], 12 RCT
Zmiana w skali UPDRS ogółem	MD = -10,01 [-12,76; -7,26], 3 RCT	MD = -2,20 [-16,56; 12,16], 1 RCT	MD = -1,46 [-2,89; -0,04], 6 RCT
Redukcja czasu trwania fazy <i>off</i>	MD = -1,54 [-1,83; -1,26], 15 RCT	MD = -0,93 [-1,25; -0,62], 3 RCT	MD = -0,83 [-1,04; -0,62], 12 RCT
Redukcja dawki lewodopy	MD = -116,03 [-134,45; -97,61], 9 RCT	MD = -29,11 [-43,18; -15,04], 3 RCT	MD = -52,07 [-61,09; -43,05], 15 RCT
Dyskinezy	OR = 2,70 [2,26; 3,22], 14 RCT	OR = 0,94 [0,49; 1,80], 3 RCT	OR = 2,50 [2,07; 3,01], 16 RCT
Dystonia	OR = 0,84 [0,45; 1,59], 2 RCT	bd	OR = 0,70 [0,35; 1,39], 3 RCT
Działania niepożądane ogółem	OR = 1,52 [1,22; 1,90], 12 RCT	OR = 1,32 [0,95; 1,84], 4 RCT	OR = 2,00 [1,62; 2,47], 11 RCT
Wycofanie z powodu działań niepożądanych	OR = 1,05 [0,82; 1,35], 16 RCT	OR = 0,62 [0,27; 1,41], 3 RCT	OR = 1,46 [1,13; 1,90], 14 RCT

Bd – brak danych. Podano 95% przedziały ufności, wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Podsumowanie

Na podstawie analizy przeglądu Stowe 2010 można wnioskować, że stosowanie leków z grupy agonistów dopaminy, inhibitorów MAO-B lub inhibitorów COMT jako terapii skojarzonej z lewodopą pozwala na skuteczną kontrolę objawów zaawansowanej choroby Parkinsona, jednak kosztem zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz dyskinez. Występowanie działań niepożądanych nie przekłada się jednak na znacząco wyższe wskaźniki utraty z badania (oprócz I COMT).

Z porównania międzyklasowego poszczególnych grup leków można wnioskować o wyższości agonistów dopaminy w stosunku do inhibitorów MAO-B lub COMT w zakresie kontroli objawów, ale również o większym ryzyku wystąpienia dyskinez w przypadku ich stosowania. Wyniki analiz wewnątrzklasowych wskazują, że substancje w obrębie grup terapeutycznych cechują się zbliżoną efektywnością i bezpieczeństwem.

7.6. Skuteczność i bezpieczeństwo rotygotyny w długim okresie

7.6.1. Wczesna choroba Parkinsona

Odnaleziono dwa badania: (SP702 [76, 77], kontynuacja badania Jankovic 2007 oraz SP716 [76], kontynuacja badania Giladi 2007) typu *open-label* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo długoterminowego stosowania rotygotyny w leczeniu wczesnej choroby Parkinsona. Wyniki badań dostępne są jedynie w formie posterów i abstraktów konferencyjnych.

SP702 (kontynuacja Jankovic 2007)

Pacjenci, którzy ukończyli badanie opisane w publikacjach Jankovic 2007, Watts 2007 mieli możliwość kontynuowania terapii rotygotyną w ramach badania otwartego. W badaniu tym, w odróżnieniu od fazy zaślepionej, dopuszczono możliwość stosowania lewodopy. Maksymalny okres obserwacji wynosił 6 lat. W pierwszym roku pacjenci stosowali rotygotynę w dawce 2-6 mg/dobę, w kolejnych latach terapii istniała możliwość zwiększenia dawki do maksymalnie 16 mg/dobę.

W badaniu wzięło udział 217 pacjentów (78% osób, które ukończyły fazę zaślepioną), 47% uczestników ukończyło badanie, 24% przerwało udział z powodu działań niepożądanych, a 6% z powodu braku skuteczności. Średnia dawka rotygotyny po 5 latach terapii wynosiła 10,0 mg/dobę (przeciętna dawka w fazie zaślepionej wynosiła 5,7 mg/dobę). W ciągu 6 lat trwania badania u 73% pacjentów włączono lewodopę, a 26% pacjentów pozostało na monoterapii rotygotyną.

Wyniki w skali UPDRS powróciły do wartości sprzed fazy zaślepionej po 2 latach fazy otwartej. W dalszym okresie badania wyniki nie przekraczały wartości sprzed fazy zaślepionej o więcej niż 4 punkty. Po 6 latach terapii u 25% pacjentów utrzymała się co najmniej 20% poprawa wyników w skali UPDRS względem wartości sprzed fazy zaślepionej. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: senność (53,7% pacjentów), upadki (32,9%) oraz miejscowe obrzęki (37%). Reakcje skórne w miejscu aplikacji plastra odnotowano u 32,4% pacjentów.

SP716, kontynuacja Giladi 2007

Charakterystyka badania w zakresie kryteriów włączenia pacjentów, dawkowania oraz okresu obserwacji była identyczna jak w badaniu SP702. W fazie otwartej uczestniczyło 381 spośród 409 pacjentów, którzy ukończyli fazę zaślepioną. 52% pacjentów ukończyło badanie, 25% przerwało badanie z powodu działań niepożądanych, a 6% z powodu braku skuteczności. U 69% pacjentów włączono lewodopę w trakcie badania.

W ciągu 6 lat trwania badań SP702 oraz SP716 dyskinezy pojawiły się u 20% pacjentów. W 75% przypadków dyskinezy wystąpiły po włączeniu lewodopy. Wśród pacjentów stosujących monoterapię rotygotyną przez cały okres badania, 5% doświadczyło dyskinez.

7.6.2. Zaawansowana choroba Parkinsona

Zidentyfikowano dwa badania otwarte w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona będące kontynuacją badań randomizowanych: SP715 [78] – kontynuacja badania PREFER, oraz SP516 [78] – kontynuacja badania CLEOPATRA-PD. Wyniki faz kontynuacji dostępne były jedynie w formie posterów i abstraktów konferencyjnych.

SP715 (kontynuacja PREFER)

Faza otwarta, stanowiąca kontynuację badania PREFER, zakładała 6-letnią obserwację pacjentów stosujących rotygotynę. W pierwszym roku badania pacjenci stosowali rotygotynę w dawce nieprzekraczającej 12 mg/dobę, w kolejnych latach dawka mogła zostać zwiększona do maksymalnie 16 mg/dobę.

W badaniu wzięło udział 258 osób (spośród 260, które ukończyły fazę zaślepioną). W trakcie trwania badania 26% pacjentów przerwało terapię z powodu działań niepożądanych, 5% z powodu braku skuteczności. Średnia dawka rotygoty w chwili zakończenia leczenia wynosiła 10,1 mg/dobę (w fazie zaślepionej 7,2 i 9,5 mg/dobę, w zależności od ramienia). Przeciętna dawka lewodopy wynosiła 1 530 mg/dobę.

Wyniki w zakresie codziennych czynności (UPDRS) powróciły do wartości sprzed fazy zaślepionej po ok. 2 latach terapii, w chwili zakończenia leczenia pacjenci uzyskali wynik średnio o 4,1 punktu większy niż przed rozpoczęciem fazy zaślepionej. Przez cały okres obserwacji wyniki dotyczące funkcji motorycznych (UPDRS) utrzymywały się średnio poniżej poziomu zaobserwowanego w chwili rozpoczynania fazy zaślepionej.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były senność (58,1% pacjentów), upadki (40,3%) oraz reakcje skórne w miejscach naklejenia plastra (32,6%), a także obrzęki (31%).

SP516 (kontynuacja CLEOPATRA-PD)

Faza otwarta, stanowiąca kontynuację badania CLEOPATRA-PD, zakładała 4-letnią obserwację pacjentów stosujących rotygotynę. Maksymalna dawka rotygoty wynosiła 16 mg/dobę.

W badaniu wzięło udział 395 osób (spośród 428, które ukończyły fazę zaślepioną). W trakcie badania 19% pacjentów przerwało terapię z powodu działań niepożądanych, 7% z powodu braku skuteczności. Średnia dawka rotygoty w chwili zakończenia leczenia wynosiła 11,6 mg/dobę (w fazie zaślepionej 12,95 mg/dobę). Przeciętna dawka lewodopy wynosiła 1 408 mg/dobę.

Wyniki w zakresie codziennych czynności (UPDRS) powróciły do wartości sprzed fazy zaślepionej po ok. 2,5 latach terapii, w chwili zakończenia leczenia pacjenci uzyskali wynik średnio o 0,8 punktu większy niż przed rozpoczęciem fazy zaślepionej. Przez cały okres obserwacji wyniki dotyczące

funkcji motorycznych (UPDRS) utrzymywały się średnio poniżej poziomu zaobserwowanego w chwili rozpoczęcia fazy zaślepionej.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: senność (33,7% pacjentów), reakcje skórne w miejscach naklejenia plastra (26,1%), upadki (15,9%), a także dyskinezy, nudności.

7.7. Rejestry

Odnaleziono informacje o istnieniu 4 rejestrów pacjentów z chorobą Parkinsona, wszystkich prowadzonych w USA, przy czym na chwilę obecną tylko jeden z nich publikuje dane online (*Nebraska Parkinson's Disease Registry Data* [79]). Pozostałe (*California Parkinson's Disease Registry* [80], *Parkinson's Disease Registry of the Muhammad Ali Parkinson Center* [81], *The Washington State Parkinson Disease Registry* [82]) znajdują się w fazie rozwojowej lub nie udostępniają danych.

Wyniki rejestru *Nebraska Parkinson's Disease Registry Data* przedstawiają jedynie dane o liczbie nowo zdiagnozowanych przypadków choroby Parkinsona w latach 1997-2010. Nie przedstawiono danych dotyczących terapii, w tym stosowanych leków czy dawki.

Nie odnaleziono opublikowanych wyników rejestrów pacjentów z chorobą Parkinsona prowadzonych w Europie.

7.8. Badania w toku

W celu odnalezienia aktualnie trwających lub zakończonych, lecz na chwilę obecną nieopublikowanych, badań klinicznych oceniających skuteczność i profil bezpieczeństwa rotygoty w leczeniu choroby Parkinsona, przeszukano rejestr *ClinicalTrials.gov* [83] z zastosowaniem zapytania „*rotigotine OR neupro*”.

Odnaleziono 52 badania (stan na dzień 25.04.2012 r.) i na podstawie analizy opisów uwzględniono 21 z nich. Badania odrzucone dotyczyły innych jednostek chorobowych, posiadały opublikowane wyniki lub były przeprowadzone wśród pacjentów rasy mongoloidalnej. Szczegółowe informacje dotyczące populacji, interwencji oraz punktów końcowych w badaniach uwzględnionych przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15.
Rotygotyna w leczeniu choroby Parkinsona: badania w toku

Badanie (status)	Tytuł	Populacja	Interwencje; czas trwania badania	Pierwszorzędowy punkt końcowy
NCT00243971 (zakończone)	<i>A Trial to Compare the Efficacy of Rotigotine Transdermal Patch to That of Ropinirole on Early Morning Motor Impairment and Sleep Disorders in Subjects With Early-Stage, Idiopathic Parkinson's Disease</i>	Wczesna, idiopatyczna choroba Parkinsona	ROT, ROP; Maksymalnie 8-10 tygodni	Poranna sprawność ruchowa i zaburzenia snu
NCT00296192 (zakończone)	<i>Efficacy, Safety and Tolerability of Rotigotine Nasal Spray for the Acute Treatment of Parkinson Symptoms</i>	Zaawansowana, idiopatyczna choroba Parkinsona	ROT, placebo; 15 dni	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie
NCT00501969 (zakończone)	<i>An Open-Label Extension Trial to Assess the Safety of Long-Term Treatment of Rotigotine in Advanced-Stage Parkinson's Disease</i>	Zaawansowana, idiopatyczna choroba Parkinsona	ROT; 5 lat	Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane
NCT00505687 (zakończone)	<i>An Open-Label Extension Trial to Assess the Safety and Tolerability of Long Term Treatment of Rotigotine in Subjects With Idiopathic Parkinson's Disease</i>	Idiopatyczna choroba Parkinsona	ROT; 4 lata	Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane
NCT00519532 (zakończone)	<i>Long-term Extension of RECOVER- Long-term Effect of the 24h Transdermal Delivery of Rotigotine in Subjects With Idiopathic Parkinson's Disease</i>	Idiopatyczna choroba Parkinsona	ROT; 13 tygodni	Zmiana w wyniku w części 3 skali UPDRS w 13 tygodniu względem początku badania
NCT00522379 (zakończone)	<i>Trial to Assess Parkinson's Disease (PD) Symptom Control to Four Doses of Rotigotine in a Transdermal Patch</i>	Zaawansowana choroba Parkinsona	ROT, placebo; 16 tygodni	Zmiana w liczbie godzin spędzonych w fazie off, mierzona z pomocą wpisów w dziennikach pacjentów
NCT00594165 (zakończone)	<i>An Open-Label Extension Trial to Assess the Safety of Long-Term Treatment of Rotigotine in Early-Stage Parkinson's Disease.</i>	Wczesna, idiopatyczna choroba Parkinsona	ROT; 7 lat	Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane

Badanie (status)	Tytuł	Populacja	Interwencje; czas trwania badania	Pierwszorzędowy punkt końcowy
NCT00594386 (zakończone)	<i>An Open-Label Extension Trial to Assess the Safety of Long-Term Treatment of Rotigotine in Advance-Stage Parkinson's Disease (SP715)</i>	Zaawansowana, idiopatyczna choroba Parkinsona	ROT; 6 lat	Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane
NCT00594464 (zakończone)	<i>A Trial of Neupro® (Rotigotine Transdermal Patch) in Patients With Parkinson's Disease Undergoing Surgery (NEUPOS)</i>	Idiopatyczna choroba Parkinsona	ROT; maksymalnie 2 tygodnie	Skuteczność i bezpieczeństwo podczas operacji wymagających znieczulenia ogólnego
NCT00599196 (zakończone)	<i>An Open-Label Extension Trial to Assess the Safety of Long-Term Treatment of Rotigotine in Early-Stage Parkinson's Disease</i>	Wczesna choroba Parkinsona	ROT; 6 lat	Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane
NCT00599339 (badanie w toku)	<i>Transdermal Rotigotine User Surveillance Study (TRUST)</i>	Idiopatyczna choroba Parkinsona	Badanie obserwacyjne; 33 miesiące	Zmiana w wyniku w części 3 skali UPDRS względem początku badania
NCT01095484 (badanie w toku)	<i>Named Patient Program With Rotigotine Transdermal System</i>	Choroba Parkinsona	Badanie obserwacyjne; maksymalnie 48 miesięcy	Działania niepożądane oceniane przez pacjenta lub koordynatora badania
NCT01159691 (zakończone)	<i>Change of Gastrointestinal Complaints After Switch From Oral Parkinson's Treatment to Neupro® Transdermal Patch (NON-GI)</i>	Idiopatyczna choroba Parkinsona, występujące objawy żołądkowo-jelitowe	Badanie obserwacyjne; około 6 tygodni	Ciężkość objawów żołądkowo-jelitowych, satysfakcja pacjenta z leczenia
NCT01300819 (rekrutacja)	<i>Placebo-controlled Study in Patients With Parkinson's Disease to Evaluate the Effect of Rotigotine on Non-motor Symptoms</i>	Idiopatyczna choroba Parkinsona	ROT, placebo; 12 tygodni	Zmiana wyniku w skali NMSS * względem początku badania
NCT01330290 (zakończone)	<i>Caregivers' and Physicians' Treatment Preference in Parkinson Patients Treated With Neupro® Requiring Caregiver Support (CARE-ACT)</i>	Idiopatyczna choroba Parkinsona	Badanie obserwacyjne; co najmniej 1 miesiąc	Średni wynik ROT według oceny lekarza i opiekującego się chorym w porównaniu z ich ocenami terapii doustnej

Badanie (status)	Tytuł	Populacja	Interwencje; czas trwania badania	Pierwszorzędowy punkt końcowy
NCT01338896 (zakończone)	<i>Study to Compare Adhesiveness of Two Different Rotigotine Patch Formulations</i>	Choroba Parkinsona	ROT; 2 dni	Średnia adhezyjność plastra w ciągu 2 dni terapii
NCT01504529 (rekrutacja)	<i>Non-interventional, Retrospective, Multi-center Study to Evaluate Non-motor Symptoms in Advanced Parkinson Disease (PD) Patients Already Treated With Rotigotine (RETO-PD)</i>	Zaawansowana choroba Parkinsona	Badanie obserwacyjne; co najmniej 6 miesięcy	Sześciomiesięczna zmiana w NMS oceniona za pomocą PDNMS-Q ****
NCT01519882 (rekrutacja)	<i>Sleep Efficiency Assessed by Polysomnography (PSG Sleep Lab Testing) in Advanced Parkinson's Disease (REFRESH-PD)</i>	Zaawansowana choroba Parkinsona	ROT, placebo; 4 tygodnie	Procentowa, czterotygodniowa zmiana w skali SEI ***
NCT01523301 (rekrutacja)	<i>Rotigotine Versus Placebo to Evaluate the Efficacy on Depressive Symptoms in Idiopathic Parkinson's Disease Patients</i>	Idiopatyczna choroba Parkinsona	ROT, placebo; 19 tygodni (wczesna postać choroby) lub 23 tygodnie (zaawansowana)	Zmiana wyniku w skali HAM-D ** względem początku badania
NCT01536015 (rekrutacja)	<i>Effect of Rotigotine on Motor Symptoms in Patients With Advanced Parkinson's Disease (PD) With Motor Fluctuations and Gastroparesis (ROADMAP)</i>	Zaawansowana choroba Parkinsona z fluktuacjami i gastroparézą	ROT, placebo; 9 tygodni	Zmiana w liczbie godzin spędzonych w fazie off; średnia liczba godzin w fazie off w ciągu doby
NCT01554306 (rekrutacja)	<i>Measuring the Effects of Continuous Dopaminergic Stimulation on Nocturnal Movements in Parkinson's Disease</i>	Choroba Parkinsona	Badanie obserwacyjne; maksymalnie 1 rok	Obserwacja zmian ułożenia ciała podczas snu

* Skala objawów niemotorycznych (*Non-motor Symptom Scale*)

** Skala depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Scale*)

*** Wskaźnik efektywności snu (*Sleep Efficiency Index*)

**** NMS = objawy niemotoryczne (*non-motor symptoms*); PDNMS-Q = kwestionariusz oceny objawów niemotorycznych (*Parkinson's Disease Non-Motor Symptoms Questionnaire*)

***** CGI = skala ogólnej oceny klinicznej (*clinical global Impression*), PGI = skala ogólnego wrażenia w ocenie pacjenta (*Patient's Global Impression*)

***** Powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (*Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*)

8. REKOMENDACJE DOTYCZĄCE FINANSOWANIA LEKÓW

W ramach analizy problemu decyzyjnego poszukiwano rekomendacji opublikowanych przez następujące instytucje HTA:

- Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM [84]; Polska),
- Scottish Medicines Consortium (SMC [85]; Szkocja),
- National Institute for Clinical Excellence (NICE [86]; Wielka Brytania),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC [87]; Australia),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH [88]; Kanada),
- French National Authority for Health (HAS [89]; Francja).

Zestawienie decyzji dotyczących finansowania leków przeciwparkinsonowych oraz innych rekomendacji zestawiono w Tabeli 16 oraz Tabeli 17.

Lewodopa

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych opcji terapeutycznych, lewodopa stanowi „złoty standard” w leczeniu choroby Parkinsona od wielu lat.

Agoniści dopaminy

SMC dwukrotnie rozpatrywało wnioski o finansowanie rotygotyiny ze środków publicznych. Zgłoszenie z 2006 roku dotyczyło zastosowania leku w monoterapii wczesnego stadium choroby Parkinsona i uzyskało rekomendację negatywną [90]. Rok później konsorcjum zatwierdziło możliwość stosowania rotygotyiny jako terapii skojarzonej z lewodopą w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, gdy działanie lewodopy słabnie lub pacjent doświadcza powikłań motorycznych (efekt końca dawki, fluktuacje *on-off*) [91]. W 2008 roku SMC wydało pozytywną rekomendację dla stosowania ropinirolu CR wśród pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych dotychczas skutecznie ropinirolem IR [92]. SMC przedstawiło swoje stanowisko także odnośnie stosowania pramipeksolu [93], rekomendując jego finansowanie we wczesnej oraz późnej chorobie Parkinsona.

W 2006 roku instytut NICE wydał pozytywną rekomendację w sprawie stosowania agonistów dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona, zarówno w monoterapii, jak i w terapii dodanej do lewodopy. Rekomendacja ta dotyczy jednak całej klasy leków, nie zaś konkretnych substancji lub preparatów.

Australijski PBAC w 2008 roku pierwotnie wydał negatywną [94] rekomendację dla stosowania rotygotyiny we wczesnej chorobie Parkinsona. Zaaprobowano jednak możliwość stosowania leku

w skojarzeniu z lewodopą+inhibitorem dekarboksylazy. Ponadto, PBAC wydał pozytywne rekomendacje dla kabergoliny [95] oraz pramipeksolu [96].

W marcu 2009 roku AOTM wydała rekomendację o niefinansowaniu ze środków publicznych rotygotyny [40] w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona w ramach wykazu leków refundowanych. Rekomendacje AOTM dla ropinirolu oraz piribedylu w sprawie usunięcia przedmiotowych świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany ich poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji są w trakcie przygotowywania [97].

Francuski HAS w styczniu 2007 i kwietniu 2008 roku pozytywnie rozpatrzył wniosek o wpisanie rotygotyny na wykaz leków refundowanych (przy 65% poziomie refundacji) do stosowania w terapii pacjentów z wczesną (2007 rok) i zaawansowaną (2008 rok) chorobą Parkinsona. Jednocześnie zarekomendowano wpisanie rotygotyny także na listę leków zatwierdzonych do stosowania m.in. w szpitalach. [98] HAS rekomenduje także refundację ropinirolu [99] i pramipeksolu. [100]

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania agonistów dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona wydanych przez CADTH. Jedyną informacją opublikowaną przez tę instytucję był artykuł podsumowujący dostępną wiedzę dotyczącą rotygotyny w wydawanym przez CADTH biuletynie *Issues in Emerging Technologies* [101]. W biuletynie tym publikowane są informacje (m.in. skuteczność, bezpieczeństwo, koszty terapii, status refundacyjny, krytyczna ocena dostępnych dowodów naukowych) o lekach, które nie są na czas wydania artykułu powszechnie stosowane w Kanadzie, jednak dla których pozytywną decyzję o refundacji w większości przypadków przewiduje się w przeciągu najbliższych 6–18 miesięcy. [102]

Inhibitory MAO-B

W przypadku selegiliny odnaleziono pozytywne rekomendacje HAS [103] i rekomendacje instytutu NICE, który dopuścił stosowanie selegiliny i rasagiliny w ramach leczenia choroby Parkinsona. W przypadku rasagiliny przeważają jednak rekomendacje negatywne (AOTM [104], SMC [105], CADTH [106], PBAC [107]), za wyjątkiem pozytywnej rekomendacji HAS [108].

Inhibitory COMT

W przypadku większości odnalezionych rekomendacji (SMC [109], CADTH [110], PBAC [111], HAS [112]) entakapon jest rekomendowany wyłącznie jako terapia skojarzona z lewodopą w kombinacji z inhibitorem dekarboksylazy. AOTM nie rekomenduje finansowania entakaponu i tolkaponu ze środków publicznych ([113, 114]). W przypadkach pozostałych agencji nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania tolkaponu, za wyjątkiem stanowisk NICE i HAS [115], które rekomenduje stosowanie obu wymienionych powyżej leków.

CADTH wydała pozytywną rekomendację dla lewodopy skojarzonej z inhibitorem dekarboksylazy i inhibitorem COMT [110]. Odmienne stanowisko przedstawiła AOTM, nie rekomendując finansowania

preparatu złożonego (lewodopa + karbidopa + entakapon) w leczeniu choroby Parkinsona w ramach wykazu leków refundowanych [116].

Tabela 16.
Rekomendacje dotyczące finansowania leków przeciwparkinsonowych

Lek	AOTM	NICE	SMC	PBAC	CADTH	HAS
Lewodopa + inhibitor dekarboksylazy	–	✓ ^{de}	– ^a	– ^a	– ^a	✓ ^{de}
Agoniści dopaminy						
Bromokryptyna	–	✓ ^{cde}	–	–	–	–
Kabergolina	–		–	✓ ^{de}	–	–
Piribedyl	–		–	–	–	–
Ropinirol	–		✓ ^{de}	–	–	✓ ^{de}
Pramipeksol	–		✓ ^{de}	✓ ^{de}	–	✓ ^{de}
Rotygotylna	X		✓ ^e	✓ ^e	–	✓ ^{de}
I MAO-B						
Selegilina	–	✓ ^{de}	–	–	–	✓ ^{de}
Rasagilina	X		X	X	X	✓ ^{de}
I COMT						
Entakapon	X	✓ ^{de}	✓ ^{be}	✓ ^{be}	✓ ^{be}	✓ ^{be}
Tolkapon	X		–	–	–	✓ ^{be}

✓ Rekomenduje, X nie rekomenduje, – brak rekomendacji.

a) brak rekomendacji dla preparatów doustnych, preparaty dojelitowe nie są rekomendowane; b) rekomendacja dotyczy preparatów złożonych entakapon+lewodopa+karbidopa; c) rekomendacje dotyczą DA jako grupy leków, a nie pojedynczych preparatów, d) rekomendacja dotyczy stosowania leku w terapii wczesnej postaci PD, e) rekomendacja dotyczy stosowania leku w terapii późnej postaci PD.

Tabela 17.
Przegląd decyzji refundacyjnych oraz rekomendacji dotyczących stosowania rotygoty

Opiniodawca	Wskazanie rejestracyjne	Rekomendowana grupa docelowa	Decyzja	Data wydania decyzji
Decyzje refundacyjne				
SMC [85]	Wczesna choroba Parkinsona (w ramach monoterapii).	Nie wyszczególniono.	Negatywna	Lipiec 2006 [90]
	Zaawansowana choroba Parkinsona (w terapii skojarzonej z lewodopą).	Pacjenci, u których transdermalna droga podania leku ułatwi proces leczenia.	Pozytywna	Czerwiec 2007 [91]
PBAC [87]	Zaawansowana choroba Parkinsona.	Pacjenci leczeni lewodopą.	Pozytywna	Czerwiec 2008 [111]
AOTM [84]	Wczesna lub zaawansowana choroba Parkinsona.	Nie wyszczególniono.	Negatywna	Maj 2009 [40]
HAS [89]	Zaawansowana choroba Parkinsona.	Pacjenci leczeni lewodopą.	Pozytywna	Kwiecień 2008 [98]
Pozostałe rekomendacje				
Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee [117]	Wczesna lub zaawansowana choroba Parkinsona.	Ograniczone stosowanie; nie wyszczególniono precyzyjnych kryteriów.	Pozytywna	Kwiecień 2007 [118]
CADTH [88]		Pacjenci, u których występują problemy z <i>compliance</i> lub dysfagią.	Brak*	Luty 2008 [101]
Greater Manchester Medicines Management Group [119]		Pacjenci, u których doustni DA są nieskuteczni lub w przypadku występowania u pacjenta problemów z polykaniem.	Pozytywna	Sierpień 2007 [120]
East Lancashire Medicines Management Board [121]		Pacjenci w zaawansowanym stadium, u których pozostałe leki nie są dobrze tolerowane, są nieskuteczne, a także mający problemy z <i>compliance</i> lub dysfagią.	Pozytywna	Lipiec 2007 [122]
Worcestershire Area Prescribing Committee [123]		Pacjenci z dysfagią.	Pozytywna	Październik 2009 [124]

* Dokument stanowi wstępną ocenę technologii medycznej, nie jest rekomendacją.

9. KOSZTY LECZENIA CHOROBY PARKINSONA

9.1. Status refundacyjny i ceny leków

Rotygotyna

Rotygotyna nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. W sprzedaży aptecznej dostępne są opakowania zawierające 7 lub 28 systemów transdermalnych uwalniających w ciągu doby 2 mg, 4 mg, 6 mg lub 8 mg substancji. [REDACTED]

Tabela 18.

Dawka rotygotyny	Liczba plastrów w opakowaniu	Cena detaliczna za opakowanie	Cena detaliczna za plaster
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	28	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 20.
Status refundacyjny leków przeciwparkinsonowych w Polsce

Grupa leków	Substancja czynna	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją *	Poziom odpłatności
Dopa i jej pochodne	Lewodopa (+benserazyd/karbidopa)	168.0	Choroba i zespół Parkinsona	Ryczałt
Agoniści receptorów dopaminy	Bromokryptyna	62.0	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Ryczałt
	Piribedyl	170.0	Choroba i zespół Parkinsona	30%
	Ropinirol	170.0	Choroba i zespół Parkinsona	30%
	Rotygotyna	Nierefundowana		
	Kabergolina	Nierefundowana		
	Pergolid	Nierefundowany		
	Pramipeksol	Nierefundowany		
Inhibitory MAO-B	Selegilina	171.0	Choroba i zespół Parkinsona	Ryczałt
	Rasagilina	Nierefundowana		
Inhibitory COMT	Entakapon	Nierefundowany (także w kombinacji lewodopa+karbidopa+entakapon)		
	Tolkapon	Nierefundowany		
Leki antycholinergiczne	Biperiden	167.0	Choroba i zespół Parkinsona	30%
	Triheksyfenidyl	Nierefundowany		
	Metiksen	Nierefundowany		
Blokery receptora NMDA	Amantadyna	169.0	Choroba i zespół Parkinsona	30%*

* dotyczy wskazań rejestracyjnych

Tabela 21.
Ceny leków refundowanych stosowanych w chorobie Parkinsona (kwiecień 2012)

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Dawka jednostkowa	Postać	Wielkość opakowania	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Kwota refundacji
Lewodopa + benserazyd	Madopar	50 + 12,5 mg	Kapsułki	100	33,45	26,00	10,65	22,80
		50 + 12,5 mg	Tabletki do przygotowania zawiesiny	100	33,45	26,00	10,65	22,80
		100 + 25 mg	Kapsułki	100	55,22	26,00	32,42	22,80
		100 + 25 mg	Tabletki do przygotowania zawiesiny	100	58,36	52,00	9,56	48,80
		200 + 50 mg	Kapsułki	100	103,99	103,99	3,56	100,43
		200 + 50 mg	Tabletki	100	103,99	103,99	3,56	100,43
	Madopar HBS	100 + 25 mg	Kapsułki	100	58,36	52,00	9,56	48,80
Lewodopa + karbidopa	Nakom	100 + 25 mg	Tabletki	100	69,65	69,65	4,44	65,21
	Nakom Mite	250 + 25 mg	Tabletki	100	55,27	52,00	6,47	48,80
	Sinemet CR	200 + 50 mg	Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	100	96,77	96,77	3,56	93,21
Bromokryptyna	Bromergon	2,5 mg	Tabletki	30	20,21	20,21	3,20	17,01
	Bromocorn	2,5 mg	Tabletki	30	17,78	17,78	3,20	14,58
Piribedyl	Pronoran	50 mg	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu	30	33,81	33,81	10,14	23,67
Ropinirol	Aropilo	0,25 mg	Tabletki	210	45,59	42,63	15,75	29,84
		0,5 mg	Tabletki	21	11,38	8,53	5,41	5,97
		1 mg	Tabletki	21	19,36	17,05	7,43	11,93
		2 mg	Tabletki	21	36,79	34,1	12,92	23,87
		5 mg	Tabletki	21	86,58	85,26	26,9	59,68
	Rolpryna	2 mg	Tabletki	28	47,68	45,47	15,85	31,83
		4 mg	Tabletki	28	90,94	90,94	27,28	63,66
		8 mg	Tabletki	28	173,52	173,52	52,06	121,46
	Ceuronex	0,25 mg	Tabletki	21	6,21	4,26	3,23	2,98
		2 mg	Tabletki	21	38,12	34,1	14,25	23,87
		5 mg	Tabletki	21	92,76	85,26	33,08	59,68
	Parnirol	0,25 mg	Tabletki	21	6,21	4,26	3,23	2,98
0,5 mg		Tabletki	21	11,95	8,53	5,98	5,97	

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Dawka jednostkowa	Postać	Wielkość opakowania	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Kwota refundacji
		1 mg	Tabletki	21	20,17	17,05	8,24	11,93
		2 mg	Tabletki	21	38,36	34,1	14,49	23,87
		5 mg	Tabletki	21	90,45	85,26	30,77	59,68
	Requip	0,5 mg	Tabletki	21	12,3	8,53	6,33	5,97
		1 mg	Tabletki	21	23,95	17,05	12,02	11,93
		2 mg	Tabletki	21	47,37	34,1	23,5	23,87
		5 mg	Tabletki	21	118,65	85,26	58,97	59,68
		2 mg	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu	28	77,73	45,47	45,9	31,83
		4 mg	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu	28	157,96	90,94	94,3	63,66
		8 mg	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu	28	316,81	181,88	189,49	127,32
Selegilina	Segan	5 mg	Tabletki	60	22,03	22,03	6,4	15,63
	Selgres	5 mg	Tabletki	50	19,14	18,36	6,11	13,03
Biperiden	Akineton	2 mg	Tabletki (5 blistrów x 10 tab.)	50	19,53	19,53	5,86	13,67
		2 mg	Tabletki (50 tab.)	50	20,68	19,53	7,01	13,67
Amantadyna	Viregyt K	100 mg	Tabletki	50	20,63	20,63	6,19	14,44

Liczba pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona

Zaawansowana postać choroby Parkinsona określana jest najczęściej jako stadium, w którym występują powikłania charakterystyczne dla długotrwałej terapii lewodopą: dyskinezy i fluktuacje ruchowe [2], często elementem definicji stopnia zaawansowania jest ocena w skali Hoehn&Yahr. Nie odnaleziono jednak badań, które wskazywałyby proporcję pacjentów z zaawansowaną i wczesną chorobą Parkinsona w Polsce.

Z opinii niezależnego eksperta wynika, że w polskiej praktyce klinicznej lewodopa jest elementem pierwszej linii farmakoterapii choroby Parkinsona u 70% nowo zdiagnozowanych przypadków (rozdział 5.1). Ponieważ docelowo każdy pacjent leczony będzie lewodopą, odsetek wszystkich chorych stosujących lewodopę powinien wynosić między 70% a 100%. Na potrzeby wstępnej kalkulacji liczebności populacji przyjęto środkową wartość, tj. 85%.

W celu oszacowania liczby chorych z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona, tj. z powikłaniami ruchowymi wynikającymi ze stosowania lewodopy, wykorzystano dane pochodzące z publikacji Schrag 2000 [128]. W badaniu tym oceniono występowanie fluktuacji ruchowych i dyskinez u 87 niewyselekcjonowanych pacjentów o średniej wieku ok. 71 lat i czasie trwania choroby ok. 6,8 lat. Pacjenci przyjmowali lewodopę przeciętnie od 5 lat. Odsetki pacjentów, u których zaobserwowano fluktuacje ruchowe lub dyskinezy, wyniosły odpowiednio 40% i 28%. Występowanie fluktuacji ruchowych było najsilniej skorelowane z czasem trwania choroby oraz przyjmowaną dawką lewodopy, natomiast dyskinezy w największym stopniu zależały od czasu trwania farmakoterapii lewodopą. Na potrzeby wstępnej kalkulacji liczebności populacji i subpopulacji przyjęto zatem, że 40% spośród pacjentów leczonych lewodopą znajduje się w zaawansowanym stadium choroby.

Z przeprowadzonych obliczeń wynika, że liczba pacjentów stosujących lewodopę wyniesie ok. 85 tys. w 2011 roku i wzrośnie do ok. 89 tys. w 2015 roku. Liczba pacjentów z powikłaniami ruchowymi (w zaawansowanym stadium choroby) wyniesie ok. 34 tys. w 2011 roku i wzrośnie do ok. 36 tys. w 2015 roku (Tabela 24).

Liczba pacjentów z chorobą Parkinsona i problemami z przełykaniem

Odnalezione badania dotyczące problemów z przełykaniem w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona wskazują, że problem ten dotyczy subiektywnie 15-55% osób. W badaniach brali udział zarówno chorzy we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium choroby. Badanie Walker 2010 [23], w którym problemy z przełykaniem tabletek zgłosiło 15% uczestników, zostało przeprowadzone wśród chorych uczestniczących w badaniu epidemiologicznym. Wydaje się zatem, że taki odsetek najlepiej oddaje chorobowość w ogólnej populacji osób z chorobą Parkinsona. W innych odnalezionych badaniach, z których nie skorzystano w poniższych kalkulacjach, raportowano obiektywne występowanie dysfagii, które jest większe niż to wyrażane subiektywnie przez pacjentów, a także badano występowanie problemów z przełykaniem w niereprezentatywnych populacjach (rozdział 3.2).

Z przeprowadzonych wstępnie obliczeń wynika, że problem z przełykaniem tabletek dotyczy ok. 15 tys. pacjentów z chorobą Parkinsona (2011 rok), liczba ta będzie sukcesywnie wzrastać w ciągu najbliższych pięciu lat i osiągnie wartość bliską 16 tys. w 2015 roku (Tabela 24).

Tabela 24.
Prognoza liczby pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona na lata 2011 – 2015 [tys.]

Parametr	2011	2012	2013	2014	2015
Liczba pacjentów z chorobą Parkinsona	100,5	101,6	102,6	103,7	104,9
Liczba pacjentów stosujących lewodopę	85,4	86,3	87,2	88,2	89,1
Liczba pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (z powikłaniami motorycznymi)	34,2	34,5	34,9	35,3	35,7
Liczba pacjentów z problemami z przełykaniem	15,1	15,2	15,4	15,6	15,7

9.3. Koszty terapii

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 25.
Kwota refundacji i odpłatność pacjenta za terapię rotygotyną w zależności od wariantu refundacji

Wariant refundacji	Kwota refundacji / opakowanie	Odpłatność pacjenta / opakowanie	Kwota refundacji / roczna terapia	Odpłatność pacjenta / roczna terapia
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów na rotygotynę zależą od wielkości populacji, w której lek będzie refundowany, sposobu refundacji oraz od rozpowszechnienia leku. W poniższych tabelach przedstawiono wydatki płatnika publicznego przy prognozowanym stanie populacji pacjentów na 2012 rok przy założeniu, że rotygotyna będzie finansowana w populacjach:

- pacjentów z wczesną lub zaawansowaną chorobą Parkinsona (Tabela 26),
- pacjentów z wczesną chorobą Parkinsona (Tabela 27),
- pacjentów w późnym stadium choroby Parkinsona (Tabela 28),
- pacjentów z problemami z przełykaniem, niezależnie od stadium zaawansowania (Tabela 29).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 26.
Roczne koszty refundacji rotygoty w populacji pacjentów z wczesną/późną chorobą Parkinsona [mln zł]

Wariant refundacji	Rozpowszechnienie – pacjenci z wczesną/późną chorobą Parkinsona		

Tabela 27.
Roczne koszty refundacji rotygoty w populacji pacjentów z wczesną chorobą Parkinsona [mln zł]

Wariant refundacji	Rozpowszechnienie – pacjenci z wczesną chorobą Parkinsona		

Tabela 28.
Roczne koszty refundacji rotygoty w populacji pacjentów z późną chorobą Parkinsona [mln zł]

Wariant refundacji	Rozpowszechnienie – pacjenci z późną chorobą Parkinsona		

Tabela 29.
Roczne koszty refundacji rotygoty w populacji pacjentów z problemami z przelitykaniem [mln zł]

Wariant refundacji	Rozpowszechnienie – pacjenci z problemami z przelitykaniem		
	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■

9.4. Koszty choroby

Koszty choroby Parkinsona oszacowano w badaniu von Campenhausen 2010, w którym przeanalizowano dane z 6 państw: Niemiec, Portugalii, Włoch, Austrii, Czech oraz Rosji. W analizie przyjęto perspektywę społeczną, mierząc zarówno koszty bezpośrednie (opieka szpitalna i ambulatoryjna, leki przeciwparkinsonowe), jak i pośrednie (koszty utraty produktywności).

Dane, na podstawie których zostały oszacowane koszty choroby zebrano wśród 486 pacjentów z chorobą Parkinsona przy użyciu standaryzowanego kwestionariusza. Pacjenci zostali poproszeni o wypełnienie kwestionariusza w dwóch punktach czasowych: podczas wizyty początkowej (wówczas poproszono pacjentów o określenie wydatków poniesionych na leczenie PD w ciągu minionych trzech miesięcy) oraz trzy miesiące później. Łącznie uzyskano dane z sześciomiesięcznego okresu, który stanowił podstawę do wyliczenia kosztów leczenia choroby Parkinsona.

Poszczególne dane kosztowe zostały zebrane w walutach lokalnych, a następnie na podstawie parytetu siły nabywczej i indeksu cen konsumpcyjnych przeliczone na euro (stan na rok 2008). Koszty leczenia choroby Parkinsona w podziale na poszczególne kategorie (hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, leki, koszty pośrednie) zestawione zostały w Tabela 30.

Leczenie Parkinsona w państwach Europy Zachodniej (Austria, Niemcy, Włochy) jest przeciętnie bardziej kosztowne niż w państwach Europy Wschodniej (Czechy, Rosja). Koszty związane z hospitalizacjami, wizytami ambulatoryjnymi oraz lekami stanowią od ok. 15% całkowitych kosztów (Czechy) do blisko 60% (Portugalia, Niemcy), przy czym wydatki na leki z perspektywy płatnika publicznego stanowią od ok. 10% (Czechy) do 35% (Niemcy). Koszty pośrednie związane z utratą produktywności (niezdolność do pracy wywołana chorobą) stanowią 30%-40% kosztów całkowitych leczenia choroby Parkinsona (Wykres 3).

Tabela 30.
Koszty leczenia choroby Parkinsona w horyzoncie 6 miesięcy [EUR]

Państwo	Kategoria kosztowa*					
	Opieka szpitalna	Opieka ambulatoryjna	Koszty leków**	Pozostałe koszty bezpośrednie***	Koszty pośrednie	Całkowite koszty
Austria	750	250	1 690	3 210	3 910	9 820
Niemcy	1 600	460	2 960	1 020	2 570	8 610
Włochy	800	170	1400	3 440	2 520	8 340
Czechy	170	90	610	2 480	2 160	5 510
Portugalia	860	260	600	340	940	3 000
Rosja	100	60	490	1 120	860	2 620

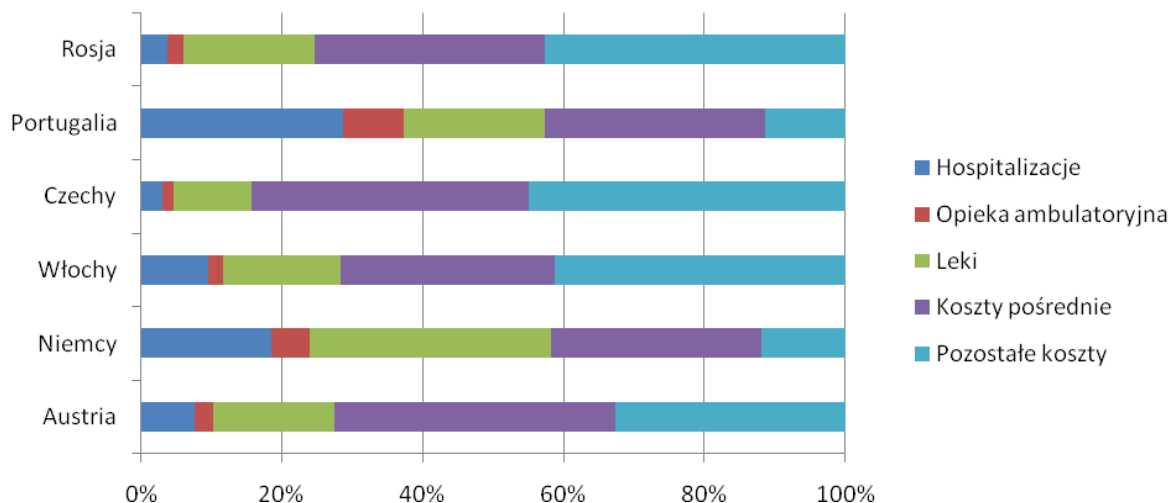
* Wszystkie wartości w tabeli podane są w euro według kursu z 2008 roku

** Koszty płatnika publicznego

*** Pozostałe koszty uwzględniają koszty zakupu dodatkowego wyposażenia, koszty opieki pielęgniarskiej, a także współpłacenie pacjentów

Wykres 3.
Struktura kosztów związanych z chorobą Parkinsona (von Campenhausen 2010)

Struktura kosztów choroby Parkinsona



10. ANALIZA POTENCJALNYCH FORM FINANSOWANIA PREPARATU NEUPRO W POLSKIM SYSTEMIE OCHRONY ZDROWIA

Ocena możliwości finansowania świadczenia opieki zdrowotnej pod kątem jego ewentualnego włączenia do koszyka świadczeń gwarantowanych, czyli finansowanych lub współfinansowanych ze środków publicznych przeprowadzona z perspektywy systemu ochrony zdrowia uwzględnia przede wszystkim perspektywę pacjenta oraz perspektywę płatnika publicznego.

Celem niniejszej oceny będzie kwalifikowanie rotygoty do koszyka świadczeń gwarantowanych biorąc pod uwagę wskazania rejestracyjne, zalecenia kliniczne, skuteczność i bezpieczeństwo terapii oraz opłacalność z jednoczesnym wyważeniem potencjalnych korzyści dla pacjenta i utrzymaniem budżetu publicznego płatnika. Proponowane rozwiązania powinny więc brać pod uwagę: wiek pacjenta, istniejące powikłania choroby, stopień aktywności społecznej i zawodowej, obecność innych schorzeń przewlekłych oraz preferencje wobec terapii i możliwości jej (współ)finansowania z własnych środków. Jednocześnie w tej ocenie konieczne jest uwzględnienie perspektywy płatnika publicznego, czyli wzięcie pod uwagę jego możliwości sfinansowania nowej terapii w ramach dostępnych środków finansowych oraz współistnienie adekwatnych do zakresu koszyka świadczeń gwarantowanych – mechanizmów umożliwiających zachowanie dyscypliny budżetowej.

Pacjenci z chorobą Parkinsona są już od wielu lat leczeni w Polsce z wykorzystaniem przede wszystkim „starych” leków finansowanych ze środków publicznych. Prawie wszyscy pacjenci z chorobą Parkinsona są leczeni lewodopą, która w większości przypadków jest terapią I rzutu. W związku z tym można wnioskować, że wzrost wielkości populacji w Polsce jest spowodowany kilkoma czynnikami, m.in. wzrostem świadomości choroby i wczesnym jej rozpoznawaniem oraz wydłużeniem życia osób z chorobą Parkinsona już leczonych.

Z uwagi na fakt, iż rotygota - w odróżnieniu od innych terapii w chorobie Parkinsona - ma postać transdermalną, czyni to ją szczególnie przydatną w leczeniu tych pacjentów, u których inne metody leczenia zawiodły (brak lub słaby efekt terapeutyczny spowodowany brakiem współpracy ze strony pacjenta), nie mogą być stosowane (formy doustne - subpopulacja pacjentów z dysfagią), są źle tolerowane lub nie są zalecane ze względów finansowych (Duodopa czy DBS).

Biorąc pod uwagę powyższe, konstrukcję zakresów koszyka świadczeń gwarantowanych (zgodną z aktualnie obowiązującym prawem) oraz uwzględniając wszystkie rozważane w niniejszej analizie wskazania terapeutyczne, zasadnym jest ocena finansowania rotygoty w ramach:

- terapeutycznego programu zdrowotnego (programu lekowego),
- wykazu leków refundowanych.

[Redacted text block]

Ze względu na wielość istniejących rozwiązań, konieczne pozostaje rozwiązanie kwestii odpłatności dla pacjentów, przy jednoczesnym uwzględnieniu poziomu odpłatności za leki. W tym aspekcie istnieje odwrotna zależność: im rozwiązanie jest bezpieczniejsze dla budżetu płatnika, tym mniej bezpieczne dla budżetu pacjenta. W Tabeli 31 scharakteryzowano korzyści i ograniczenia związane z finansowaniem rotygoty w ramach programu terapeutycznego (programu lekowego) i wykazu leków refundowanych w poszczególnych subpopulacjach.

Tabela 31.
Porównanie metod finansowania rotygoty w wybranych subpopulacjach

Populacja	TPZ (program lekowy)	Wykaz leków refundowanych (WLR)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Populacja	TPZ (program lekowy)	Wykaz leków refundowanych (WLR)
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Populacja	TPZ (program lekowy)	Wykaz leków refundowanych (WLR)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Populacja	TPZ (program lekowy)	Wykaz leków refundowanych (WLR)
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Im większa populacja pacjentów, tym bardziej powinny być rozważane scenariusze umożliwiające dostęp do terapii w ramach opieki otwartej, ale jednocześnie, tym bardziej powinny być rozważane rozwiązania – instrumenty podziału ryzyka - zabezpieczające budżet płatnika przed nadmiernymi wydatkami.

Możliwości finansowania rotygoty (począwszy od tych wiążących się z największą skłonnością płatnika do finansowania), których rozważenie wydaje się konieczne po analizie dostępnych danych i w kontekście sytuacji rynkowej, zestawiono w Tabela 32.

Tabela 32.
Podsumowanie analizy scenariuszy

Typ świadczenia	Opis populacji	Wielkość populacji	Możliwość wprowadzenia RSS	Ograniczenia
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

11. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

11.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla rotygotyny, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, stanowią pacjenci z chorobą Parkinsona niezależnie od stadium zaawansowania (wczesne, późne).

Wczesne stadium choroby Parkinsona definiowane jest jako początkowy etap rozwoju schorzenia, podczas którego lewodopa nie jest jeszcze stosowana, lub nie są jeszcze obserwowane powikłania związane z tą terapią. Późne stadium choroby Parkinsona definiowane jest jako etap, podczas którego pacjent zaczyna doświadczać powikłań wynikających ze stosowania lewodopy (tj. dyskinezy oraz fluktuacje ruchowe) i konieczne jest podjęcie działań mających na celu zmniejszenie dyskomfortu pacjenta. Elementem definicji stopnia zaawansowania jest często ocenia w skali Hoehn&Yahr.

Subpopulacje, które potencjalnie mogą odnieść największe korzyści ze stosowania rotygotyny w postaci transdermalnej to:

- osoby nietolerujące dostępnych opcji terapeutycznych (zaburzenia trawienia),
- osoby mające trudność w stosowaniu się do reżymu terapeutycznego leków doustnych (brak *compliance*),
- osoby z problemami z przetykaniem (dysfagią),
- populacja pacjentów po niepowodzeniu terapią ropirinolem.

11.2. Interwencja

Ocenianą interwencją jest rotygotyna w systemie transdermalnym dawkowana zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, stosowana w:

- monoterapii (wczesna choroba Parkinsona),
- terapii dodanej do lewodopy (wczesna i późna choroba Parkinsona).

Rotygotyna dostępna jest w plastrach uwalniających w ciągu doby 2 mg, 4 mg, 6 mg lub 8 mg substancji. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, maksymalną dawką rotygotyny we wczesnej chorobie Parkinsona jest 8 mg/24 h, a w zaawansowanym stadium 16 mg/24 h.

11.3. Komparatory

Wytyczne postępowania farmakologicznego w chorobie Parkinsona wskazują lewodopę w połączeniu z inhibitorem dekarboksylazy (LD) jako złoty standard leczenia. Obok lewodopy wymieniane są leki z grupy agonistów receptorów dopaminowych (DA), inhibitorów MAO-B (I MAO-B) oraz inhibitorów

COMT (I COMT). Lewodopa oraz DA i I MAO-B zalecane są w terapii wczesnej choroby Parkinsona, w zaawansowanym stadium wymienione grupy leków stosuje się w skojarzeniu z lewodopą, możliwe jest ponadto zastosowanie I COMT, także w skojarzeniu z lewodopą.

Wstępna analiza kliniczna przeprowadzona w odniesieniu do poszczególnych grup terapeutycznych wskazuje na skuteczność każdej z omawianych grup w zakresie kontroli objawów choroby. Brak jest możliwości wyciągnięcia jednoznacznych wniosków w odniesieniu do porównawczej skuteczności pomiędzy poszczególnymi grupami. Wydaje się, że najefektywniejsza jest lewodopa, a w dalszej kolejności agoniści receptora dopaminowego (DA), I MAO-B i I COMT. Profil bezpieczeństwa poszczególnych grup leków jest zróżnicowany. Stosowanie lewodopy wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia dyskinez. Ryzyko to wydaje się mniejsze w przypadku pozostałych grup leków.

██████████ na największy udział lewodopy (54%) w rynku leków stosowanych w chorobie Parkinsona. Drugą najpowszechniej stosowaną grupą leków są inhibitory MAO-B (21%), w tym głównie selegilina. Agoniści receptorów dopaminowych zajmują 9% rynku, z czego 74% przypada na ropinirol, a 26% na piribedyl. Sprzedaż bromokryptyny systematycznie malała i w chwili obecnej znajduje się na marginalnym poziomie. Należy zauważyć, że sprzedaż leków z grupy I MAO-B także systematycznie spada, podczas gdy sprzedawanych jest coraz więcej leków z grupy agonistów receptorów dopaminowych (głównie ropinirol).

Struktura rynku leków przeciwparkinsonowych w Polsce jest determinowana w największym stopniu przez warunki refundacji, gdyż wysoki udział pacjentów w kosztach leków jest skuteczną barierą ograniczającą dostęp do terapii. Leki nier refundowane: pramipeksol, kabergolina, rasagilina, entakapon i tolkapon posiadają marginalne udziały w rynku, a więc nie stanowią realnych opcji terapeutycznych w warunkach polskich. Do refundowanych leków przeciwparkinsonowych zaliczają się:

- preparaty lewodopy (w połączeniu z benserazydem lub karbidopą),
- ropinirol (DA),
- piribedyl (DA),
- bromokryptyna (DA),
- selegilina (I MAO-B).

Na podstawie informacji zebranych w ramach analizy problemu decyzyjnego wydaje się, że komparatorami dla rotygoty powinny być:

- **ropinirol**, który:
 - jest lekiem z tej samej grupy co rotygoty (nieergolinowy DA),
 - jest refundowany,
 - jest stosowany w terapii choroby Parkinsona,
 - został porównany z rotygotą w badaniu *head-to-head*,
 - posiada konkurencyjną pod względem stosowania postać farmaceutyczną (ropinirol o przedłużonym uwalnianiu),

- **placebo:**
 - ze względu na dostępność porównań bezpośrednich z rotygotyną.
- **opcjonalnie dodatkowo piribedyl**, który:
 - jest lekiem z tej samej grupy co rotygotyna (nieergolinowy DA),
 - jest prawdopodobnie lekiem o udowodnionej skuteczności we wczesnej postaci oraz o nieudowodnionej skuteczności w terapii zaawansowanej choroby Parkinsona,
 - jest stosowany w terapii choroby Parkinsona.

Opinia eksperta, zgodnie z którą w terapii choroby Parkinsona obowiązuje zasada tzw. „oszczędzania lewodopy”, tzn. możliwie późnego wprowadzenia jej do terapii, stanowi jedną z podstaw odrzucenia lewodopy jako komparatora rotygotyny. Ponadto rotygotyna nie została bezpośrednio porównana z lewodopą w randomizowanych badaniach klinicznych. Niemniej jednak ze względu na niski koszt preparatów lewodopy, wysoki udział w rynku oraz znaczny odsetek pacjentów we wczesnym stadium choroby rozpoczynający terapię od tego leku (rozdział 5.1), będzie rozważenie porównania rotygotyny z lewodopą (w przypadku rozpoczęcia terapii monoterapią Neupro) .

Można rozważyć ponadto porównanie z selegiliną (jako opcjonalne), która jest najtańszym z refundowanych preparatów stosowanych w chorobie Parkinsona. Argumentem przeciw porównywaniu rotygotyny z selegiliną jest odmienny mechanizm działania obu substancji oraz brak badań bezpośrednich.

Przyczyny wykluczenia z grona komparatorów pozostałych leków dostępnych w Polsce mogą być uzasadnione:

- brakiem refundacji (pramipeksol, kabergolina, rasagilina, entakapon, tolkapon),
- marginalnym udziałem w rynku (pramipeksol, kabergolina, rasagilina, entakapon, tolkapon),
- brakiem porównań bezpośrednich z rotygotyną (lewodopa, kabergolina, rasagilina, selegilina, entakapon, tolkapon),
- negatywnymi rekomendacjami agencji HTA, w tym AOTM (entakapon, rasagilina).

11.4. Punkty końcowe

Celem leczenia choroby Parkinsona jest zapewnienie odpowiedniej kontroli objawów choroby. Ponadto, istotnym aspektem choroby są powikłania (dyskinezy, fluktuacje ruchowe) wynikające ze stosowania lewodopy. Wydaje się zatem, że najistotniejszymi z punktu widzenia pacjenta i mającymi bezpośrednio przełożenie na jego jakość życia są punkty końcowe dotyczące stopnia kontroli objawów choroby, ryzyka wystąpienia powikłań terapii oraz działań niepożądanych.

W badaniach klinicznych stopień kontroli objawów choroby oraz nasilenie powikłań oceniane są najczęściej za pomocą:

- komponentów skali UPDRS (najczęściej II i III komponent),
- zmiany długości fazy *on*,

- zmiany długości fazy *off*,
- liczby epizodów *off*,
- występowania dyskinez,
- objawów pozaruchowych.

Wyżej wymienione punkty końcowe, a także punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa (działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane) powinny zostać uwzględnione w analizach oceny technologii medycznych dla rotygoty ze względu na ich bezpośredni wpływ na jakość życia pacjenta i, co za tym idzie, ich istotność kliniczną oraz istotność dla pacjenta.

12. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

12.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony agencji zrzeszonych w INAHTA, abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznej.

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona dla dwóch wskazań – wczesna choroba Parkinsona oraz późna choroba Parkinsona. We wczesnym stadium rotygoty zostanie porównana ze wszystkimi komparatorami, dla których dostępne będą badania *head-to-head* (placebo, ropinirol), dodatkowo zostanie wykonane porównanie pośrednie rotygoty z piribedylem przez wspólną grupę referencyjną (metoda Buchera), jeżeli jest możliwe (w przypadku wyboru tego typu komparatora). W zaawansowanym stadium choroby Parkinsona przeprowadzone zostanie porównanie bezpośrednie z placebo oraz porównanie pośrednie z ropinirolem przez wspólną grupę referencyjną (metoda Buchera).

Jednocześnie, ze względu na istniejące badania bezpośrednie proponujemy porównanie wszystkich leków z grupy agonistów receptorów dopaminowych w celu wykazania, który z nich jest lekiem o największej skuteczności i wskazania miejsca rotygoty w całej tej grupie leków. Jest to szczególnie istotne biorąc pod uwagę fakt, że rotygota została porównana z pramipeksolem, który wydaje się lekiem najsilniejszym w grupie, a nie wykazano różnic w skuteczności między terapiami.

Można także rozważyć przeprowadzenie porównania bezpośredniego z pramipeksolem, który co prawda nie jest komparatorem w warunkach polskiej praktyki klinicznej (brak refundacji), jednak wyniki takiego porównania można traktować jako porównanie z przedstawicielem grupy agonistów receptorów dopaminy.

12.2. Analiza ekonomiczna

W ramach oceny ekonomicznej przeprowadzona zostanie analiza minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (płatnik + pacjent w przypadku współpłacenia za leki).

Opłacalność stosowania rotygoty wyznaczona zostanie względem alternatywnych opcji terapeutycznych (komparatorów). Kluczowe i najbardziej niepewne założenia zostaną wykorzystane do zbudowania scenariuszów jednokierunkowych analiz wrażliwości, w których przetestowany zostanie wpływ tych założeń na opłacalność rotygoty

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [129].

12.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zawierać będzie analizę wpływu na budżet płatnika, ocenę aspektów etycznych, społecznych i wpływu na system ochrony zdrowia.


W ramach analizy wpływu na budżet zostanie przeprowadzona prognoza wydatków płatnika na 3 lata począwszy od teoretycznego wprowadzenia refundacji rotygotyny. Koszty zostaną oszacowane z perspektywy płatnika publicznego i poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik + pacjenci w przypadku współpłacenia za leki). Prognoza wydatków przeprowadzona zostanie metodą sprzedażową, która pozwoli uwzględnić:

- wszystkie leki stosowane chorobie Parkinsona,
- rzeczywistych udziałów leków w badanej populacji,
- rzeczywiste dawkowanie,
- stosowanie się do zaleceń (*compliance*),
- stosowanie leków poza wskazaniami (*off-label use*).

13. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. 2010.
2. NICE clinical guideline. Parkinson's Disease. Diagnosis and management in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10984/30088/30088.pdf> (7.2.2011).
3. SIGN. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign113.pdf> (7.2.2011).
4. Bogucki A, Sławek J. Ciągła stymulacja dopaminergiczna – doświadczenia kliniczne. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(4):385–395.
5. Friedman A. Choroby układu pozapiramidowego w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.
6. Sławek J. Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008; 4(3):119–124.
7. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*. 2006; 5(6):525–535.
8. Stan zdrowia ludności polski w 2004 r. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2006. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_stan_zdrowia_2004.pdf (3.2.2011).
9. The Professional's Guide to Parkinson's Disease. Parkinson's Disease Society. http://www.parkinsons.org.uk/pdf/B126_professionalsguide.pdf (4.2.2011).
10. Migliore L, Coppedè F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutation Research*. 2009; 674(1-2):73–84.
11. Schwab & England Activities of Daily Living Scale.
12. Fargel M, Grobe B, Oesterle E, et al. Treatment of Parkinson's disease: a survey of patients and neurologists. *Clinical Drug Investigation*. 2007; 27(3):207–218.
13. Grosset D, Antonini A, Canesi M, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2009; 24(6):826–832.
14. Bainbridge JL, Ruscin JM. Challenges of treatment adherence in older patients with Parkinson's disease. *Drugs & Aging*. 2009; 26(2):145–155.
15. Grosset KA, Bone I, Grosset DG. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2005; 20(11):1502–1507.
16. Kulkarni AS, Balkrishnan R, Anderson RT, et al. Medication adherence and associated outcomes in medicare health maintenance organization-enrolled older adults with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2008; 23(3):359–365.
17. Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2004; 19(5):513–517.
18. Tarrants ML, Denarié MF, Castelli-Haley J, et al. Drug therapies for Parkinson's disease: A database analysis of patient compliance and persistence. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2010; 8(4):374–383.
19. Davis KL, Edin HM, Allen JK. Prevalence and cost of medication nonadherence in Parkinson's disease: evidence from administrative claims data. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2010; 25(4):474–480.
20. Grosset KA, Bone I, Reid JL, et al. Measuring therapy adherence in Parkinson's disease: a comparison of methods. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2006; 77(2):249–251.
21. Schnitzler A, Leffers K-W, Häck H-J. High compliance with rotigotine transdermal patch in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2010; 16(8):513–516.
22. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics*. 2001; 23(8):1296–1310.
23. Walker RW, Dunn JR, Gray WK. Self-Reported Dysphagia and Its Correlates Within a Prevalent Population of People with Parkinson's Disease. *Dysphagia*. 2010;
24. Volonté MA, Porta M, Comi G. Clinical assessment of dysphagia in early phases of Parkinson's disease. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2002; 23 Suppl 2:S121–122.
25. Monte FS, da Silva-Júnior FP, Braga-Neto P, et al. Swallowing abnormalities and dyskinesia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2005; 20(4):457–462.
26. Coates C, Bakheit AM. Dysphagia in Parkinson's disease. *European Neurology*. 1997; 38(1):49–52.

27. Miller N, Noble E, Jones D, et al. Hard to swallow: dysphagia in Parkinson's disease. *Age and Ageing*. 2006; 35(6):614–618.
28. Miller N, Allcock L, Hildreth AJ, et al. Swallowing problems in Parkinson disease: frequency and clinical correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008; 80(9):1047–1049.
29. Bassotti G, Germani U, Pagliaricci S, et al. Esophageal manometric abnormalities in Parkinson's disease. *Dysphagia*. 1998; 13(1):28–31.
30. Sung HY, Kim J-S, Lee K-S, et al. The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2010; 25(14):2361–2368.
31. Lo RY, Tanner CM, Albers KB, et al. Clinical features in early Parkinson disease and survival. *Archives of Neurology*. 2009; 66(11):1353–1358.
32. Müller J, Wenning GK, Verny M, et al. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Archives of Neurology*. 2001; 58(2):259–264.
33. Walker RW, Hand A, Jones C, et al. The prevalence of Parkinson's disease in a rural area of North-East England. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2010; 16(9):572–575.
34. NTS Rotigotine recommendation 210807. http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMM/Groups/Publications/NTS_docs/nts_recom/NTS%20Rotigotine%20recommendation%20210807.pdf#search=%22rotigotine%22 (7.3.2011).
35. Gilhus N, Barnes M, Brainin M. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. Late (complicated) Parkinson's disease. *European Handbook of Neurological Management*. Tom 1. 2010.
36. Olanow C, Watts RL, Koller W. *Algorytm postępowania w chorobie Parkinsona*. Lublin 2002.
37. Sobów T. Ciągła stymulacja dopaminergiczna przy zastosowaniu przezskórnego podawania rotygotyny - nowa opcja w leczeniu choroby Parkinsona. *Ordynator Lekow*. 2007; 7(5-6):67–68.
38. Neupro system transdermalny. Charakterystyka produktu leczniczego. Zespół niespokojnych nóg. http://ucb.pl/_up/ucb_pl/documents/Neupro%203%20mg24h%20system%20transdermalny,%20plaster_Cha rakterystyka..pdf (17.2.2011).
39. Neupro system transdermalny. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ucb.pl/_up/ucb_pl/documents/Neupro%201,2,4,6,8%20system%20transdermalny,%20plaster_ch arakterystyka.pdf (8.2.2011).
40. Stanowisko nr 15/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania rotygotyny (Neupro®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_15_05_2009_rotygotyna_Neupro.pdf (16.2.2011).
41. Requip (ropinirol). Charakterystyka produktu leczniczego.
42. Requip-Modutab (ropinirol). Charakterystyka produktu leczniczego.
43. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych 2012. <http://urpl.gov.pl/pl-urzedowy-wykaz-produktow-leczniczych> (27.4.2012).
44. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&mt=&my=0&ma=019409> (15.3.2012).
45. Kenneth Bergmann, Medical Review, Center for drug evaluation and research. Application number 22-514. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022514s000Approv.pdf (29.9.2011).
46. Pramipeksol - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000940/WC500041128.pdf (20.4.2011).
47. FDA. Pramipexole dihydrochloride Extended-release – Label and Approval History. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022421s000TOC.cfm (20.7.2011).
48. URPL - Pramipexol. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/809364> (25.4.2012).
49. URPL - Ritmorest. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/802951> (25.4.2012).
50. URPL - Pramipeksol synthon. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/803656> (25.4.2012).
51. URPL - Pramipexol Stada. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/805845> (25.4.2012).
52. EMA - Sifrol SPC. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000133/WC500049954.pdf (25.4.2012).
53. EMA - Mirapexin SPC. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000134/WC500029252.pdf (25.4.2012).
54. EMA - Oprymeia SPC. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000941/WC500046573.pdf (25.4.2012).
55. EMA - Pramipexole Accord SPC. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002291/WC500116758.pdf (25.4.2012).

56. Deleu D, Northway MG, Hanssens Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clinical Pharmacokinetics*. 2002; 41(4):261–309.
57. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pronoran (piribedyl). <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1011,pronoran.html> (21.2.2011).
58. Kostowski W, Herman ZS. *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Tom 2. Warszawa.
59. Madopar Capsules - Summary of Product Characteristics. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/1708/SPC/Madopar+Capsules/> (18.2.2011).
60. Sinemet 12.5mg/50mg, 10mg/100mg, 25mg/100mg and 25mg/250mg Tablets - Summary of Product Characteristics. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/9647/SPC/Sinemet+12.5mg+50mg%2c+10mg+100mg%2c+25mg+100mg+and+25mg+250mg+Tablets> (18.2.2011).
61. 
62. PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (11.2.2011).
63. Cochrane Reviews. <http://www2.cochrane.org/reviews/> (11.2.2011).
64. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Archives of Neurology*. 2003; 60(12):1721–1728.
65. Jankovic J, Watts RL, Martin W, et al. Transdermal Rotigotine: Double-blind, Placebo-Controlled Trial in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 2007; 64(5):676–682.
66. Watts RL, Jankovic J, Waters C, et al. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 68(4):272–276.
67. Giladi N, Borojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Movement Disorders*. 2007; 22(16):2398–2404.
68. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Movement Disorders*. 2010;n/a–n/a.
69. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R, et al. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology*. 2007; 68(16):1262–1267.
70. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2007; 6(6):513–520.
71. Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease The Cochrane Collaboration, Rebecca Stowe (red). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK 2008.
72. Baker WL, Silver D, White CM, et al. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2009; 15(4):287–294.
73. Macleod A, Counsell C, Ives N, et al. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease The Cochrane Collaboration, Carl Counsell (red). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK 2005.
74. Caslake R, Macleod A, Ives N, et al. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease The Cochrane Collaboration, Carl Counsell (red). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK 2009.
75. Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications The Cochrane Collaboration, Rebecca Stowe (red). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK 2010.
76. Giladi N, Jankovic J, Watts RL. Effects of Long-Term Treatment With Rotigotine Transdermal Patch on Dyskinesias in Early-Stage Parkinson's Disease (PD): Results From Two Open-Label Extension Trials. *Effects of Long-Term Treatment With Rotigotine Transdermal Patch on Dyskinesias in Early-Stage Parkinson's Disease (PD): Results From Two Open-Label Extension Trials*. 7th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in Parkinson's Disease & Related Disorders; 9 grudnia 2010; Barcelona, Spain. .
77. Watts RL, Borojerdi B, Jankovic J. Open-Label Extension Trial Assessing the Effects of Long-Term Treatment With Rotigotine in Subjects With Early-Stage, Idiopathic Parkinson's Disease. *Open-Label Extension Trial Assessing the Effects of Long-Term Treatment With Rotigotine in Subjects With Early-Stage, Idiopathic Parkinson's Disease*. 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; 13 czerwiec 2010; Buenos Aires, Argentina. .
78. LeWitt PA, Borojerdi B, Poewe W. Long-Term Treatment of Advanced Parkinson's Disease With Rotigotine. *Long-Term Treatment of Advanced Parkinson's Disease With Rotigotine*. 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; 13 czerwiec 2010; Buenos Aires, Argentina. .

79. Nebraska DHHS: Parkinson's Diagnosis Reports. <http://www.hhs.state.ne.us/ced/parkinsons/reports.htm> (18.2.2011).
80. California Parkinson's Disease Registry. <http://www.capdregistry.org/index.html> (18.2.2011).
81. Muhammad Ali Parkinson Center. http://www.thebarrow.org/Neurological_Services/Muhammad_Ali_Parkinson_Center/index.htm (18.2.2011).
82. Washington State Parkinson Disease Registry - WPDR. <http://depts.washington.edu/wpdr/> (18.2.2011).
83. ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/> (16.2.2011).
84. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). <http://aotm.gov.pl/> (18.2.2011).
85. Scottish Medicines Consortium. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (18.2.2011).
86. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (18.2.2011).
87. Department of Health and Ageing - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/health-pbs-general-listing-committee3.htm> (18.2.2011).
88. CADTH. <http://www.cadth.ca/> (18.2.2011).
89. Haute Autorité de Santé. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil (13.4.2012).
90. Scottish Medicines Consortium recommendation. Rotigotine for early-stage idiopathic PD. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/rotigotine_NEUPRO_289_06.pdf (18.2.2011).
91. Scottish Medicines Consortium recommendation. Rotigotine for advanced PD. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/rotigotine_24_hour_transdermal_patch__Neupro__FINAL_July_2007_Amended_230707_for_website.pdf (18.2.2011).
92. Scottish Medicines Consortium recommendation. Ropinirole 2 mg, 4 mg or 8 mg prolonged-release tablets (Requip® XL). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ropinirole__Requip_XL__Abbreviated_FINAL_August_2008.doc_for_website.pdf (18.2.2011).
93. Scottish Medicines Consortium recommendation. Pramipexole dihydrochloride monohydrate prolonged release tablets. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pramipexole_Mirapexin_Abbreviated_FINAL_Oct_2009_for_website.pdf (18.2.2011).
94. PBAC recommendation for rotigotine. Public Summary Document, March 2008. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/3720CC02425130E3CA25747300223900/\\$File/pbac-psd-rotigotine-mar08.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/3720CC02425130E3CA25747300223900/$File/pbac-psd-rotigotine-mar08.pdf) (21.2.2011).
95. PBAC Positive Outcomes. December 1999. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E81C251201FE3706CA256F180046C88E/\\$File/recdec99.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E81C251201FE3706CA256F180046C88E/$File/recdec99.pdf) (21.2.2011).
96. PBAC recommendation for pramipexol. Public Summary Document, July 2009. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FB2E7CE0315A4ECECA257653007CF249/\\$File/Pramipexole%20SIFROL%20Boehringer%20Ingelheim%20PBAC%20PSD%207-3%202009-07%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FB2E7CE0315A4ECECA257653007CF249/$File/Pramipexole%20SIFROL%20Boehringer%20Ingelheim%20PBAC%20PSD%207-3%202009-07%20FINAL.pdf) (21.2.2011).
97. AOTM. Zlecenia Ministra Zdrowia. http://aotm.gov.pl/index.php?id=236&searched=ropinirol&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1 (18.2.2011).
98. HAS. Transparency commission opinion on Neupro. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/neupro_ct_5382.pdf (13.4.2012).
99. Requip. Avis de la Commission de la Transparence (HAS). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/reqquip_-_ct-7445.pdf (16.4.2012).
100. Sifrol. Avis de la Commission de la Transparence (HAS). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/sifrol_-_ct-7328.pdf (16.4.2012).
101. CADTH. Rotigotine Transdermal Patches (Neupro®) for the Treatment of Parkinson's Disease. http://www.cadth.ca/media/pdf/E0056_Rotigotine-Patch-Parkinsons-Disease_cetap_e.pdf (1.3.2011).
102. CADTH. Issues in Emerging Health Technologies. <http://cadth.ca/products/environmental-scanning/issues-in-emerging-health-technologies> (13.4.2012).
103. Deprenyl. Avis de la Commission de la Transparence (HAS). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/deprenyl_-_ct-10335.pdf (16.4.2012).
104. Stanowisko nr 16/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania rasagiliny (Azilect®) w leczeniu zespołu choroby Parkinsona. http://aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_16_05_2009_rasagilina_Azilect.pdf (18.2.2011).
105. Scottish Medicines Consortium recommendation. Rasagiline. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/rasagiline_1mg_tablet_Azilect_Monotherapy_243_06.pdf (21.2.2011).


106. CEDAC final recommendation. Rasagiline. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Azilect_March-28-07.pdf (21.2.2011).
107. PBAC. Rasagiline. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-rasagiline-july11> (16.4.2012).
108. Azilect. Avis de la Commission de la Transparence (HAS). <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032476.pdf> (16.4.2012).
109. Scottish Medicines Consortium recommendation. Levodopa, Carbidopa and Entacapone (Stalevo®). <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Stalevo.pdf> (18.2.2011).
110. CEDAC final recommendation. Levodopa/carbidopa/entacapone. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Stalevo_October-2008.pdf (18.2.2011).
111. PBAC Positive Outcomes. March 2010. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/727FC28848C6C4C1CA2577070001FA13/\\$File/PBAC%20Positive%20Outcomes%20032010.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/727FC28848C6C4C1CA2577070001FA13/$File/PBAC%20Positive%20Outcomes%20032010.pdf) (21.2.2011).
112. Stalevo. Avis de la Commission de la Transparence (HAS). <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031515.pdf> (16.4.2012).
113. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 69/21/2010 w sprawie zasadności finansowania tolkaponu w leczeniu ChP. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/Stanowisko_RK_AOTM_69_21_2010_tolcapon_Tasmar.pdf (16.3.2011).
114. Stanowisko nr 17/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania entakaponu (Comtess®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona. http://aotm.gov.pl/assets/files/rada/Stanowisko_rk_aotm_17_05_2009_entakapon_Comtess.pdf (18.2.2011).
115. Tasmar. Avis de la Commission de la Transparence (HAS). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/tasmar_-_ct-8249_et_ct-9252.pdf (16.4.2012).
116. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 45/13/2010 w sprawie zasadności finansowania preparatu Stalevo w chorobie Parkinsona. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/Stanowisko_RK_AOTM_45_13_2010_Stalevo.pdf (16.3.2011).
117. MTRAC. Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee. <http://195.62.199.219/pctsla/mtrac/> (1.3.2011).
118. MTRAC Verdict & Summary. Rotigotine (Neupro). <http://195.62.199.219/pctsla/mtrac/productinfo/verdicts/R/Rotigotine1.pdf> (1.3.2011).
119. Greater Manchester Medicines Management Group. <http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMMG/> (1.3.2011).
120. GMMMMG recommendation. Rotigotine transdermal patches (Neupro). http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMMG/Groups/Publications/NTS_docs/nts_recom/NTS%20Rotigotine%20recommendation%20210807.pdf#search=%22rotigotine%22 (1.3.2011).
121. East Lancashire Health Economy Medicines Management Board. <http://www.elmmb.nhs.uk/> (1.3.2011).
122. East Lancashire Medicines Management Board New Drug Recommendation. Rotigotine Patches (Neupro®). ELMMB.
123. NHS Worcestershire Website. <http://www.worcestershire.nhs.uk/home.aspx> (1.3.2011).
124. Worcestershire Area Prescribing Committee. Rotigotine patches (Neupro) for Parkinson's Disease. WAPC.
125. Indeks leków Medycyny Praktycznej. <http://indeks.mp.pl/> (7.2.2011).
126. Prosper S.A. <http://www.prospersa.home.pl/> (7.2.2011).
127. GUS - Główny Urząd Statystyczny. <http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xchg/gus> (21.2.2011).
128. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain: A Journal of Neurology*. 2000; 123 (Pt 11):2297–2305.
129. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Krakow, Warszawa 2009.

14. SPIS TABEL I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Rozpowszechnienie choroby Parkinsona w Polsce wg stanu na rok 2004 [8].....	11
Tabela 2.	Wskaźniki <i>compliance</i> w zależności od liczby przyjmowanych dawek w ciągu doby (Claxton 2001).....	19
Tabela 3.	Wybrane wyniki badania Davis 2010 dotyczącego <i>compliance</i> pacjentów z PD.....	20
Tabela 4.	Grupy leków zalecane przez NICE w leczeniu wczesnej choroby Parkinsona [2].....	22
Tabela 5.	Grupy leków zalecane przez NICE w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona [2].....	23
	30
	31
Tabela 8.	Kryteria włączenia badań do wstępnej oceny klinicznej.....	41
Tabela 9.	Zestawienie badań włączonych do wstępnej oceny klinicznej rotygoty.....	42
Tabela 10.	Wstępna strategia wyszukiwania publikacji dla potencjalnych komparatorów rotygoty.....	42
Tabela 11.	Zestawienie badań włączonych do wstępnej analizy klinicznej potencjalnych komparatorów rotygoty.....	43
Tabela 12.	Wyniki przeglądów Baker 2009 i Stowe 2008 dla wybranych punktów końcowych.....	50
Tabela 13.	Wyniki przeglądów Macleod 2005 i Caslake 2009 dla wybranych punktów końcowych.....	51
Tabela 14.	Wyniki metaanalizy Stowe 2010 dla wybranych punktów końcowych.....	54
Tabela 15.	Rotygota w leczeniu choroby Parkinsona: badania w toku.....	58
Tabela 16.	Rekomendacje dotyczące finansowania leków przeciwparkinsonowych.....	63
Tabela 17.	Przegląd decyzji refundacyjnych oraz rekomendacji dotyczących stosowania rotygoty.....	64
	67
Tabela 20.	Status refundacyjny leków przeciwparkinsonowych w Polsce.....	67
Tabela 21.	Ceny leków refundowanych stosowanych w chorobie Parkinsona (kwiecień 2012).....	68
	70
Tabela 23.	Prognoza liczby pacjentów z chorobą Parkinsona na lata 2011 – 2015 [tys.].....	70
Tabela 24.	Prognoza liczby pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona na lata 2011 – 2015 [tys.].....	72
Tabela 25.	Kwota refundacji i odpłatność pacjenta za terapię rotygotą w zależności od wariantu refundacji.....	73
Tabela 26.	Roczne koszty refundacji rotygoty w populacji pacjentów z wczesną/późną chorobą Parkinsona [mln zł].....	74
Tabela 27.	Roczne koszty refundacji rotygoty w populacji pacjentów z wczesną chorobą Parkinsona [mln zł].....	74
Tabela 28.	Roczne koszty refundacji rotygoty w populacji pacjentów z późną chorobą Parkinsona [mln zł].....	74
Tabela 29.	Roczne koszty refundacji rotygoty w populacji pacjentów z problemami z przetykaniem [mln zł].....	75
Tabela 30.	Koszty leczenia choroby Parkinsona w horyzoncie 6 miesięcy [EUR].....	76
Tabela 31.	Porównanie metod finansowania rotygoty w wybranych subpopulacjach.....	78
Tabela 32.	Podsumowanie analizy scenariuszy.....	82

Spis wykresów

Wykres 1. Sprzedaż poszczególnych grup leków (tys. DDD) wg danych <i>Medical Index</i> we wskazaniu choroba Parkinsona	32
	
Wykres 3. Struktura kosztów związanych z chorobą Parkinsona (von Campenhausen 2010).....	76

15. ANEKS

15.1. Skala UPDRS

(Według: S. Fahn, R.L. Elton i wsp. W: *Recent Developments in Parkinson's Disease*. T. 2, s. 293-304, Macmillan Healthcare Information, Plorhan Perk, NJ, 1987)

I. STAN INTELEKTUALNY I ZABURZENIA NASTROJU

Zaburzenia funkcjonowania intelektualnego

- 0 brak
- 1 niewielkie zaburzenia pamięci z częściowym zachowaniem pamięci świeżej, bez innych zaburzeń
- 2 zaburzenia pamięci średniego stopnia, zaburzenia orientacji, trudności w rozwiązywaniu trudniejszych problemów; niewielkie, ale wyraźne zaburzenia możliwości funkcjonowania, z konieczną niekiedy stymulacją ze strony otoczenia
- 3 zaburzenia pamięci znacznego stopnia z zaburzeniami orientacji w czasie i, równie często, w miejscu; duże trudności w rozwiązywaniu problemów
- 4 duże zaburzenia pamięci z zachowaniem orientacji jedynie co do własnej osoby; nieumiejętność rozwiązywania problemów ani oceny sytuacji; konieczna pomoc ze strony otoczenia, chory nie może pozostawać sam w domu

Zaburzenia myślenia (w związku z otępieniem lub intoksykacją lekami)

- 0 brak
- 1 bardzo żywe marzenia senne (*vivid dreams*)
- 2 łagodne halucynacje z zachowanym wglądem
- 3 sporadyczne halucynacje (mogą być częste) bez zachowanego wglądu, mogące utrudniać codzienne funkcjonowanie
- 4 stałe halucynacje, delirium lub pełna psychoza; konieczność opieki ze strony otoczenia

Depresja

- 0 brak
- 1 kresy obniżonego nastroju lub poczucia winy, trwające nie dłużej niż kilka dni lub tydzień
- 2 okresy depresji trwające dłużej niż tydzień
- 3 długotrwała depresja z objawami wegetatywnymi (bezsenna, anoreksja, utrata wagi, utrata zainteresowań)
- 4 długotrwała depresja z objawami wegetatywnymi, myśli lub zamierzenia samobójcze

Motywacja – inicjatywa

- 0 normalna
- 1 bierność nieco większa niż normalnie
- 2 utrata inicjatywy i brak zainteresowań dla pewnych nierutynowych czynności
- 3 utrata inicjatywy i brak zainteresowania dla rutynowych, codziennych czynności
- 4 całkowita utrata inicjatywy i zainteresowań

II. ŻYCIE CODZIENNE (NALEŻY OCENIAĆ DLA FAZY ON I OFF)

Mowa

- 0 normalna
- 1 niewielkie zaburzenia mowy, ale bez trudności w rozumieniu
- 2 zaburzenia mowy średniego stopnia; niekiedy chory musi kilkakrotnie powtarzać zdania, aby być zrozumiany
- 3 zaburzenia mowy znacznego stopnia; chory musi wielokrotnie powtarzać zdania, aby być zrozumiany
- 4 duże zaburzenia mowy; prawie stałe trudności z byciem zrozumianym

Ślinienie się

- 0 normalne
- 1 niewielki nadmiar śliny; może dochodzić do wypływu śliny z ust w czasie snu
- 2 ślinotok średniego stopnia; niekiedy wypływ śliny z ust również w ciągu dnia
- 3 wyraźny ślinotok z okresowym wypływem śliny z ust
- 4 stały wypływ śliny z ust, z koniecznością ciągłego używania chusteczki

Połykanie

- 0 normalne
- 1 rzadkie krztuszenie się
- 2 sporadyczne krztuszenie się
- 3 konieczność stosowania pokarmu półpłynnego
- 4 odżywianie możliwe jedynie przez sondę żołądkową lub gastrostomię

Pismo

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie przy pisaniu lub początki mikrografii
- 2 wyraźne spowolnienie przy pisaniu lub mikrografia; pismo jest nadal czytelne
- 3 wyraźne trudności przy pisaniu; nie wszystkie napisane słowa dają się odczytać
- 4 większość słów całkowicie nieczytelna

Jedzenie i posługiwanie się sztucami

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie i niezręczność, ale chory nie wymaga pomocy
- 2 chory daje sobie radę z większością posiłków, ale jest wyraźnie spowolniony i niezręczny
- 3 chory wymaga pomocy przy posiłkach, ale może dawać sobie radę, bardzo wolno, samodzielnie
- 4 wymaga karmienia

Ubieranie się

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie, ale chory nie wymaga pomocy
- 2 chory wymaga pomocy przy zapinaniu guzików lub wkładaniu rąk do rękawów
- 3 chory wymaga istotnej pomocy; tylko niektóre części ubrania może założyć sam
- 4 chory bezsilny

Utrzymywanie czystości i higieny

- 0 normalne
- 1 chory jest spowolniały, ale nie potrzebuje pomocy
- 2 chory potrzebuje pomocy przy niektórych czynnościach (prysznic, kąpiel); jest bardzo spowolniały przy wykonywaniu zabiegów higienicznych
- 3 chory potrzebuje pomocy przy myciu się, czyszczeniu zębów, czesaniu i kąpeli
- 4 konieczność cewnika do pęcherza lub innych pomocy mechanicznych

Obracanie się w łóżku, korzystanie z kołdry i prześcieradła

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie i niezręczność, ale chory nie potrzebuje pomocy
- 2 chory obraca się na łóżku z bardzo dużym trudem, ale samodzielnie
- 3 chory jest w stanie jedynie zapoczątkować ruch, ale nie potrafi ani samodzielnie obrócić się na łóżku, ani poprawić prześcieradła czy kołdry
- 4 chory całkowicie zależy od otoczenia

Upadki nie wynikające z „dreptania”

- 0 brak
- 1 upadki rzadkie
- 2 upadki sporadyczne, jednak rzadziej niż raz dziennie
- 3 średnio jeden raz dziennie
- 4 liczne codzienne upadki

„Dreptanie”

- 0 brak
- 1 rzadko, mogą też występować trudności z ruszaniem z miejsca
- 2 sporadyczne dreptanie w czasie chodzenia
- 3 częste dreptanie, niekiedy powodujące upadki
- 4 częste upadki w następstwie dreptania

Chód

- 0 normalny
- 1 niewielkie zaburzenia, pociąganie nogami, ograniczone balansowanie
- 2 zaburzenia chodu średniego stopnia; w zasadzie chory nie wymaga pomocy przy chodzeniu
- 3 zaburzenia chodu znacznego stopnia; chory wymaga pomocy
- 4 chory nie jest w stanie chodzić nawet z pomocą

Drżenie

- 0 brak
- 1 drżenie niewielkie i rzadko widoczne
- 2 drżenie średniego stopnia, sprawiające pewne trudności choremu
- 3 wyraźne drżenie, utrudniające niektóre czynności
- 4 duże drżenie, utrudniające większość czynności

Zaburzenia czuciowe związane z parkinsonizmem

- 0 brak
- 1 rzadkie parestezje, niewielkie bóle
- 2 częste parestezje, nie przeszkadzające w funkcjonowaniu
- 3 częste bolesne parestezje
- 4 bardzo silny ból

III. BADANIE UKŁADU RUCHOWEGO (CZĘŚĆ MOTORYCZNA)

Mowa

- 0 normalna
- 1 niewielka utrata ekspresji lub/i mowa nieco cichsza
- 2 monotonia głosu, mowa nieco bełkotliwa, ale całkowicie zrozumiała
- 3 wyraźne zaburzenia mowy; duże trudności w jej rozumieniu
- 4 mowa niezrozumiała

Wyraz twarzy

- 0 normalny
- 1 niewielka hipomimia; może sprawiać wrażenie normalnej małej ekspresyjności
- 2 niewielkie, ale wyraźne zmniejszenie ekspresyjności twarzy
- 3 hipomimia średniego stopnia; często wpótotwarte usta
- 4 maskowatość twarzy; znacznego stopnia lub całkowita utrata ekspresji twarzy; usta uchylone (0,6 cm lub więcej)

Drżenie spoczynkowe

- 0 brak
- 1 niewielkie i rzadko występujące
- 2 drżenie o niewielkiej amplitudzie, ale stale obecne – albo sporadyczne drżenie o średniej amplitudzie
- 3 drżenie o średniej amplitudzie, ale występujące przez większą część dnia
- 4 drżenie o dużej amplitudzie, występujące prawie stale

Drżenie zamiarowe lub drżenie pozycyjne rąk

- 0 brak
- 1 niewielkie, występujące w czasie wykonywania czynności
- 2 drżenie o średniej amplitudzie, widoczne w czasie wykonywania czynności
- 3 drżenie o średniej amplitudzie zarówno w czasie wykonywania czynności, jak i pozycyjne
- 4 duże drżenie utrudniające jedzenie

Sztwywność

(oceniana w czasie ruchu biernego u chorego siedzącego, nie należy zwracać uwagi na objaw „koła zębatego”)

- 0 brak
- 1 minimalna lub pojawiająca się tylko przy próbach uwrażliwiających (próba Fromenta)
- 2 niewielka lub średniego stopnia
- 3 wyraźna, ale nie upośledzająca możliwości ruchu kończyną
- 4 duża; wyraźnie upośledza ruchy

Szybkie ruchy palców

(chory wykonuje szybkie ruchy przeciwstawiania kciuka i palca wskazującego)

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie i/lub zmniejszenie amplitudy ruchu
- 2 zaburzenia średniego stopnia; chory wyraźnie szybko się męczy; może dojść do zahamowania ruchu
- 3 zaburzenia znacznego stopnia; trudności w rozpoczynaniu ruchu i zahamowanie w trakcie jego wykonywania
- 4 prawie lub zupełnie niewykonalne

Ruchy dłoni

(chory otwiera i zamyka pięść, starając się wykonywać szybkie ruchy o maksymalnej amplitudzie, każdą dłonią oddzielnie)

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie i/lub zmniejszenie amplitudy ruchu
- 2 zaburzenia średniego stopnia; chory wyraźnie szybko się męczy; może dojść do zahamowania ruchu
- 3 zaburzenia znacznego stopnia; trudności w rozpoczynaniu ruchu i zahamowanie w trakcie jego wykonywania
- 4 prawie lub zupełnie niewykonalne

Szybkie ruchy naprzemienne

(ruch pronacji-supinacji dłoni, równocześnie obu dłoni)

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie i/lub zmniejszenie amplitudy ruchu
- 2 zaburzenia średniego stopnia; chory wyraźnie szybko się męczy; może dojść do zahamowania ruchu
- 3 zaburzenia znacznego stopnia; trudności w rozpoczynaniu ruchu i zahamowanie w trakcie jego wykonywania
- 4 prawie lub zupełnie niewykonalne

Szybkie ruchy kończyn dolnych

(chory uderza piętą o podłogę, podnosząc całą stopę do góry; amplituda tego ruchu powinna wynosić około 7,5 cm)

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie i/lub zmniejszenie amplitudy ruchu
- 2 zaburzenia średniego stopnia; chory wyraźnie szybko się męczy; może dojść do zahamowania ruchu
- 3 zaburzenia znacznego stopnia; trudności w rozpoczynaniu ruchu i zahamowanie w trakcie jego wykonywania
- 4 prawie lub zupełnie niewykonalne

Wstawanie z krzesła

(chory wstaje z krzesła bez pomocy rąk)

- 0 normalne
- 1 chory jest nieco spowolniony lub potrzebuje więcej niż jednej próby podniesienia się
- 2 chory wstaje, pomagając sobie rękoma
- 3 tendencja do upadku do tyłu; chory potrzebuje kilku prób, ale potrafi wstać bez pomocy
- 4 chory nie potrafi wstać bez pomocy

Sylwetka

- 0 prawidłowo wyprostowana
- 1 niezupełnie wyprostowana; lekkie pochylenie, które może być uznane za normę dla osoby w zaawansowanym wieku
- 2 sylwetka wyraźnie pochylona, bez wątpienia nieprawidłowa; może występować również niewielkie skrzywienie sylwetki na bok
- 3 znaczne pochylenie sylwetki z kifozą
- 4 duże pochylenie; sylwetka bardzo nieprawidłowa

Stabilność postawy

(odpowiedź na nagłe pociągnięcie stojącego chorego za barki w tył; pacjent musi być o tym uprzedzony)

- 0 norma
- 1 zaznaczona retropulsja, ale chory utrzymuje równowagę bez pomocy
- 2 brak reakcji, chory może upaść, jeśli nie jest podtrzymany przez badającego
- 3 brak stabilności postawy, chory może upaść, zanim zostanie przeprowadzona próba
- 4 chory nie jest w stanie samodzielnie utrzymać pozycji stojącej

Ruszanie z miejsca, chód

- 0 norma
- 1 chory idzie wolno, ciągnąc nogi, drobnymi krokami, ale bez dreptania i propulsji
- 2 chory idzie z wyraźną trudnością, ale nie potrzebuje wcale albo potrzebuje tylko minimalnej pomocy; może pojawiać się dreptanie lub propulsja
- 3 duże zaburzenia chodu z koniecznością korzystania z pomocy
- 4 chory nie potrafi chodzić nawet z pomocą

Spowolnienie

(połączenie spowolnienia ruchowego, trudności w rozpoczynaniu ruchu, zmniejszenia balansowania, zmniejszenia amplitudy ruchów)

- 0 brak
- 1 minimalne spowolnienie, które może być jeszcze uznane za normę; możliwość zmniejszenia amplitudy ruchu
- 2 niewielkie spowolnienie i zubożeni ruchów, wyraźnie patologiczne; ponadto wyraźnie mniejsza amplituda ruchu
- 3 spowolnienie średniego stopnia, zubożenie ruchów i zmniejszenie amplitudy ruchu
- 4 spowolnienie znacznego stopnia, zubożenie ruchów i zmniejszenie amplitudy ruchów

IV. POWIKŁANIA LECZENIA

A. Dyskinezy

Czas trwania

(jaką część dnia zajmują?)

- 0 nie występują
- 1 1 do 25% dnia
- 2 26 do 50% dnia
- 3 51 do 75% dnia
- 4 76 do 100% dnia

Stopień upośledzenia w wyniku dyskinez

- 0 żadne
- 1 niewielkie
- 2 średniego stopnia
- 3 znacznego stopnia
- 4 bardzo duże

Bolesność dyskinez

- 0 żadna
- 1 lekka
- 2 średniego stopnia
- 3 znacznego stopnia
- 4 dyskinezy bardzo bolesne

Dystonia wczesnego poranka

- 0 brak
- 1 występuje

B. *Fluktuacje*

Dające się przewidzieć stany off

- 0 brak
- 1 występują

Nie dające się przewidzieć stany off

- 0 brak
- 1 występują

Nagłe off

- 0 brak
- 1 występują

Jaki procent dnia zajmuje stan off?

- 0 nie występuje
- 1 1 do 25%
- 2 26 do 50%
- 3 51 do 75%
- 4 76 do 100%

C. *Inne powikłania*

Anoreksja, nudności lub wymioty

- 0 brak
- 1 występują

Zaburzenia snu – bezsenność lub nadmierna senność

- 0 brak
- 1 występują

Objawowa hipotonia ortostatyczna

- 0 brak
- 1 występuje

V. STADIA CHOROBY WEDŁUG HOEHN I YAHRA

Stadium 0	brak objawów chorobowych.
Stadium 1	jednostronne objawy choroby
Stadium 1.5	jednostronne objawy choroby plus objawy osiowe
Stadium 2	obustronne objawy choroby bez zaburzeń równowagi
Stadium 2.5	obustronne objawy choroby o niewielkim nasileniu, z zaznaczoną niepewnością przy badaniu stabilności postawy
Stadium 3	obustronne objawy choroby o niewielkim lub średnim nasileniu, z wyraźnymi zaburzeniami stabilności postawy; chory nie wymaga pomocy ze strony otoczenia
Stadium 4	znacznego stopnia upośledzenie sprawności ruchowej; chory jest nadal w stanie stać i chodzić bez pomocy
Stadium 5	chory jest przykuty do wózka inwalidzkiego lub łóżka

VI. SKALA AKTYWNOŚCI ŻYCIA CODZIENNEGO WEDŁUG SCHWABA I ENGLANDA

100%	chory całkowicie niezależny od otoczenia, wykonuje wszystkie codzienne czynności bez trudności i spowolnienia; normalna sprawność ruchowa, brak poczucia jakiegokolwiek niesprawności
90%	chory całkowicie niezależny od otoczenia, jest w stanie wykonywać wszystkie codzienne czynności z pewnym spowolnieniem i trudnością, potrzebuje na niektóre czynności 2 razy tyle czasu, co przed chorobą, ma świadomość trudności w poruszaniu się
80%	chory całkowicie niezależny w większości czynności, potrzebuje 2 razy więcej czasu na większość czynności, świadomy swoich trudności w poruszaniu się i spowolnienia
70%	chory potrzebuje pomocy w niektórych czynnościach, jest 3-4 razy wolniejszy przy niektórych z nich, większą część dnia spędza na wykonywaniu podstawowych czynności
60%	chory częściowo zależny od otoczenia, niektóre czynności wykonuje samodzielnie, ale bardzo wolno i z dużym wysiłkiem, niektórych czynności nie jest w stanie wykonać
50%	chory bardziej uzależniony od otoczenia, potrzebuje pomocy w połowie codziennych czynności, jest jeszcze bardziej spowolniony, ma trudności ze wszystkim
40%	chory bardzo uzależniony od otoczenia, przy wszystkich czynnościach potrzebuje pomocy, tylko niektóre wykonuje sam
30%	chory bardzo niewiele czynności może próbować wykonać samodzielnie, kosztem dużego wysiłku; potrafi je jedynie rozpocząć, dalej potrzebuje pomocy
20%	chory niczego nie jest w stanie wykonać samodzielnie, pomaga przy wykonywaniu niektórych czynności; upośledzenie znacznego stopnia
10%	chory całkowicie zależny od otoczenia, nie potrafi nawet pomóc przy wykonywaniu czynności, całkowicie zinvalidyzowany
0%	chory unieruchomiony w łóżku; zaburzenia niektórych czynności wegetatywnych (połykanie, oddawanie moczu i stolca)

ANALIZA KLINICZNA

PORÓWNANIE ROTYGOTYNY W SYSTEMIE TRANSDERMALNYM Z INNYMI OPCJAMI TERAPEUTYCZNYMI W ZAAWANSOWANEJ POSTACI CHOROBY PARKINSONA

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	8
1. Wstęp.....	12
1.1. Cel.....	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	12
1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów	13
1.4. Problem zdrowotny	13
2. Charakterystyka porównywanych interwencji	16
2.1. Rotygotyna	16
2.2. Piribedyl	17
2.3. Pramipeksol	18
2.4. Ropinirol	19
3. Metodyka	21
3.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej.....	21
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	21
3.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy	21
3.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	22
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	23
3.3.1. Strategia wyszukiwania	23
3.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	24
3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji	25
3.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych	25
3.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	26
3.5. Analiza statystyczna wyników	26
3.5.1. Analiza heterogeniczności badań klinicznych	27
3.5.2. Porównanie pośrednie metodą MTC	27
4. Charakterystyka badań klinicznych	29
4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	29
4.2. Charakterystyka badań klinicznych.....	31
4.2.1. Charakterystyka badań klinicznych dla rotygotyny	31
4.2.2. Charakterystyka badań klinicznych dla pramipeksolu	32
4.2.3. Charakterystyka badań klinicznych dla ropinirolu.....	34

5. Wyniki analizy klinicznej dla porównania agonistów dopaminy z placebo.....	36
5.1. Odpowiedź na leczenie	36
5.2. Zmiana czasu trwania fazy „off”	39
5.3. Wynik w skali UPDRS II	41
5.4. Wynik w skali UPDRS III	43
5.5. Wynik w skali PDSS i PDSS-2	44
5.6. Redukcja dawki lewodopy	45
5.7. Dyskinezy	46
5.8. Działania niepożądane ogółem	48
5.9. Ciężkie działania niepożądane	50
5.10. Utrata pacjentów z badania ogółem	51
5.11. Utrata z powodu działań niepożądanych	52
5.12. Utrata z powodu braku skuteczności	54
5.13. Działania niepożądane z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia	55
5.14. Podsumowanie	56
6. Wyniki porównania rotygotyny z komparatorami	60
6.1. Wyniki porównania bezpośredniego	60
6.2. Wyniki porównania pośredniego	61
6.2.1. ROT vs ROP	61
6.2.2. ROT vs PPX	62
7. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa.....	64
7.1. Analiza na podstawie danych publikowanych przez instytucje odpowiedzialne za monitorowanie bezpieczeństwa terapii	64
7.2. Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie innych źródeł informacji.....	65
8. Opracowania wtórne	68
9. Wnioski końcowe	70
10.Ograniczenia	71
11.Dyskusja	72
12.Bibliografia	79
13.Spis tabel.....	85
14.Spis wykresów.....	87
15.Aneks	88
15.1. Formularze do oceny wiarygodności badań randomizowanych	88

15.2.	Formularz do oceny siły dowodów naukowych.....	89
15.3.	Formularze do ekstrakcji danych	90
15.4.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	91
15.5.	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej	92
15.6.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	101
15.7.	Skala oceny snu (wersja klasyczna i zmodyfikowana)	117
15.8.	Charakterystyki i wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych	118
15.9.	Wyniki dla pozostałych punktów końcowych	121
15.10.	Wyniki badania Trenkwalder 2011 (RECOVER)	123
15.11.	Wyniki szczegółowej analizy bezpieczeństwa	124
15.12.	Badania nieuwzględnione w analizie klinicznej	138
15.13.	Algorytm użyty w porównaniu pośrednim metodą MTC	140

INDEKS SKRÓTÓW

APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
b.d.	brak danych
BROM	Bromokryptyna
CI95%	95% przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
COMTI	Inhibitory katecholo-O-transferazy (<i>Catechol-O-Methyl Transferase Inhibitors</i>)
DA	Agoniści dopaminy (<i>Dopamine Agonists</i>)
DIC	Kryterium informacyjne – parametr uwzględniający złożoność i adekwatność modelu MTC (<i>Deviance Information Criterion</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicine Agency</i>)
ER	Postać leku o przedłużonym działaniu (<i>Extended Release</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
IR	Postać leku o natychmiastowym działaniu (<i>Immediate Release</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (<i>Intention-To-Treat Analysis</i>)
LD	Lewodopa
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (<i>Modified Intention-To-Treat Analysis</i>)
MTC	Porównanie pośrednie (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie. (<i>Number Needed to Treat</i>)
nRCT	Nierandomizowane badanie kliniczne (<i>non-Randomized Clinical Trial</i>)
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie (<i>Not Significant</i>)
OR	Iloraz szans

(Odds Ratio)

p	Wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) <i>(p value)</i>
PD	Choroba Parkinsona <i>(Parkinson Disease)</i>
PDSS	Skala oceny snu u pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona <i>(Parkinson Disease Sleep Scale)</i>
PIR	Piribedyl
PLC	Placebo
PP	Analiza zgodna z protokołem <i>(Per Protocol Analysis)</i>
PPX	Pramipeksol <i>(Pramipexole)</i>
PRG	Pergolid
r.ż.	rok życia
RB	Korzyść względna <i>(Risk Benefit)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized Clinical Trial)</i>
RD	Bezwzględna różnica ryzyka <i>(Risk Difference)</i>
ROP	Ropinirol
ROT	Rotygotyna
RR	Ryzyko względne <i>(Relative Risk)</i>
TDS	System podawania przezskórnego <i>(Transdermal Delivery System)</i>
WMD	Średnia ważona różnica <i>(Weighted Mean Difference)</i>

STRESZCZENIE

Cel	Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa rotygotyiny (ROT) w systemie transdermalnym (Neupro®) w terapii dodanej do lewodopy (LD) u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (PD) oraz porównanie jej z innymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w tej populacji chorych.
Metodyka	<p>Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych (RCT) odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi The Cochrane Collaboration oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeszukano elektroniczne bazy danych (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne). Selekcja na wszystkich etapach dokonywana była przez dwóch analityków pracujących niezależnie. Poszukiwano badań randomizowanych porównujących ROT z ropinirolem (ROP), piribedylem (PIR) i pramipeksolem (PPX), a także porównujących wymienione interwencje z placebo (PLC) oraz dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa ocenianych preparatów.</p> <p>Oceniano m.in. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, długość fazy „off”, wyniki w skali UPDRS II i III, wyniki w skali PDSS, redukcję dawki LD, odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (w tym dyskinezy), a także utratę z badania bez względu na przyczynę, na skutek działań niepożądanych oraz na skutek braku skuteczności. Przeprowadzono standardowe metaanalizy dla porównania poszczególnych preparatów z PLC oraz metaanalizy z wykorzystaniem metod Bayesowskich w celu pośredniego porównania ROT z PPX i ROP.</p>
Charakterystyka badań klinicznych	<p>W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 3228 publikacji. Do dalszego etapu selekcji w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano łącznie 77 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło 16 publikacji, które odpowiadają 15 próbom klinicznym. Spośród 15 badań włączonych do analizy, w 1 badaniu bezpośrednio porównywano ROT z PPX oraz PLC, w 3 badaniach ROT z PLC, w 7 badaniach PPX z PLC oraz w 5 badaniach ROP z PLC. Nie odnaleziono badań oceniających efektywność kliniczną piribedilu w populacji pacjentów z zaawansowaną postacią PD. Łącznie w badaniach włączonych do analizy udział wzięło ponad 4 tys. pacjentów, a średni czas od diagnozy wahał się od ok. 5 do 10 lat. W większości badań dawkowanie agonistów dopaminy (DA) było dostosowywano indywidualnie do zapotrzebowania pacjentów, tylko w jednej pracy, porównującej ROT z PLC, stosowano sztywne dawki ROT (8 lub 16 mg/dobę).</p>
Wyniki porównania DA	<p>Wykazano istotną statystycznie przewagę ROT nad PLC pod względem:</p> <ul style="list-style-type: none">• odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (RB = 1,66 [1,36; 2,03]),• skrócenia czasu trwania fazy „off” (WMD = -1,53 godz. [-1,97; -1,09]),

z PLC

- wyniku w skali UPDRS II (WMD = -2,41 pkt. [-3,17; -1,65]),
- wyniku w skali UPDRS III (WMD = 4,34 pkt. [-5,82; -2,86]),
- wyniku w skali PDSS-2 (WMD = -4,70 pkt. [-7,97; -1,43]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania ogółem (RR = 0,48 [0,29; 0,77]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (RR = 0,43 [0,22; 0,83]).

W grupie ROT znamienne statystycznie częściej obserwowano dyskinezy (RR = 2,76 [1,48; 5,14]), natomiast nie wykazano różnic pomiędzy grupami pod względem działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Wykazano istotną statystycznie **przewagę ROP nad PLC** pod względem:

- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (RB = 2,09 [1,37; 3,19]),
- skrócenia czasu trwania fazy „off” (WMD = 1,70 godz. [-2,30; -1,09]),
- redukcji dawki LD (WMD = -120,81 mg/d [-154,64; -86,98]),
- wyniku w skali UPDRS II (WMD = -2,10 pkt. [-2,80; -1,40]),
- wyniku w skali UPDRS III (WMD = -4,92 pkt [-6,53; -3,31]),
- wyniku w skali PDSS (4,70 pkt. [0,75; 8,75]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania ogółem (RR = 0,66 [0,55; 0,78]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (RR = 0,29 [0,18; 0,46]).

W grupie ROP znamienne statystycznie częściej obserwowano dyskinezy (RR = 2,76 [1,48; 5,14]) oraz działania niepożądane ogółem (RR = 1,13 [1,05; 1,22]), natomiast nie wykazano różnic pomiędzy grupami odnośnie ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii.

Wykazano istotną statystycznie **przewagę PPX nad PLC** pod względem:

- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (RB = 1,85 [1,63; 2,11]),
- skrócenia czasu trwania fazy „off” (WMD = -1,83 godz. [-2,19; -1,48]),
- redukcji dawki lewodopy (WMD = -113,72 mg/d [-175,87; -51,56]),
- wyniku w skali UPDRSII (WMD = -2,14 pkt. [-2,82; -1,46]),
- wyniku w skali UPDRS III (WMD = -5,56 pkt. [-6,63; -4,49]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania ogółem (RR = 0,56 [0,47; 0,66]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu działań niepożądanych (RR = 0,68 [0,54; 0,86]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (RR = 0,11 [0,04; 0,30]).

PPX zwiększał natomiast ryzyko wystąpienia dyskinez (RR = 2,00 [1,45; 2,76]) oraz działań niepożądanych ogółem (RR = RR = 1,08 [1,00; 1,17]), podczas gdy różnica pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Wyniki porównania ROT z komparatorami

W porównaniu bezpośrednim **ROT** z **PPX** nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie:

- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (RB = 0,89 [0,77; 1,03]),
- skrócenia czasu trwania fazy „off” (MD = 0,35 godz. [-0,21; 0,92]),
- wyniku w skali UPDRS II (MD = 0,40 pkt. [-0,47; 1,27]),
- wyniku w skali UPDRS III (MD = 1,60 pkt. [-0,03; 3,23]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania bez względu na przyczynę (RR = 0,83 [0,51; 1,34]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (RR = 0,99 [0,20; 4,82]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu działań niepożądanych (RR = 0,77 [0,36; 1,66]),
- ryzyka wystąpienia dyskinez (RR = 0,76 [0,46; 1,25]),
- ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR = 0,99 [0,87; 1,13]),
- ryzyka ciężkich działań niepożądanych (RR = 1,25 [0,65; 2,39]).

Pośrednie porównanie **ROT** z **PPX** nie wykazało istotnych statystycznie różnic odnośnie:

- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (RB = 0,90 [0,79; 1,03]),
- skrócenia czasu trwania fazy „off” (WMD = 0,26 godz. [-0,94; 1,45]),
- wyniku w skali UPDRS II (WMD = 0,08 [-1,91; 2,07]),
- wyniku w skali UPDRS III (WMD = 1,41 [-1,07; 3,89]),
- ryzyka wystąpienia dyskinez (RR = 0,87 [0,60; 1,28]),
- ryzyka działań niepożądanych ogółem (RR = 0,99 [0,90; 1,08]),
- ryzyka ciężkich działań niepożądanych (RR = 1,27 [0,67; 2,39]),
- ryzyka utraty z badania ogółem (RR = 1,45 [0,80; 2,63]),
- ryzyka utraty z powodu działań niepożądanych (RR = 1,64 [0,80; 3,39]).

Analiza uwzględniająca wszystkie badania (bez względu na sposób dawkowania DA) wykazała, że ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności było wyższe w grupie ROT (RR = 3,93 [1,12; 13,74]), natomiast analiza uwzględniająca wyłącznie badania, w których dawka leku dostosowywana była indywidualnie wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między ROT i PPX (RR = 1,78 [0,33; 9,58]).

Pośrednie porównanie **ROT** z **ROP** nie wykazało istotnych statystycznie różnic odnośnie:

- skrócenia czasu trwania fazy „off” (WMD = 0,22 godz. [-1,51; 1,95]),
- wyniku w skali UPDRS II (WMD = 0,04 [-2,27; 3,25]),
- wyniku w skali UPDRS III (WMD = 0,72 [-2,46; 3,90]),
- ryzyka wystąpienia dyskinez (RR = 0,83 [0,45; 1,54]),
- ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR = 0,96 [0,86; 1,07]),
- ryzyka ciężkich działań niepożądanych (RR = 0,75 [0,27; 2,10]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania ogółem (RR = 1,41 [0,73; 2,72]),

- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR = 1,32 [0,58; 2,96]),
- odsetka pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności (RR = 1,42 [0,60; 3,35]).

Wyniki analizy wrażliwości w podgrupie stosującej DA w dawkach indywidualnie dostosowywanych były zgodne z wynikami łącznymi.

Wnioski ROT, PPX oraz ROP to leki o potwierdzonej skuteczności w łagodzeniu objawów późnej choroby Parkinsona, a ich stosowanie związane jest z występowaniem działań niepożądanych typowych dla agonistów receptora dopaminowego. Brak jest podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy ROT a ROP i PPX zarówno pod względem skuteczności, jak również profilu bezpieczeństwa. Piribedil, jeden z dwóch dostępnych i refundowanych w Polsce, nieergolinowych pochodnych DA, jest lekiem o nieudowodnionej skuteczności w późnej postaci choroby Parkinsona.

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa rotygotyny w systemie transdermalnym (Neupro®), stosowanej u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona oraz porównanie jej z innymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w tej populacji chorych.

W pierwszej kolejności przeprowadzono ocenę kliniczną rotygotyny oraz wybranych komparatorów w stosunku do placebo, a następnie przedstawiono wyniki bezpośredniego i pośredniego (przez wspólną grupę referencyjną) porównania rotygotyny z innymi opcjami terapeutycznymi.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTM.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe):

Populacja: pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona

Interwencja: rotygotyna

Komparator: piribedyl
pramipeksol
ropinirol
placebo

Wyniki: odpowiedź na leczenie
redukcja fazy „off”
redukcja dawki lewodopy
zmiana wyniku w skali UPDRS II
zmiana wyniku w skali UPDRS III
zmiana wyniku w skali PDSS
dyskinezy
działania niepożądane
utrata z badania
zgon

1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wybór komparatorów dla rotygoty poprzedzony został wykonaniem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD), która została przeprowadzona w oparciu o analizę wytycznych postępowania w zaawansowanej postaci choroby Parkinsona. Oceniano również dostępność dowodów naukowych, rozpowszechnienie oraz rekomendacje finansowe opcji terapeutycznych będących przedmiotem niniejszego porównania. [1]

Zdecydowano, że komparatorami dla rotygoty powinny być leki z grupy agonistów receptorów dopaminy, spośród których wytyczne zalecają wybór pochodnych nieergololinowych. Z tej grupy substancji do analizy wybrane zostały refundowane w Polsce ropinirol i piribedyl oraz nier refundowany pramipeksol, dla którego jednak dostępne są bezpośrednie porównania z rotygotą. Z uwagi na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego do analizy włączano również badania wymienionych powyżej DA z placebo. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w APD. [1]

1.4. Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona to przewlekłe, postępujące zaburzenie hipokinetyczne pozapiramidowego ośrodkowego układu nerwowego, wywołane degeneracją komórek dopaminergicznych istoty czarnej śródmózgowia, odpowiedzialnych za produkcję dopaminy. Do typowych objawów choroby Parkinsona zalicza się zaburzenia ruchowe (bradykineza, hipokineza, akineza), sztywność i wzmożone napięcie mięśni, drżenie spoczynkowe, pro- i retropulsje (upadanie do przodu lub do tyłu), zaburzenia mowy, węchu lub polykania, zaburzenia psychiczne (depresja, zespoły otępienne). [2, 3] Objawom tym często towarzyszą również zaburzenia wegetatywne. [2]

W chorobie Parkinsona wyróżnia się dwa stadia rozwoju choroby: wczesne oraz późne (zaawansowane). Na początku choroby dominują objawy ruchowe charakterystyczne dla zespołów parkinsonowskich: drżenie spoczynkowe, sztywność, bradykineza, problemy z zachowaniem równowagi. Przejście z pierwszego do drugiego stadium nie jest warunkowane wyłącznie czasem trwania choroby, lecz w szczególności faktem występowania charakterystycznych powikłań ruchowych, dyskinez i fluktuacji związanych ze stosowaniem lewodopy. [4] Ponadto w późnym etapie choroby Parkinsona dochodzi także do występowania szeregu innych zaburzeń (m.in. lęku, apatii, depresji, otępienia, omamów, zaburzeń snu). [5]

Fluktuacje ruchowe przejawiają się w formie nieregularnych zmian sprawności ruchowej pacjenta. Obejmują one opóźnienie działania leku (*delayed on*), skrócenie czasu jego działania (*wearing off*), brak efektu leczniczego (*dose failure*) oraz tak zwany zespół przełączenia (*on/off phenomenon*), podczas którego występują naprzemienne okresy działania i braku działania leku. [5] Dyskinezy są to

niezamierzone i nieskoordynowane ruchy o zróżnicowanym natężeniu, mające charakter dystoniczny lub płasawicy, wśród których wyróżnia się:

- dyskinezy szczytu dawki (*peak-dose dyskinesia*), ujawniające się w fazie *on* w momencie uzyskania przez lewodopę maksymalnego stężenia w osoczu,
- dyskinezy dwufazowe, gdy narasta stężenie lewodopy w osoczu i pacjent przechodzi z fazy *off* do fazy *on*
- dyskinezy stanu *off* (końca dawki) – najczęściej nocna lub ranna dystonia stopy,
- dyskinezy mogą przejawiać się również w postaci nagłego zatrzymania chodu (*freezing*). [5]

Rozpowszechnienie choroby Parkinsona w populacji ogólnej wynosi w Polsce około 0,3% [6]; w krajach europejskich wskaźniki chorobowości utrzymują się na zbliżonym poziomie. [7] Roczna zapadalność na chorobę Parkinsona wynosi ok. 5–24 przypadków na 100 000 osób. [2] Chorobę diagnozuje się głównie u osób powyżej 50 roku życia (rozpowszechnienie w tej grupie chorych wynosi ok. 1%), a ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Współczynniki chorobowości zależne od wieku i płci wskazują na wyższe ryzyko zachorowania w grupie mężczyzn niż w grupie kobiet (Tabela 1). Ze względu jednak na różnice w strukturze wiekowej kobiet i mężczyzn, blisko 60% wszystkich chorych stanowią kobiety.

Tabela 1.
Rozpowszechnienie choroby Parkinsona w Polsce wg stanu na rok 2004 [6]

Wiek	Rozpowszechnienie		
	Mężczyźni	Kobiety	Razem
50–59	0,1%	0,2%	0,2%
60–69	0,7%	0,5%	0,6%
70+	2,0%	1,7%	1,8%
Ogółem w całej populacji	0,2%	0,3%	0,3%

Wśród opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona wyróżnić można leczenie farmakologiczne oraz metody chirurgiczne. Podstawą leczenia farmakologicznego objawów choroby Parkinsona od ponad 30 lat jest lewodopa. Jako prekursor dopaminy, przyczynia się do zwiększenia poziomu tego neurotransmitera w mózgu, jednak stosunkowo krótki okres półtrwania (ok. 1,5 godziny) oraz pulsacyjne stymulowanie neuronów dopaminergicznych prowadzi z czasem do wystąpienia powikłań takich jak dyskinezy oraz fluktuacje. [8] Zjawiska te nasilają się wraz z wielkością dawki oraz wydłużaniem okresu leczenia. W celu opóźnienia bądź złagodzenia stopnia nasilenia tych powikłań, pacjentom z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona podaje się obok lewodopy preparaty zawierające agonistów receptorów dopaminowych (m.in. bromokryptyna, ropinirol, pramipeksol, rotygotyna), inhibitory MAO-B, inhibitory COMT, leki antycholinergiczne lub blokery receptora NMDA. [8]

W Polsce refundowane są jedynie leki z grupy DA (bromokryptyna, piribedyl, ropinirol) oraz MAO-B (selegilina). Dostępne dowody naukowe wskazują na większą skuteczność DA w porównaniu z MAO-B, stosowanie DA związane jest jednak z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. [9] W praktyce klinicznej leki z tych dwóch grup nie są bezpośrednimi alternatywami, gdyż zazwyczaj najpierw podejmuje się decyzję o wyborze grupy leków, a dopiero w drugiej kolejności dobiera się konkretny preparat.

Agonistów receptorów dopaminowych podzielić można na dwie grupy – związki będące pochodną ergoliny oraz pochodne nieergolinowe. Do pierwszej grupy zalicza się m.in. bromokryptynę, kabergolinę i pergolid. Pochodnymi nieergolinowymi są natomiast ropinirol, rotygotyna, pramipeksol, piribedyl i inne. [8] Pochodne nieergolinowe mają korzystniejszy profil bezpieczeństwa, stąd zaleca się w pierwszej kolejności wybierać leki z tej grupy.

Spośród opcji chirurgicznych wyróżnić można zabiegi stereotaktyczne, głęboką stymulację mózgu oraz przeszczepy domózgowe. [8]

2. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

2.1. Rotygotyna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy (ATC: N04BC09).

Mechanizm działania: mechanizm działania rotygoty polega na tonicznej, ciągłej stymulacji postsynaptycznych receptorów dopaminowych (D3/D2/D1) zlokalizowanych w istocie czarnej śródmózgowia oraz prążkowi. Rotygotyna jest także antagonistą receptorów adrenergicznych $\alpha 2B$, co prawdopodobnie przyczynia się do dodatkowego działania antydyskinetycznego, oraz agonistą receptorów serotoninowych 5HT1A, co może skutkować działaniem przeciwlękowym i przeciwdepresyjnym. [10]

Wskazania do stosowania: rotygotyna wskazana jest w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych we wczesnej, idiopatycznej chorobie Parkinsona w ramach monoterapii, lub w skojarzeniu z lewodopą przez okres trwania choroby, aż po późne jej stadia, kiedy efekt leczniczy lewodopy słabnie i pojawiają się wahania efektu terapeutycznego (efekt końca dawki lub fluktuacje *on/off*). Rotygotyna jest wskazana także w leczeniu objawowym idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. [11, 12]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ze względu na zawartość aluminium w systemie transdermalnym niewskazane jest wykonywanie badania metodą rezonansu magnetycznego lub kardiowersji z nałożonym plasterem (ryzyko oparzeń). [12]

Dawkowanie: dawkowanie rotygoty uzależnione jest od stopnia zaawansowania choroby [12]:

- wczesna postać choroby Parkinsona – dawkowanie należy rozpocząć od plastra 2 mg/24h przyklejanego raz na dobę, dawkę substancji należy zwiększać w odstępach tygodniowych o 2 mg/24h, aż do ustalenia dawki skutecznej. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki leku wynoszącej 8 mg/24h;
- zaawansowana postać choroby Parkinsona z fluktuacjami – dawkowanie należy rozpocząć od plastra 4 mg/24h przyklejanego raz na dobę, dawkę substancji należy zwiększać w odstępach tygodniowych o 2 mg/24h, aż do ustalenia dawki skutecznej, nie przekraczającej maksymalnej dawki 16 mg/24h.

Działania niepożądane: na początku leczenia mogą wystąpić niepożądane działania dopaminergiczne, takie jak nudności i wymioty. Ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane, a objawy przemijają samoistnie. Do pozostałych działań niepożądanych charakterystycznych dla rotygoty zaliczają się [12]:

- bardzo częste:
 - senność, zawroty głowy, bóle głowy,
 - odczyny w miejscu naklejenia plastra (rumień, świąd, zapalenie skóry, egzema, obrzęk i inne);
- częste:
 - omamy, złudzenia, bezsenność, zaburzenia snu,
 - omdlenia, omdlenia wazowagalne, utrata przytomności, dyskinezy, letarg, upadki,
 - kołatania serca, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie,
 - zaparcia, suchość w jamie ustnej, czkawka, dyspepsja.

Status rejestracyjny i refundacyjny: W Polsce pierwsze pozwolenie na dopuszczenie rotygotyny do obrotu wydano 15.02.2006 roku [12]. Rotygotyna nie jest refundowana ze środków publicznych w Polsce ze względu na negatywną rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych (rekomendacja z dnia 2 marca 2009 r. [13]).

2.2. Piribedyl

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy (ATC: N04BC08).

Mechanizm działania: piribedyl jest selektywnym, nieergolinowym agonistą receptorów D3/D2 zlokalizowanych w istocie czarnej śródmózgowia. Jego mechanizm działania jest podobny do innych leków z tej grupy i polega na bezpośredniej stymulacji receptorów dopaminowych. Badania kliniczne wykazały szczególną skuteczność piribedylu w leczeniu postaci choroby Parkinsona z dominującym drżeniem [14].

Wskazania do stosowania: piribedyl wskazany jest w leczeniu choroby Parkinsona (w szczególności w postaci schorzenia z dominującym drżeniem) zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z lewodopą. Dodatkowymi wskazaniami piribedylu są m.in. leczenie wspomagające przewlekłych zaburzeń poznawczych i neurosensorycznych u osób w wieku podeszłym (oprócz choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia), leczenie wspomagające chromania przestankowego w przebiegu miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych oraz leczenie objawów wynikających z niedokrwienia w okulistyce. [15]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na piribedyl lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, zapaść krążeniowa, ostra faza zawału serca lub stosowanie w skojarzeniu z neuroleptykami (oprócz klozapiny). [15]

Dawkowanie: w monoterapii choroby Parkinsona od 150 do 250 mg, tj. od 3 do 5 tabletek na dobę w 3–5 podzielonych dawkach. W przypadku stosowania leku w skojarzeniu z lewodopą dawka powinna wynosić od 100 do 150 mg, tj. od 2 do 3 tabletek na dobę w 2–3 podzielonych dawkach. Dawkę należy zwiększać stopniowo o jedną tabletkę do 3 dni. [15]

Działania niepożądane: leczenie piribedylem może wiązać się z wystąpieniem następujących działań niepożądanych:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, wzdęcia),
- senność (w tym bardzo rzadko obserwowane przypadki bardzo silnej senności w ciągu dnia lub nagłych napadów senności)
- zaburzenia psychiczne (niezbyt często), takie jak splątanie lub pobudzenie, które ustępują po przerwaniu leczenia,
- niedociśnienie ortostatyczne lub wahania ciśnienia tętniczego krwi (wyjątkowe przypadki),
- z powodu zawartości barwnika czerwieni koszenilowej występuje także ryzyko reakcji alergicznych.

Ponadto pacjenci, u których w chorobie Parkinsona stosowano preparaty z grupy agonistów dopaminy (w tym piribedyl), szczególnie w przypadku podawania leku w dużych dawkach, wykazywali objawy takie jak: patologiczna skłonność do gier hazardowych, zwiększenie libido oraz zwiększona aktywność seksualna. [15]

Status rejestracyjny i refundacyjny: w Polsce pierwsze pozwolenie na dopuszczenie piribedylu do obrotu wydano 06.12.2000 roku [15]. Piribedyl znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych i jest wydawany za 30-procentową odpłatnością w chorobie i zespole Parkinsona.

2.3. Pramipeksol

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy (ATC: N04BC05). [16]

Mechanizm działania: pramipeksol jest agonistą dopaminy, wiążącym się wysoce selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D₂, spośród których największe powinowactwo wykazuje do receptorów D₃. Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w ciele prądkowanym. Hamuje syntezę, uwalnianie i przemianę dopaminy. Obserwowano zależne od dawki zmniejszenie wydzielania prolaktyny. [16]

Wskazania do stosowania: pramipeksol jest wskazany w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania – zjawisko „on-off”). [16]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [16]

Dawkowanie: uzależnione jest od postaci farmaceutycznej stosowanego preparatu:

- pramipeksol o natychmiastowym uwalnianiu (Pramipexole Teva®): leczenie należy rozpocząć od dawki 0,375 mg w trzech podaniach w ciągu doby, zwiększając dawkę stopniowo co 5–7 dni. Dawkę należy zwiększać w celu osiągnięcia największej skuteczności leczenia (do łącznej dawki 0,75 mg/d w drugim oraz 1,50 mg/d w trzecim tygodniu); w razie konieczności dalszego zwiększania dawki dobowej, należy zwiększać ją o 0,75 mg w odstępach tygodniowych, do osiągnięcia maksymalnej dawki 4,5 mg na dobę. [16]
- pramipeksol o przedłużonym uwalnianiu (SIFROL®): leczenie powinno się rozpoczynać od dawki 0,375 mg w jednym podaniu na dobę, zwiększając dawkę stopniowo co 5–7 dni; w razie konieczności, dawkowanie można zwiększać do osiągnięcia największej skuteczności leczenia (do łącznej dawki 0,75 mg/d w drugim oraz 1,50 mg/d w trzecim tygodniu); jeśli konieczna okaże się dalsza eskalacja dawki dobowej, należy zwiększać ją o 0,75 mg w odstępach tygodniowych, do maksymalnej dawki 4,5 mg na dobę. [17]

Działania niepożądane:

bardzo częste: nudności, dyskinezy, niedociśnienie ortostatyczne, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, omamy, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej w przypadku dawek przekraczających 1,5 mg/dobę. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie. [16]

częste: koszmary senne, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, splątanie, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmęczenie, obrzęk obwodowy, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu. Często występującymi działaniami niepożądanymi leku w przypadku skojarzonego podawania z lewodopą były dyskinezy. [16]

Status rejestracyjny i refundacyjny: w Polsce pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Pramipexole Teva wydano 18.12.2008r. [2] Pramipeksol nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.

2.4. Ropinirol

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy (ATC: NO4BCO4).

Mechanizm działania: działanie ropinirolu, będącego nieergolinowym agonistą receptorów dopaminowych D2/D3, polega na pobudzeniu ich aktywności w rejonie prądkowia. Na skutek oddziaływania ropinirolu z receptorami błony postsynaptycznej dochodzi do złagodzenia efektu niedoboru dopaminy. Dodatkowo ropinirol działając na podwzgórze i przysadkę mózgową hamuje wydzielanie prolaktyny. [18]

Wskazania do stosowania: ropinirol wskazany jest w leczeniu m.in. choroby Parkinsona w monoterapii, w celu odsunięcia w czasie konieczności wprowadzenia lewodopy oraz w terapii

skojarzonej z lewodopą w okresie choroby, kiedy działanie lewodopy wygasa lub staje się zmienne oraz pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (efekt „końca dawki” lub fluktuacje typu „on/off”). [18]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), niewydolność wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi lub psychotycznymi powinni być leczeni agonistami dopaminy tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. [18]

Dawkowanie: uzależnione jest od postaci farmaceutycznej stosowanego preparatu:

- ropinirol o natychmiastowym uwalnianiu (Requip®): podawany jest 3 razy na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 0,75 mg/dobę, zwiększając ją cotygodniowo o 0,75 mg/dobę aż do osiągnięcia dawki 3 mg/dobę. Dalszy schemat leczenia zakłada możliwość zwiększania dawki co tydzień o 1,5–3,0 mg/dobę. Dawka terapeutyczna mieści się w zakresie 3–9 mg/dobę. W razie braku odpowiedzi na leczenie dawkę można stopniowo zwiększać do 24 mg/dobę. [18]
- ropinirol o przedłużonym uwalnianiu (Requip-Modutab®) podawany jest 1 raz na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg/dobę; w drugim tygodniu dawkę należy zwiększyć do 4 mg/dobę. Przy niewystarczającej kontroli objawów choroby dawka może być stopniowo zwiększana o 2 mg/dobę w odstępach cotygodniowych lub dłuższych, aż do osiągnięcia 8 mg/dobę; dalszy brak odpowiedzi na leczenie upoważnia do zwiększania dawki o 2-4mg/dobę w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych; maksymalna dawka wynosi 24 mg/dobę. [19]

Działania niepożądane: charakterystyczne dla ropinirolu stosowanego w:

- monoterapii:
 - bardzo częste: senność, nudności, omdlenia;
 - częste: omamy, zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), zaparcia, obrzęki obwodowe, wymioty, zgaga, ból brzucha, obrzęk nóg.
- terapii skojarzonej:
 - bardzo częste: dyskineza, senność, nudności;
 - częste: omamy, zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, nudności, zaparcia, obrzęki obwodowe, splątanie, zgaga. [19]

Status rejestracyjny i refundacyjny: ropinirol dostępny jest w dwóch postaciach farmaceutycznych: o natychmiastowym uwalnianiu (Requip®) oraz przedłużonym uwalnianiu (Requip-Modutab®). Oba preparaty ropinirolu (Requip® oraz Requip-Modutab®) dostępne są w lecznictwie otwartym (Rp.) i znajdują się w wykazie leków refundowanych (poziom refundacji 70%). Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski preparatu o natychmiastowym uwalnianiu (Requip®) to 09.12.2004 r., natomiast preparatu o przedłużonym uwalnianiu (Requip-Modutab®) – 16.04.2008 r.

3. METODYKA

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie porównania pośredniego,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy efektywności klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

3.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa

- późna postać choroby Parkinsona

Oceniana interwencja

- rotygotyna w systemie transdermalnym (Neupro®)

Komparatory

- placebo
- piribedyl
- pramipeksol

- ropinirol

Poszukiwano zarówno badań bezpośrednio porównujących ROT z aktywnymi komparatorami, jak również badań porównujących poszczególne leki (ROT, ROP, PPX, PIR) z placebo, celem przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (placebo).

W przypadku pramipeksolu oraz ropinirolu uwzględniano badania dotyczące obu form podawania leków (tj. o natychmiastowym oraz o zmodyfikowanym uwalnianiu). Dostępne dane wskazują, że obie formy nie różnią się istotnie statystycznie pod względem efektów klinicznych [17, 20], dlatego analizowano je łącznie, natomiast w ramach analizy heterogenicznością sposób uwalniania leku traktowany był jako jeden z potencjalnych obszarów heterogeniczności.

Do niniejszej analizy włączano badania bez względu na szybkość uwalniania PPX i ROP.

Punkty końcowe

- odpowiedź na leczenie zgodnie z definicją w badaniach
- czas trwania fazy „off”
- redukcja dawki LD
- wynik w skali UPDRS (głównie II i III)
- wynik w skali PDSS
- dyskinezy
- działania niepożądane ogółem
- ciężkie działania niepożądane
- utrata z badania ogółem
- utrata z badania na skutek działań niepożądanych
- utrata z badania ze względu na brak skuteczności
- działania niepożądane określonego rodzaju

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów
- badanie przeprowadzone na ludziach

3.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

- wczesna postać choroby Parkinsona
- okres leczenia poniżej 4 tygodni
- łączna liczebność próby w badaniu poniżej 10 pacjentów

3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę analizy i syntezy danych.

3.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji, interwencji oraz metodyce badań (Tabela 2). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe zarówno odnoszące się do skuteczności, jak również do bezpieczeństwa, w tym również do: rzadkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także do efektywności rzeczywistej i eksperymentalnej. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków [REDACTED] którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba ([REDACTED]). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie potwierdzona przez drugiego analityka [REDACTED]. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie.

Tabela 2.
Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	paralysis agitans; akinetic-rigid; shaking palsy; parkinsonic; parkinsonism; parkinson*; parkinson's disease; parkinson
Interwencja	rotigotin*; rotigotine; N-0923; "N 0923"; "N 0437"; N-0437; 2-(N-n-propyl-N-2-thienylethylamino)-5-hydroxytetralin;
Komparator	mirapex; SND-919; SND919CL2x; SND-919CL2x; "SND 919CL2x"; KNS-760704; KNS760704; "KNS 760704"; 2-amino-6-propylaminotetrahydrobenzothiazole; 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole; pramipexol*; 4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2,6-benzothiazole-diamine; pramipexole; pronoran; Piribendyl; Trivastal; ET495; "ET 495"; ET-495; EU4200; "EU 4200"; EU-4200; piribedil; SKF-101468; "SKF 101468"; 4-(2-(di-n-propylamino)ethyl)-2(3H)-indolone; requip;

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
	ropinirol*; ropinirole;
Typ badania	Randomized Controlled Trials; randomized controlled trial; Random Allocation; Double Blind Method; Single Blind Method; clinical trial; "Clinical Trial, Phase I "; "Clinical Trial, Phase II"; "Clinical Trial, Phase III "; "Clinical Trial, Phase IV "; "Controlled Clinical Trial "; "Randomized Controlled Trial "; "Multicenter Study "; "Clinical Trial " "Clinical Trials"; "singl*; doubl*; treb*; tripl* blind*, mask*"; Placebos; placebo*; randomly allocated
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o <u>możliwie wszystkich działaniach niepożądanych</u>, również ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.</i>

3.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTM [21] w celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
 - DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Center for Reviews and Dissemination,
- Rejestry badań klinicznych (Clinical Trial Register),
- Strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (szczegóły w Aneksie – Rozdz. 15.5),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMEA),
- Strony internetowe wybranych konferencji i towarzystw naukowych.

Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w marcu 2011 roku.

Okresowe raporty o działaniach niepożądanych (PSUR) rotygoty dostępne są u producenta.

3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez co najmniej dwóch analityków ██████████. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta – niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji (IIA).

3.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji. [22]

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna, zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień zaawansowania choroby),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, schemat leczenia, kointerwencje),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania (rodzaju badania: równoległe/skrzyżowane, zaślepienie, ukrycie kodu alokacji),
- analizy wyników: ITT, PP,
- typu badania zgodnie z wytycznymi AOTM.

3.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków [REDACTED] według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 15.3). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub skorzystano z pomocy trzeciego analityka [REDACTED].

3.5. Analiza statystyczna wyników

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR lub OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W przypadku gdy różnica była istotna statystycznie, podawano wartość NNT (*Number Needed to Treat*) lub NNH (*Number Needed to Harm*), zaś w sytuacji gdy różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej, podawano wartość RD (bezwzględna różnica ryzyka). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych (mierzalnych) prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz – w postaci średniej ważonej różnicy (WMD).

W przypadku punktów końcowych ciągłych uwzględniano wartości uzyskane w porównywanych grupach (średnie lub średnie zmiany, odchylenie standardowe), a w przypadku gdy były one niedostępne lub niepełne, korzystano z danych zagregowanych (średnie różnice między grupami, błąd standardowy). Preferowano wyniki prezentowane w postaci zmiany w stosunku do wartości wyjściowych, a w przypadku ich braku dopuszczano również wartości końcowe pod warunkiem, że nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przed rozpoczęciem badania.

W przypadku badań wieloramiennych kontrolowanych placebo, w których pacjenci otrzymywali aktywne leczenie w różnych dawkach (np. ROT 8 i 12 mg) lub formach podania (PPX ER i IR), wyniki podawano oddzielnie dla każdego ramienia, co umożliwia ocenę zależności efektu od dawki lub formy podania leku. W celu uniknięcia niedozwolonego dublowania w metaanalizach wyników grupy kontrolnej jej liczebność dzielono na równe części, odpowiadające liczbie grup przyjmujących aktywne leczenie zgodnie z metodologią zaproponowaną przez The Cochrane Collaboration. [23]

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności [CI_{95%}]. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- [REDACTED]
[REDACTED].0)

3.5.1. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników badano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą *random effect model*. W innych przypadkach stosowano metodę *fixed effect model*.

3.5.2. Porównanie pośrednie metodą MTC

W analizie wykonano porównanie pośrednie metodą bayesowską – *Mixed Treatment Comparison* – która pozwala na porównanie dwóch interwencji (A i C) poprzez wspólny komparator (B), jak również uwzględnia informacje pochodzące z badań porównujących interwencje A i C z innymi opcjami niż B.

Podstawą MTC jest model zależności statystycznych pomiędzy zmiennymi losowymi, obejmujący: ryzyko zdarzeń w grupie referencyjnej, efekt leczenia powodujący wzrost lub spadek ryzyka zdarzeń oraz wpływ zdarzeń losowych na uzyskiwane wyniki. Dla zmiennych losowych przyjmuje się rozkłady *a priori* odpowiadające aktualnej wiedzy na temat zdarzeń uwzględnionych w analizie. Jeśli brak jest odpowiednich danych lub ich jakość jest niska, przyjmuje się zazwyczaj równomierny rozkład zmiennych losowych lub rozkład o wysokiej wariancji (rozkład nieinformacyjny), tzn. zakładający znaczną niepewność oszacowań dokonanych *a priori*. W trakcie symulacji dane z badań włączonych do MTC wpływają na rozkład zmiennych, kształtując rozkład *a posteriori*.

W metodzie Bayesa nie przyjmuje się założenia, iż rozkład OR/RR jest rozkładem lognormalnym, na skutek czego otrzymywane rozkłady *a posteriori* często są skośne. Średnia arytmetyczna dla takiego rozkładu może znacznie różnić się od mediany, dlatego też w przypadku rozkładów silnie asymetrycznych operuje się medianą z uwagi na jej mniejszą wrażliwość na pojawianie się wyjątkowo wysokich lub niskich wartości parametru. Jeżeli przedmiotem zainteresowania jest tylko ocena punktowa parametru, podejście takie jest bardziej miarodajne niż zastosowanie średniej. Jeżeli natomiast zakłada się, że dane mają pewien teoretyczny symetryczny rozkład (np. normalny), przyjęcie zarówno średniej, jak i mediany silnie skośnego rozkładu *a posteriori* powoduje przeszacowanie lub niedoszacowanie badanego zjawiska w późniejszej analizie wykorzystującej rozkład teoretyczny.

W analizie zastosowano zarówno modele efektów stałych, jak i losowych. Wyboru modelu dokonywano w zależności od heterogenności badań oraz wartości parametru DIC (*ang. deviance information criterion*), uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania (wskazane jest wybieranie modeli o niższym DIC). Istnieje wiele kryteriów oceny dobrego dopasowania modelu, np.: kryterium informacyjne Akaike'a (AIC), kryterium informacyjne Bayesa (BIC) lub kryterium informacyjne DIC (*ang.: Deviance Information Criterion; DIC*). DIC to miara dopasowania estymowanego modelu statystycznego do rzeczywistości. Model DIC opiera się na pojęciu entropii, w efekcie oferując miarę straty informacji podczas opisu rzeczywistości za pomocą modelu statystycznego. Można powiedzieć, że DIC opisuje kompromis pomiędzy precyzją a złożonością modelu. Jest to metoda pozwalająca wybrać najlepszy spośród możliwych modeli opisujących dane zagadnienie. Mając zestaw danych, możliwa jest estymacja kilku modeli. Ten, dla którego DIC ma najmniejszą wartość, jest uważany za najlepszy spośród wszystkich.

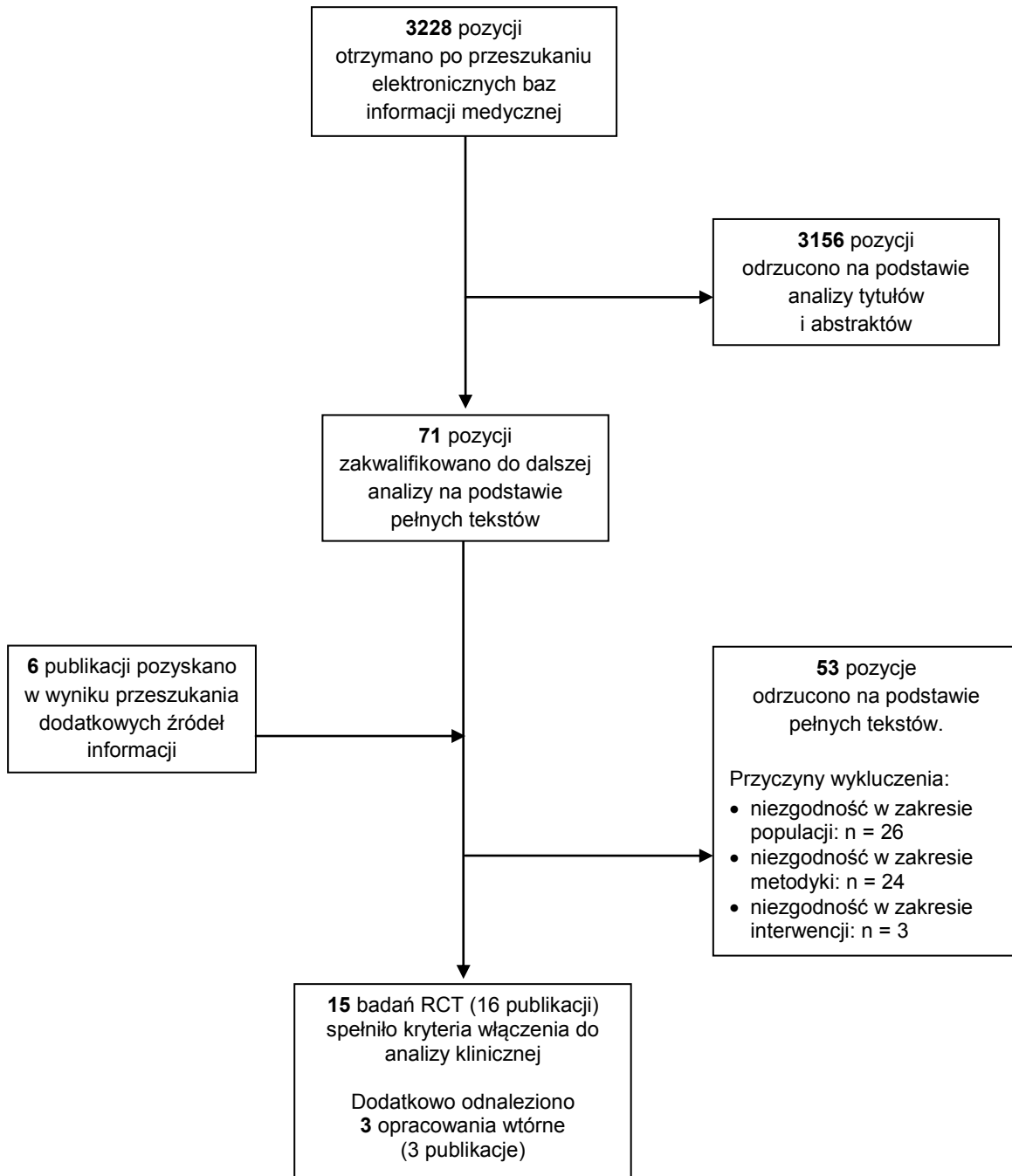
W analizie zastosowano algorytmy MTC zaproponowane przez Adesa, Weltona i Lu [24], które zaimplementowano do programu WinBUGS (narzędzia służącego do przeprowadzania analiz bayesowskich [25]). Wartości RR dla ocenianych interwencji uzyskano na podstawie średnich RR i ich 95-procentowych przedziałów wiarygodności, oszacowanych na podstawie 100 000-elementowej próbki wylosowanej z rozkładu *a posteriori*. Kod programu użyty w niniejszej analizie zamieszczono w Aneksie (15.13).

4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej w marcu 2011 roku zidentyfikowano łącznie 3228 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszego etapu selekcji w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano łącznie 71 publikacji oraz dodatkowo 6 pozycji z referencji. Kryteria włączenia do analizy spełniło 16 publikacji, które odpowiadają 15 próbom klinicznym. Badania te poddano dalszej pełnej ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w rozdziale 3.2. Spośród 15 badań randomizowanych włączonych do analizy, w jednym bezpośrednio porównywano rotygotynę z pramipeksolem, w 3 badaniach porównywano rotygotynę z placebo, w 8 badaniach pramipeksol z placebo oraz w 5 badaniach ropinirol z placebo. Nie odnaleziono badań oceniających efektywność kliniczną piribedilu w populacji pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona.

Odnaleziono również 3 przeglądy systematyczne (3 publikacje) dotyczące efektywności klinicznej agonistów dopaminy u pacjentów z późną postacią choroby Parkinsona. Podsumowanie wyników opracowań wtórnych znajduje się w Aneksie (Rozdz. 15.8).



4.2. Charakterystyka badań klinicznych

4.2.1. Charakterystyka badań klinicznych dla rotygoty

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania odnaleziono 3 badania RCT spełniające kryteria włączenia do analizy dla porównania ROT z PLC lub PPX w terapii dodanej do LD u pacjentów w późnym stadium zaawansowania choroby Parkinsona:

- LeWitt 2007 [26],
- Poewe 2007 [27],
- Trenkwalder 2011 [28].

Prace te to wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane próby kliniczne, charakteryzujące się bardzo wysoką jakością metodyczną (5/5 punktów w skali Jadad). Przeprowadzono losowy przydział pacjentów do grup, który został dokonany za pomocą interaktywnego systemu głosowego, (LeWitt 2007, Poewe 2007) lub też w oparciu o metodę komputerową (Trenkwalder 2011), zapewniając w obu przypadkach prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Metody zaślepienia i randomizacji zostały prawidłowo wybrane i opisane. Przyczyny utraty pacjentów z badania podano oddzielnie dla każdego z ramion. Badanie LeWitt 2007, w którym uczestniczyło 351 pacjentów, zaprojektowano jako trójramienną próbę kliniczną, oceniającą względem placebo dwa systemy transdermalne różniące się wielkością uwalnianej dawki rotygoty (8 lub 12 mg/d). W badaniu Poewe 2007 brało udział 506 chorych randomizowanych do grup ROT, PPX lub PLC w stosunku odpowiednio 2:2:1. Badanie Trenkwalder 2011 obejmowało 287 pacjentów, zarówno z zaawansowaną jak i wczesną postacią choroby, przydzielonych do grup przyjmujących rotygotę w dawkach 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 lub 16 mg/dobę. Dawka ROT ustalona została indywidualnie dla każdego pacjenta w trakcie trwającego 1–8 tyg. okresu wstępnego, i nie mogła być modyfikowana w trakcie trwania badania. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie dane pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (UPDRS > 30), spośród których 75 chorych było leczonych ROT, pozostałych 44 natomiast otrzymywało PLC. Wyniki dla tej subpopulacji pacjentów pochodzą z analizy wtórnej (*post hoc*), przeprowadzonej przez sponsora badania i udostępnionej autorom przez zamawiającego (materiały nieopublikowane).

Populacje badań LeWitt 2007 i Poewe 2007 stanowili pacjenci powyżej 30. roku życia, cierpiący na idiopatyczną PD i doświadczający fluktuacji ruchowych pomimo zoptymalizowanej dawki LD. Do badania Trenkwalder 2011 włączano pacjentów powyżej 18. roku życia, zarówno z fluktuacjami jak i bez tego rodzaju komplikacji, z niewystarczająco kontrolowanymi porannymi zaburzeniami motorycznymi. Średnia wieku pacjentów wahała się od 63,2 do 66,3 roku, natomiast średni czas trwania choroby od 7,7 do 8,5 roku. W badaniach LeWitt 2007 i Poewe 2007 początkowa średnia dawka lewodopy w grupie ROT wahała się od 740 mg/d do 795 mg/d, natomiast w grupie PLC średnio od 753 mg/d do 814 mg/d. W obu badaniach dawka LD mogła zostać zmodyfikowana (zmniejszona) w razie wystąpienia lub pogorszenia się dyskinez. W badaniu Trenkwalder 2011 zamieszczono informacji na temat dawkowania LD, podano jedynie, że pacjenci przyjmujący lewodopę nie mogli modyfikować jej dawki w trakcie 28 dni przed rozpoczęciem badania.

Okres leczenia wynosił 4 tyg. w badaniu Trenkwalder 2011, 29 tyg. w badaniu LeWitt 2007 i 24 tyg. w badaniu Poewe 2007. We wszystkich pracach dopuszczano kontynuację terapii przeciwparkinsonowej lekami antycholinergicznymi, selegiliną, amantadyną i innymi. Analizę wyników przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną zasadą ITT, uwzględniającą pacjentów, dla których dostępne były pełne dane wyjściowe, oraz którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i odbyli w trakcie trwania badania przynajmniej jedną wizytę lekarską.

Z uwagi na fakt, że badania Trenkwalder 2011 znacznie różniło się od pozostałych dwóch badań zarówno pod względem definicji populacji docelowej, jak również długości okresu obserwacji, nie zostało ono włączone do metaanalizy. Wyniki badań LeWitt 2007 i Poewe 2007 poddano kumulacji ilościowej, natomiast wyniki badania Trenkwalder 2011 zaprezentowano oddzielnie (zebrane wyniki badania umieszczono w Aneksie w Rozdz. 15.10).

Charakterystykę badań klinicznych dla porównania ROT z PLC przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3). Kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.6).

Tabela 3.
Charakterystyka badań klinicznych dla rotygotyny

Badanie	Liczebność		Dawka ROT	Okres leczenia	Analiza wyników	Jadad
	ROT	PLC				
LeWitt 2007	131	120	8 mg/d lub 12 mg/d	29 tyg.	mITT	5/5
Poewe 2007	204	101	4–16 mg/d	24 tyg.	mITT	5/5
Trenkwalder 2011	75	44	2–16 mg/d	4 tyg.	mITT	5/5

4.2.2. Charakterystyka badań klinicznych dla pramipeksolu

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano 8 badań RCT, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo PPX w porównaniu z PLC lub ROT w terapii dodanej do LD u pacjentów w późnym stadium choroby Parkinsona:

- Guttman 1997 [29],
- Lieberman 1997 [30],
- Moller 2005 [31],
- Pinter 1999 [32],
- Poewe 2007 [33],
- Wermuth 1998 [34],
- Wong 2003 [35],
- TRIAL 248.525 [17].

Wszystkie badania zaprojektowano jako wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane próby kliniczne, spośród których w jednej porównywano PPX z PLC oraz z ROT, natomiast pozostałe to badania oceniające PPX względem PLC. Większość stanowiły badania dwuramiennie, jedznie badanie Trial 248.525, zaprojektowano jako trójramienną próbę kliniczną, oceniającą względem placebo dwa rodzaje PPX, różniące się szybkością uwalniania leku (PPX—IR vs PPX-ER). Wyniki tego badania dostępne są jedynie w postaci raportu opublikowanego na stronie FDA. Wiarygodność pięciu badań oceniono jako średnią – 3/5 pkt. w skali Jadad (Guttman 1997, Moller 2005, Pinter 1999, Wermuth 1998, Wong 2003), podczas gdy pozostałe trzy prace charakteryzowały się maksymalną oceną w skali Jadad (Lieberman 1997, Poewe 2007, TRIAL 248.525). Główną przyczyną obniżenia punktacji w większości przypadków był brak opisu metody randomizacji i metody zaślepienia, natomiast w badaniu Wermuth 1998 prawidłowo opisano metodę podwójnego zaślepienia, ale nie podano informacji na temat przyczyn utraty pacjentów z badania.

Liczebność prób w poszczególnych badaniach była zróżnicowana (od 69 do 518 pacjentów w badaniu TRIAL 248.525). We wszystkich badaniach populację stanowili dorośli pacjenci z idiopatyczną, zaawansowaną postacią PD. Średnia wieku pacjentów wahała się od 59,3 do 65 lat, natomiast średni czas trwania choroby od 5,9 do 10,1 roku. Łącznie we wszystkich ośmiu pracach w porównaniach PPX z PLC wzięło udział 2002 osób, a okres obserwacji wahał się od 12 tyg. (Pinter 1999, Wermuth 1998, Wong 2003) do 38 tyg. (Guttman 1997).

We wszystkich badaniach dawkę PPX dostosowywano indywidualnie i wahała się ona w przedziale od 0,2–5 mg/d do 0,375–4,5 mg na dobę.

Początkowa średnia dawka lewodopy w grupie PPX wahała się od 538 mg/d do 795 mg/d, natomiast w grupie PLC od 568 mg/d do 814 mg/d. W 4 badaniach nie podano wyjściowej dawki LD (Guttman 1997, Lieberman 1997, Wermuth 1998, Wong 2003). We wszystkich badaniach, z wyjątkiem jednego (Pinter 1999), dawka LD była dostosowywana w razie konieczności (np. wystąpienie działań niepożądanych). W badaniu Pinter 1999 dawka LD była stała przez cały okres trwania badania.

Analiza wyników w większości badań została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną metodą ITT, tzn. uwzględniano pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, oraz u których dokonano co najmniej jednej oceny w okresie obserwacji (Guttman 1997, Lieberman 1997, Moller 2005, Pinter 1999, Poewe 2007, Wong 2003, TRIAL 248.525), natomiast w badaniu Wermuth 1998 analizowano wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Ponadto w trzech badaniach (Guttman 1997, Pinter 1999, Wermuth 1998, TRIAL 248.525) dodatkowo przeprowadzono ocenę zgodnie z protokołem (*Per Protocol*).

Charakterystykę badań klinicznych dotyczących PPX przedstawiono w tabeli poniżej (). Kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.6).

Tabela 4.
Charakterystyka badań klinicznych dla pramipeksolu

Badanie	Liczebność		Dawka PPX	Okres leczenia	Analiza wyników	Jadad
	PPX	PLC				
Guttman 1997	79	83	do 4,5 mg/d	38 tyg.	mITT, PP	3/5 pkt.
Lieberman 1997	181	179	0,375–4,5 mg/d	32 tyg.	mITT	5/5 pkt.
Moller 2005	180	183	0,375–4,5 mg/d	31 tyg.	mITT	3/5 pkt.
Pinter 1999	34	44	0,2–5 mg/d	12 tyg.	mITT; PP	3/5 pkt.
Poewe 2007	201	101	0,375–4,5 mg/d	24 tyg.	mITT	5/5 pkt.
TRIAL 248.525	340	178	0,375–4,5 mg	18 tyg.	mITT	5/5 pkt.
Wermuth 1998	36	33	0,2–5 mg/d	12 tyg.	mITT; PP	3/5 pkt.
Wong 2003	73	77	0,375–4,5 mg/d	15 tyg.	mITT	3/5 pkt.

4.2.3. Charakterystyka badań klinicznych dla ropinirolu

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano 5 badań RCT, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ROP w porównaniu z PLC w terapii dodanej do LD u pacjentów w późnym stadium choroby Parkinsona:

- Barone 2007 [36],
- Lieberman 1998 [37],
- Mizuno 2007 [38],
- Pahwa 2007 [39],
- Rascol 1996 [40, 41].

Wszystkie badania zaprojektowano jako wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane próby kliniczne. Wiarygodność trzech badań została oceniona jako bardzo wysoka (5/5 pkt. w skali Jadad), wiarygodność pozostałych dwóch oceniono jako wysoką (4/5 pkt. w skali Jadad). Przyczyną obniżenia punktacji był brak opisu metody randomizacji.

Liczebność prób w poszczególnych badaniach była zróżnicowana (od 46 do 632 pacjentów). We wszystkich badaniach populację stanowili dorośli pacjenci z idiopatyczną, zaawansowaną postacią PD. Średnia wieku pacjentów wahała się od 59 do 65 lat, natomiast średni czas trwania choroby od 5,5 do 9,4 roku.

Łącznie w badaniach wzięło udział 1463 pacjentów, a okres leczenia wahał się od 12 tyg. (Rascol 1996) do 40 tyg. (Barone 2007). We wszystkich badaniach dawkę ROP dostosowywano indywidualnie dla pacjenta i wahała się od 0,5 do 24 mg na dobę. Początkowa średnia dawka lewodopy w grupie ROP wahała się od 325 mg/d (Mizuno 2007) do 824 mg/d (Pahwa 2007), natomiast w grupie PLC od 319 mg/d (Mizuno 2007) do 776 mg/d (Pahwa 2007). We wszystkich

badaniach z wyjątkiem Rascol 1996 dawka lewodopy mogła być zmniejszana lub zwiększana w razie konieczności (wystąpienie działań niepożądanych, pogorszenie objawów PD itp.). W badaniu Rascol 1996 dawka LD pozostawała stała przez cały czas trwania badania.

W badaniu Liberman 1998 wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia, w badaniu Mizuno 2007 nie zamieszczono informacji na temat sposobu analizy wyników, natomiast w pozostałych przypadkach zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT, w ramach której uwzględniano pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz zostali poddani co najmniej jednej ocenie w okresie obserwacji (Barone 2007, Pahwa 2007, Rascol 1996).

Charakterystykę badań klinicznych dla porównania ROP vs PLC przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5). Kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.6).

Tabela 5.
Charakterystyka badań klinicznych dla ropinirolu

Badanie	Liczebność		Dawka ROP	Okres leczenia	Analiza wyników	Jadad
	ROP	PLC				
Barone 2007	316	316	0,75–24 mg/d	40 tyg.	mITT	5/5
Lieberman 1998	95	54	0,75–24mg	26 tyg.	ITT	5/5
Mizuno 2007	121	122	0,75–15 mg	16 tyg.	bd	4/5
Pahwa 2007	202	191	2–24 mg	24 tyg.	mITT	5/5
Rascol 1996	23	23	0,5–4,0 mg	12 tyg.	mITT	4/5

5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA AGONISTÓW DOPAMINY Z PLACEBO

Poniżej przedstawiono wyniki porównań dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Pozostałe wyniki zostały zamieszczone w Aneksie (Rozdz. 15.9).

5.1. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano w 10 badaniach porównujących DA z PLC, w tym w trzech dotyczących ROT, w pięciu oceniających PPX oraz w trzech oceniających ROP. We wszystkich pracach stwierdzono istotną statystycznie przewagę DA nad placebo, pomimo różnych definicji odpowiedzi na leczenie (Tabela 6). Ze względu na te różnice kumulację ilościową przeprowadzono zarówno w modelu stałym, jak również w modelu losowym, a dodatkowo w każdym przypadku analizowano wpływ różnic w definicji punktu końcowego na heterogeniczność wyników pomiędzy badaniami.

W dwóch badaniach dotyczących ROT (LeWitt 2007 i Poewe 2007), trwających 24 i 29 tygodni odpowiednio, zastosowano identyczną definicję odpowiedzi na leczenie ($\geq 30\%$ redukcja fazy "off"). Kumulacja ilościowa wyników obu prac wykazała znamienne statystycznie różnicę na korzyść ROT względem PLC (RB = 1,66 [1,36; 2,03]; NNT = 4,36 [3,25; 6,64]). Nie stwierdzono heterogeniczności pomiędzy badaniami (Wykres 1). W 4-tygodniowym badaniu Trenkwalder 2011, w którym odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako $\geq 30\%$ redukcja wyniku w skali UPDRS III, również wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ROT względem PLC (RB = 2,18 [1,03; 4,60]; NNT = 5,33 [2,94; 28,57]).

W dwóch badaniach dotyczących PPX zastosowano jednakowe definicje odpowiedzi na leczenie, natomiast w trzech pozostałych definicje były odmienne (Tabela 6). W metaanalizie wyników wszystkich 5 badań wykazano istotną statystycznie przewagę PPX zarówno w modelu efektów stałych (RB = 1,85 [1,63; 2,11]; NNT = 3,40 [2,88; 4,16]), jak również w modelu efektów losowych (RB = 1,85 [1,63; 2,11]; NNT = 3,38 [2,86; 4,12]). W żadnym przypadku nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności (Wykres 1, Wykres 2), a zatem można przyjąć, że różnice pomiędzy badaniami w definicji odpowiedzi na leczenie nie mają wpływu na uzyskane wyniki łączne.

W dwóch badaniach dla porównania ROP z PLC definicja odpowiedzi na leczenie była identyczna ($\geq 20\%$ redukcja fazy "off" oraz dawki LD), natomiast w trzecim (Mizuno 2007) zastosowano odmienną definicję opartą wyłącznie o redukcję fazy „off”. Kumulacja ilościowa wszystkich 3 badań wskazuje na istotną statystycznie przewagę ROP zarówno w modelu stałym (RB = 2,07 [1,69; 2,54]; NNT = 3,81 [3,06; 5,04]), jak również losowym (RB = 2,09 [1,37; 3,19]; NNT = 3,76 [3,16; 4,64]), przy czym

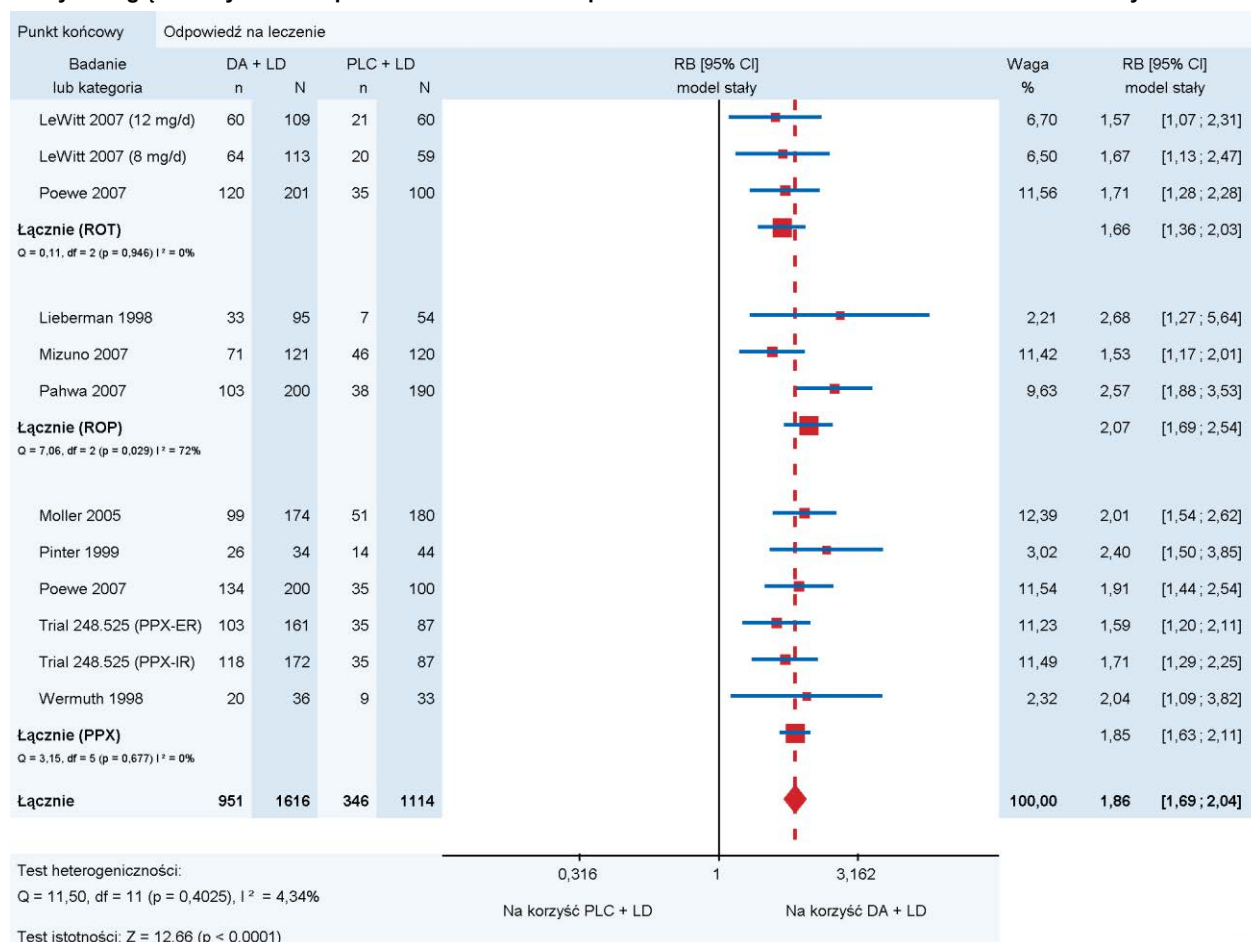
obserwowano znacznego stopnia heterogeniczność, której przyczyn należy upatrywać w odmiennych definicjach punktu końcowego. Po wykluczeniu z metaanalizy badania Mizuno 2007, heterogeniczność statystyczna uległa zmniejszeniu, a różnica pozostała nadal istotna na korzyść ROP (RB = 2,59 [1,94; 3,47]; NNT = 3,45 [2,75; 4,65]).

Wiarygodność uzyskanych wyników została oceniona jako wysoka (ROT vs PLC, PPX vs PLC) lub średnia (ROP vs PLC) wg skali GRADE.

Tabela 6.
Definicje odpowiedzi na leczenie dla porównania DA z PLC

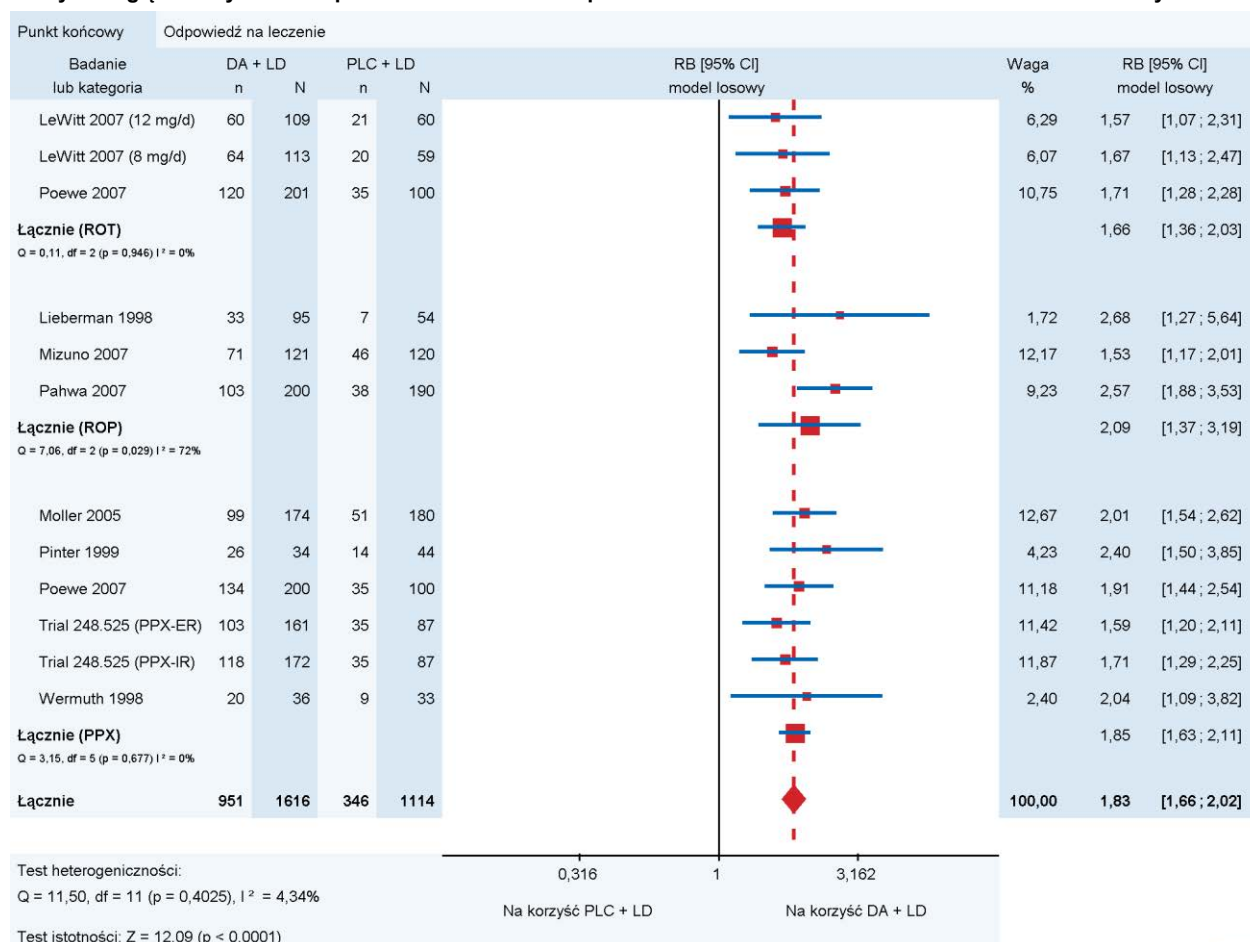
Badanie	Definicja odpowiedzi na leczenie
ROT vs PLC	
LeWitt 2007	uzyskanie $\geq 30\%$ redukcji fazy "off"
Poewe 2007	
Trenkwalder 2011	uzyskanie $\geq 30\%$ redukcji wyniku w skali UPDRS III
PPX vs PLC	
Moller 2005	uzyskanie $\geq 30\%$ redukcji wyniku w skali UPDRS III
Pinter 1999	uzyskanie poprawy wyniku w skali Clinical Global Assessment (good or fair)
Poewe 2007	uzyskanie $\geq 30\%$ redukcji fazy "off"
Trial 248.525	uzyskanie $\geq 20\%$ redukcji sumarycznego wyniku w skalach UPDRS II i III
Wermuth 1998	uzyskanie $\geq 30\%$ redukcji wyniku w skali UPDRS III
ROP vs PLC	
Lieberman 1998	uzyskanie $\geq 20\%$ redukcji fazy "off" oraz $\geq 20\%$ redukcji dawki LD
Pahwa 2007	
Mizuno 2007	uzyskanie $\geq 20\%$ redukcji fazy "off"

Wykres 1.
Korzyść względną uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania DA + LD z PLC + LD – model efektów stałych



Wykres 2.

Korzyść względna uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania DA + LD z PLC + LD – model efektów losowych



5.2. Zmiana czasu trwania fazy „off”

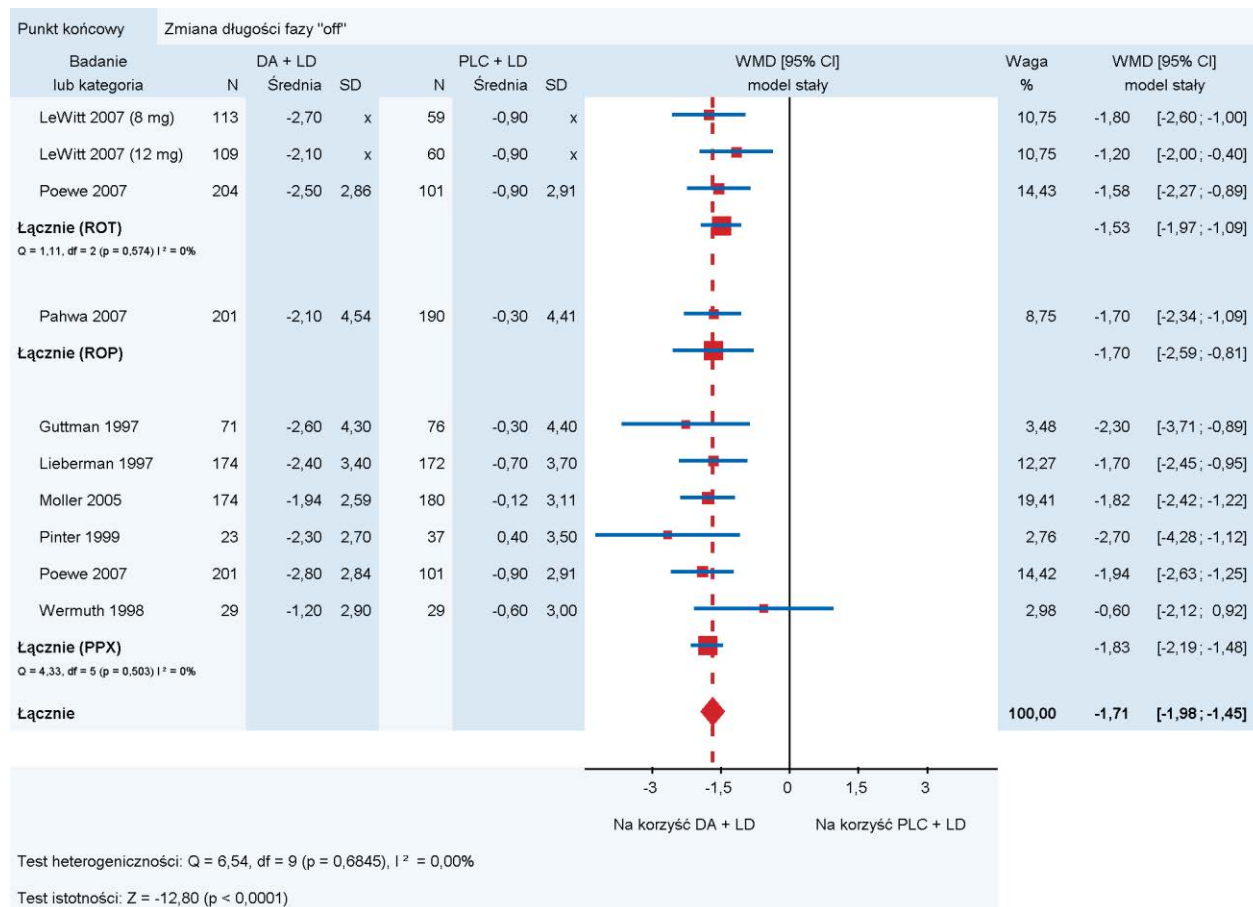
Zmianę czasu trwania fazy „off” raportowano w 9 badaniach porównujących poszczególne DA względem PLC, przy czym w dwóch oceniano ROT, w sześciu PPX, a w jednym ROP. We wszystkich pracach, z wyjątkiem jednej, opartej na małej liczbie próbie, wykazano istotne statystycznie skrócenie czasu trwania fazy „off” w grupie stosującej DA w porównaniu z grupą kontrolną. We wszystkich badaniach raportowano zmiany bezwzględne (w godz.), z wyjątkiem jednego badania dla PPX, w którym podano zmiany względne (w procentach).

Kumulacja ilościowa wyników badań dotyczących ROT wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy leczonej ROT względem PLC (WMD = -1,53 godz. [-1,97; -1,09]). Analogiczne rezultaty uzyskano również dla porównania względem placebo zarówno ROP (WMD = -1,70 godz. [-2,30; -1,09]), jak również PPX (WMD = -1,83 godz. [-2,19; -1,48]). Ponadto w jednym badaniu dotyczącym PPX wykazano jego przewagę w stosunku do grupy kontrolnej odnośnie względnej redukcji czasu trwania fazy „off” (WMD = -5,83% [-8,99; -2,67]). W żadnym przypadku nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 4, Wykres 3). Wiarygodność

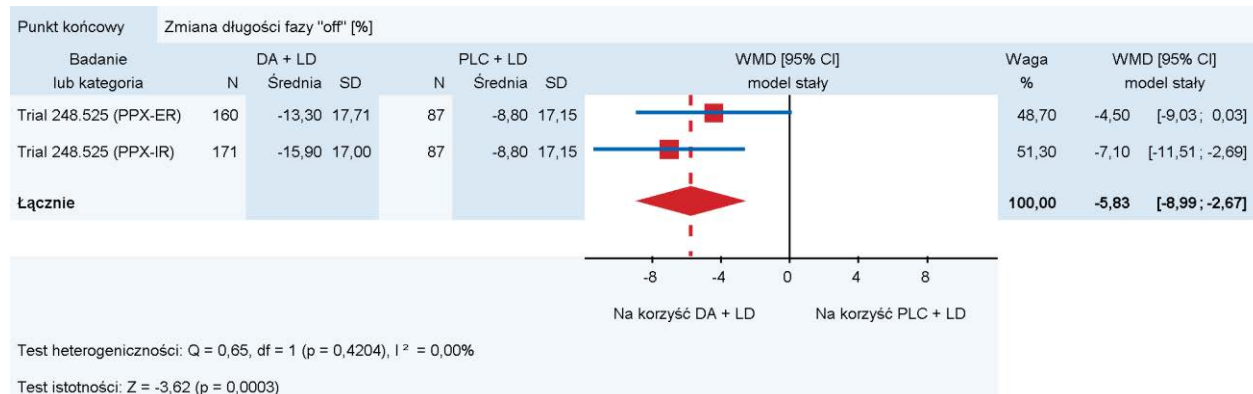
uzyskanych wyników została oceniona jako wysoka (ROT vs PLC, PPX vs PLC) lub średnia (ROP vs PLC) wg skali GRADE.

Wyniki metaanaliz wskazują, że stosowanie preparatów z grupy DA związane jest z większą redukcją fazy „off” niż stosowanie PLC, a wartość średnia tej różnicy waha się od 1,5 do 1,8 godz. Dolna granica przedziału ufności w każdym przypadku przekracza 1 godz., co pozwala stwierdzić, że zaobserwowane różnice są istotne klinicznie.

Wykres 3.
Zmiana długości fazy „off” [godz.] dla porównania DA + LD z PLC + LD



Wykres 4.
Zmiana długości fazy „off” [%] dla porównania DA + LD z PLC + LD



5.3. Wynik w skali UPDRS II

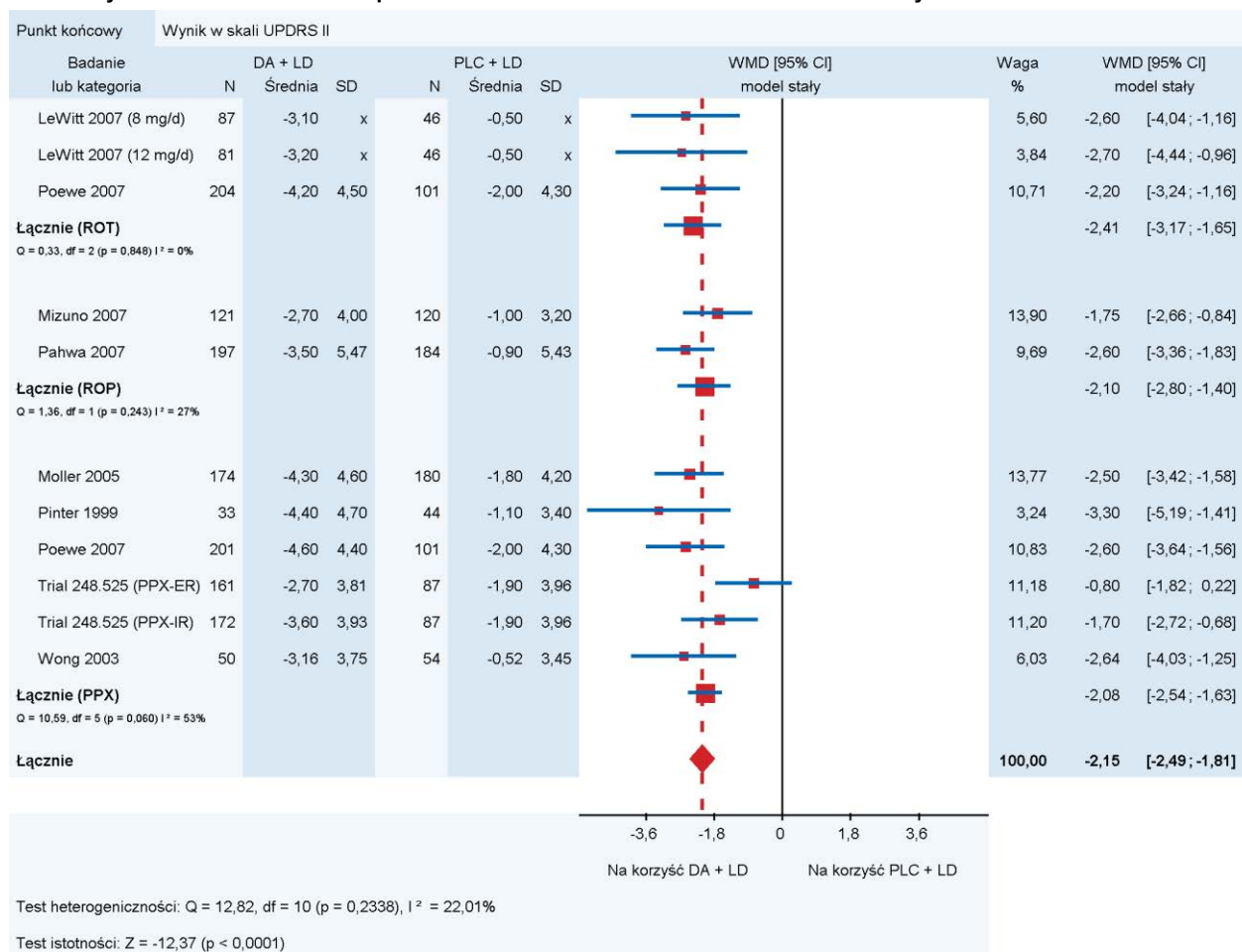
Stopień nasilenia objawów związanych z życiem codziennym mierzony za pomocą skali UPDRS II oceniano w 9 badaniach porównujących DA z PLC, spośród których trzy dotyczyły ROT, pięć PPX, natomiast w dwóch oceniano ROP. W niemal wszystkich pracach wykazano istotną statystycznie poprawę wyniku w skali UPDRS II w grupie otrzymującej DA w porównaniu z grupą PLC, jedynie w badaniu Trenkwalder 2011 oraz w grupie PPX-ER badania 248.525 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Kumulacja ilościowa wyników dwóch badań dotyczących ROT, o dłuższym okresie obserwacji, wykazała istotną statystycznie poprawę wyniku w skali UPDRS II (WMD = -2,41 pkt. [-3,17; -1,65]) (Wykres 5), natomiast w pracy Trenkwalder 2011 w 4-tygodniowym horyzoncie czasowym nie wykazano istotnej statystycznie poprawy wyniku w tej skali (WMD = -1,30 pkt. [-2,71; 0,11]).

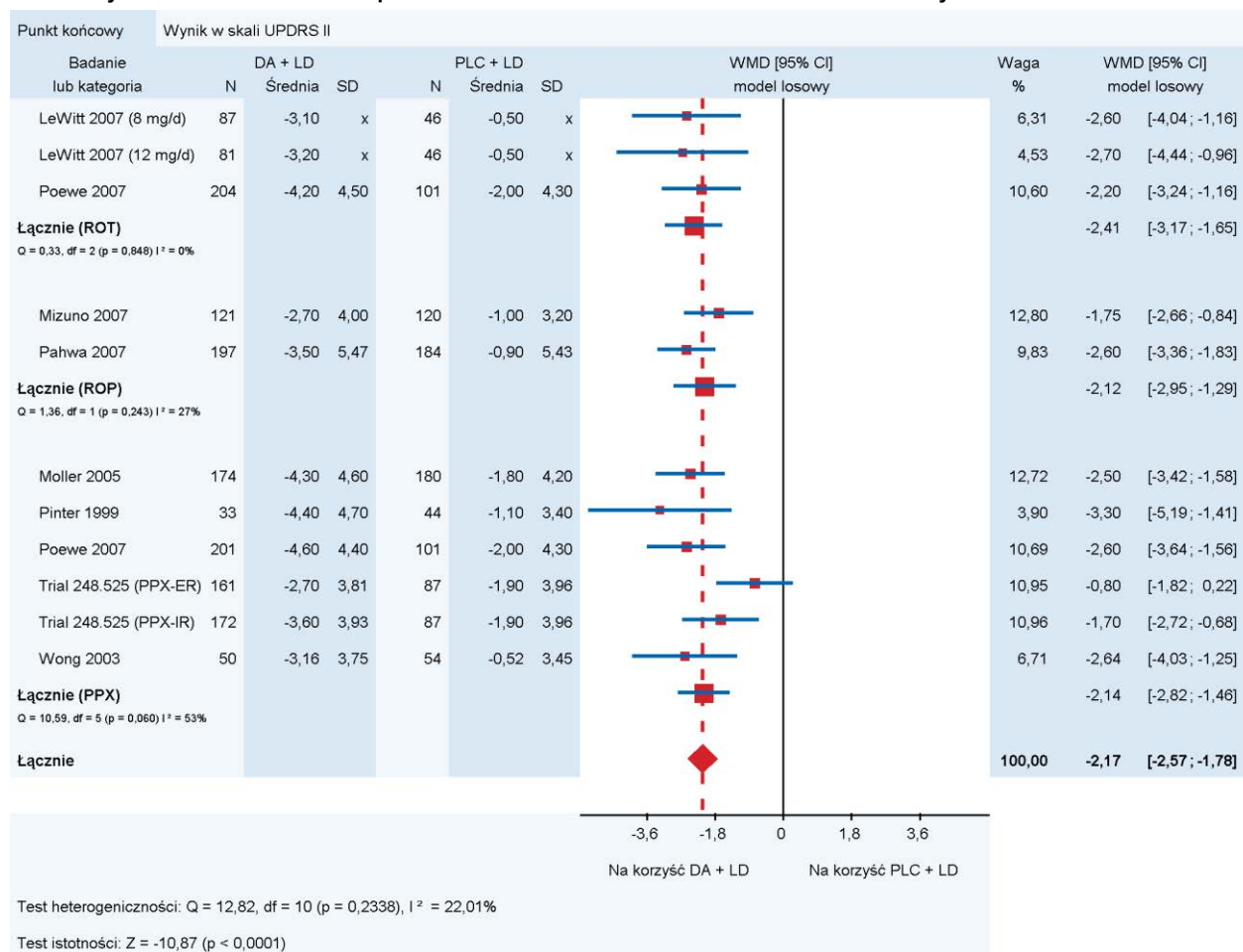
Wyniki metaanaliz wykazały istotną statystycznie poprawę wyniku w skali UPDRS II zarówno w grupach stosujących PPX (WMD = -2,14 pkt. [-2,82; -1,46]) jak i grupach stosujących ROP (WMD = -2,10 pkt. [-2,80; -1,40]). Wyniki dla PPX charakteryzowały się istotną statystycznie heterogenicznością, której przyczyn nie udało się ustalić (Wykres 5, Wykres 6).

Wiarygodność uzyskanego wyniku została oceniona jako wysoka (ROT vs PLC, PPX vs PLC) lub średnia (ROP vs PLC) wg skali GRADE.

Wykres 5.
Zmiana wyniku w skali UPDRS II dla porównania DA + LD z PLC + LD – model efektów stałych



Wykres 6.
Zmiana wyniku w skali UPDRS II dla porównania DA + LD z PLC + LD – model efektów losowych



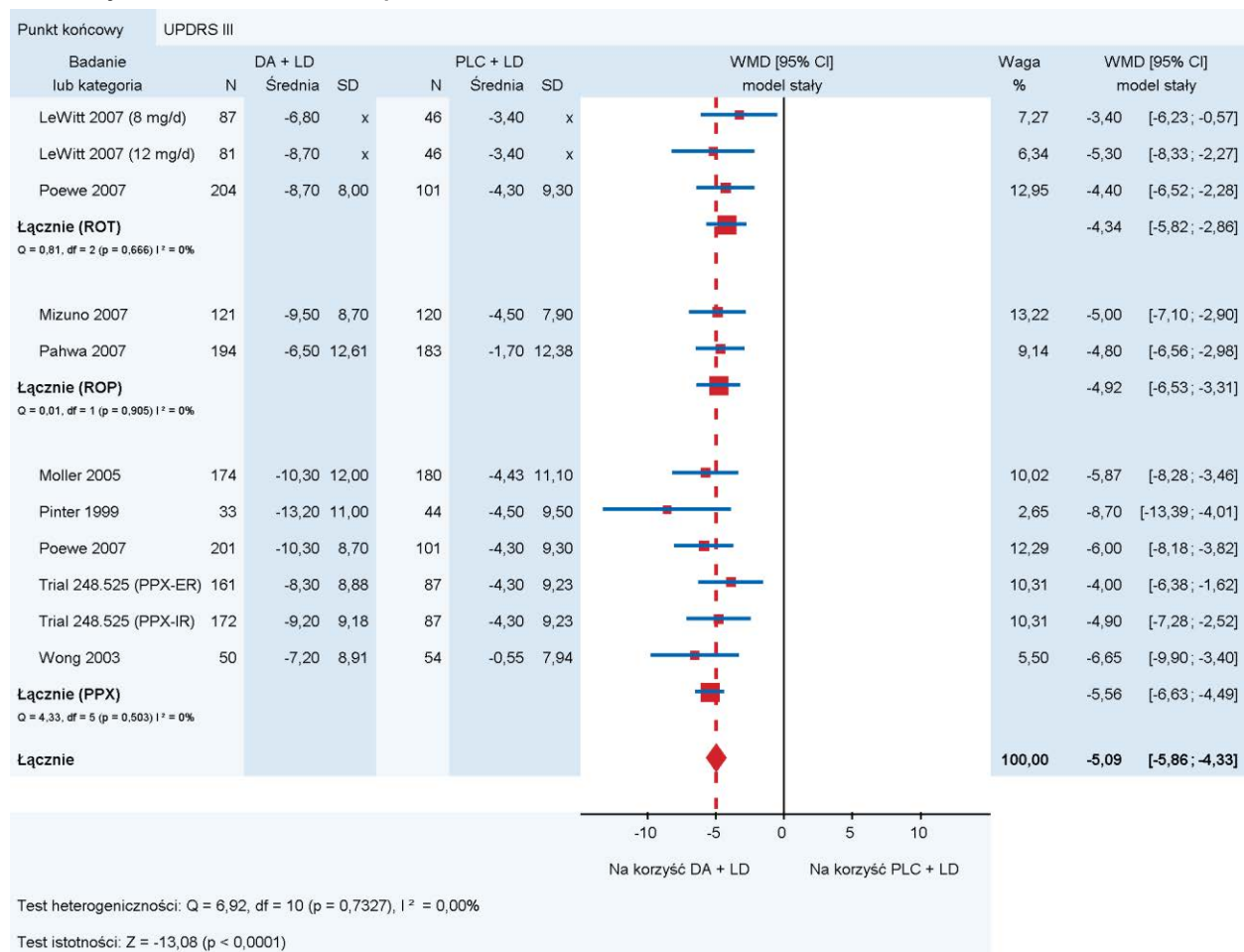
5.4. Wynik w skali UPDRS III

Stopień nasilenia objawów ruchowych mierzony za pomocą skali UPDRS III analizowano w 9 badaniach porównujących DA z PLC, w tym w 3 badaniach oceniano ROT, w pięciu PPX, a w dwóch ROP. We wszystkich pracach obserwowano istotną statystycznie poprawę wyniku w skali UPDRS III w grupie otrzymującej DA w porównaniu z grupą PLC. We wszystkich badaniach za wyjątkiem Trenkwalder 2011 oceny dokonywano w fazie *on*.

W metaanalizach porównujących poszczególne DA z placebo, w oparciu o badania z co najmniej 12-tygodniowym okresem leczenia, wykazano istotną statystycznie przewagę zarówno ROT (WMD = -4,34 pkt. [-5,82; -2,86]), jak również PPX (WMD = -5,56 pkt. [-6,63; -4,49]) oraz ROP (WMD = -4,92 pkt. [-6,53; -3,31]). W żadnym przypadku nie obserwowano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 7). W badaniu o 4-tygodniowym okresie obserwacji (Trenkwalder 2011) również wykazano istotną statystycznie przewagę ROT nad PLC (WMD = -3,70 [-6,68; -0,72]).

Wiarygodność uzyskanego wyniku została oceniona jako wysoka (ROT vs PLC, PPX vs PLC) lub średnia (ROP vs PLC) wg skali GRADE.

Wykres 7.
Zmiana wyniku w skali UPDRS III dla porównania DA + LD z PLC + LD



5.5. Wynik w skali PDSS i PDSS-2

Ocenę nasilenia zaburzeń oraz jakości snu raportowano w 2 badaniach, porównujących DA z PLC, spośród których pierwsze dotyczyło ROT (Trenkwalder 2011), natomiast drugie ROP (Pahwa 2007). W badaniu dotyczącym ROP zastosowano klasyczną skalę PDSS, natomiast w badaniu oceniającym ROT posłużono się zmodyfikowaną skalą PDSS-2. Różnice pomiędzy skalami PDSS i PDSS-2 (zestawione w Aneksie w Rozdz. 15.7) uniemożliwiają przeprowadzenie kumulacji wyników tych badań.

W przypadku 24-tygodniowego badania dotyczącego ROP wykazano istotną statystycznie poprawę wyniku w skali PDSS w grupie otrzymującej ROP w porównaniu z PLC (MD = 4,70 pkt. [0,75; 8,75]). Także w badaniu o 4-tygodniowym okresie obserwacji dotyczącym ROT wykazano istotną statystycznie poprawę wyniku w skali PDSS-2 w grupie otrzymującej ROT w porównaniu z PLC (MD = -4,70 pkt. [-7,97; -1,43]).

Wiarygodność uzyskanego wyników została oceniona jako średnia wg skali GRADE.

5.6. Redukcja dawki lewodopy

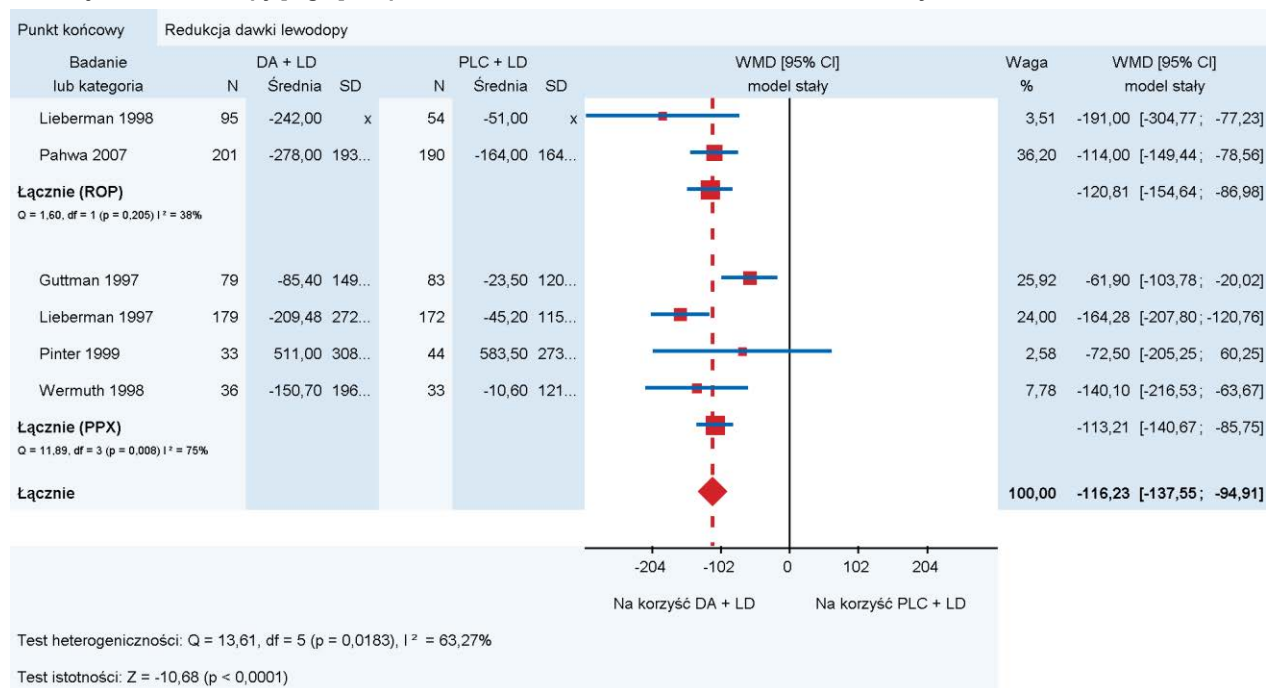
Dane dotyczące redukcji dawki lewodopy raportowano w 7 badaniach porównujących DA z PLC, spośród których jedno dotyczyło ROT, cztery PPX oraz 2 ROP. W pracach dotyczących ROT raportowano zmianę względną (w procentach), w publikacjach dotyczących pozostałych leków podawano zmianę bezwzględną (w mg/dobę).

W jedynym badaniu dla ROT nie wykazano znamiennej różnicy względem PLC dla żadnej z analizowanych dawek odnośnie względnej redukcji dawki LD: MD = -0,80% [-3,64; 2,04] (dla 8 mg/d), MD = -2,70% [-5,98; 0,58] (dla 12 mg/d). Skumulowane wyniki badań dla pozostałych DA wskazują na istotną statystycznie bezwzględną redukcję dawki LD w grupie PPX (WMD = -113,21 mg/dobę [-140,67; -85,75]), jak również w grupie ROP (WMD = -120,81 mg/d [-154,64; -86,98]). Badania dotyczące PPX cechowały się znacznego stopnia heterogenicznością ($p = 0,0078$; $I^2 = 74,78\%$; Wykres 8), której przyczyn nie udało się zidentyfikować. W ramach analizy wrażliwości wykonano kumulację w modelu losowym (*random model*), uzyskując również znamiennej przewagę PPX nad PLC (WMD = -113,72 [-175,87; -51,56]; Wykres 9).

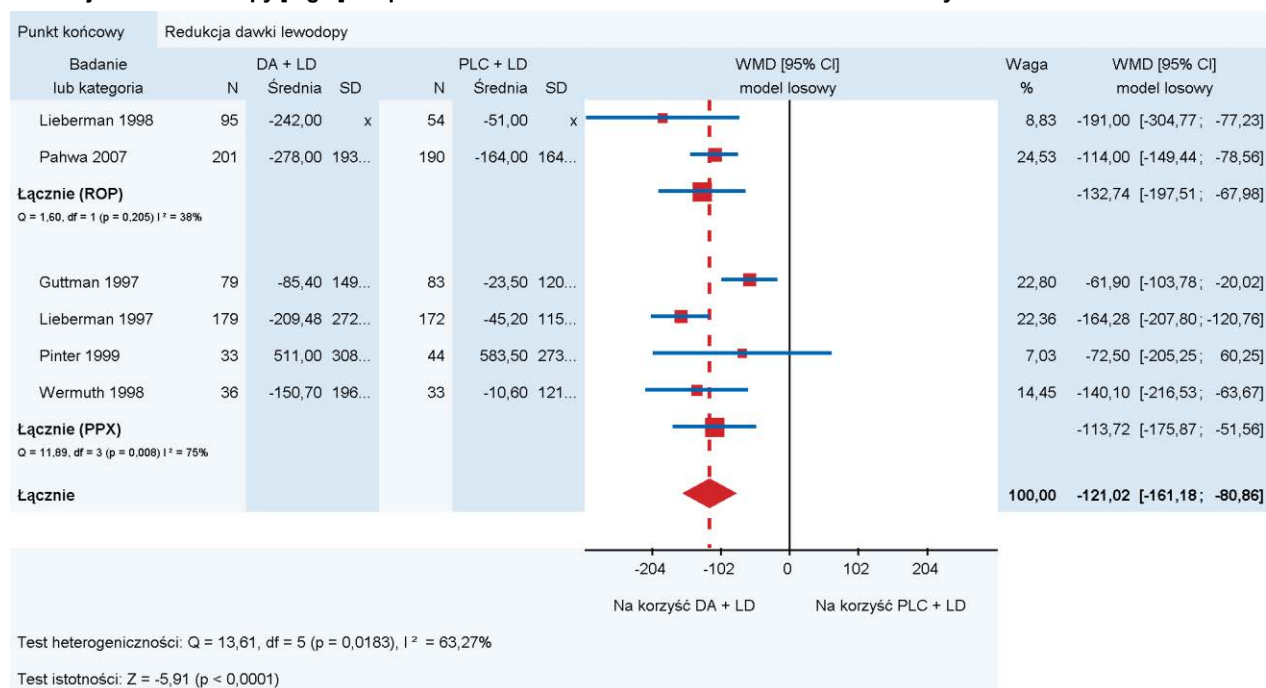
Wiarygodność uzyskanych wyników została oceniona jako średnia wg skali GRADE.

Wykres 8.

Redukcja dawki lewodopy [mg/d] dla porównania DA + LD z DA + LD – model efektów stałych



Wykres 9.
Redukcja dawki lewodopy [mg/d] dla porównania DA + LD z DA + LD – model efektów losowych



5.7. Dyskinezy

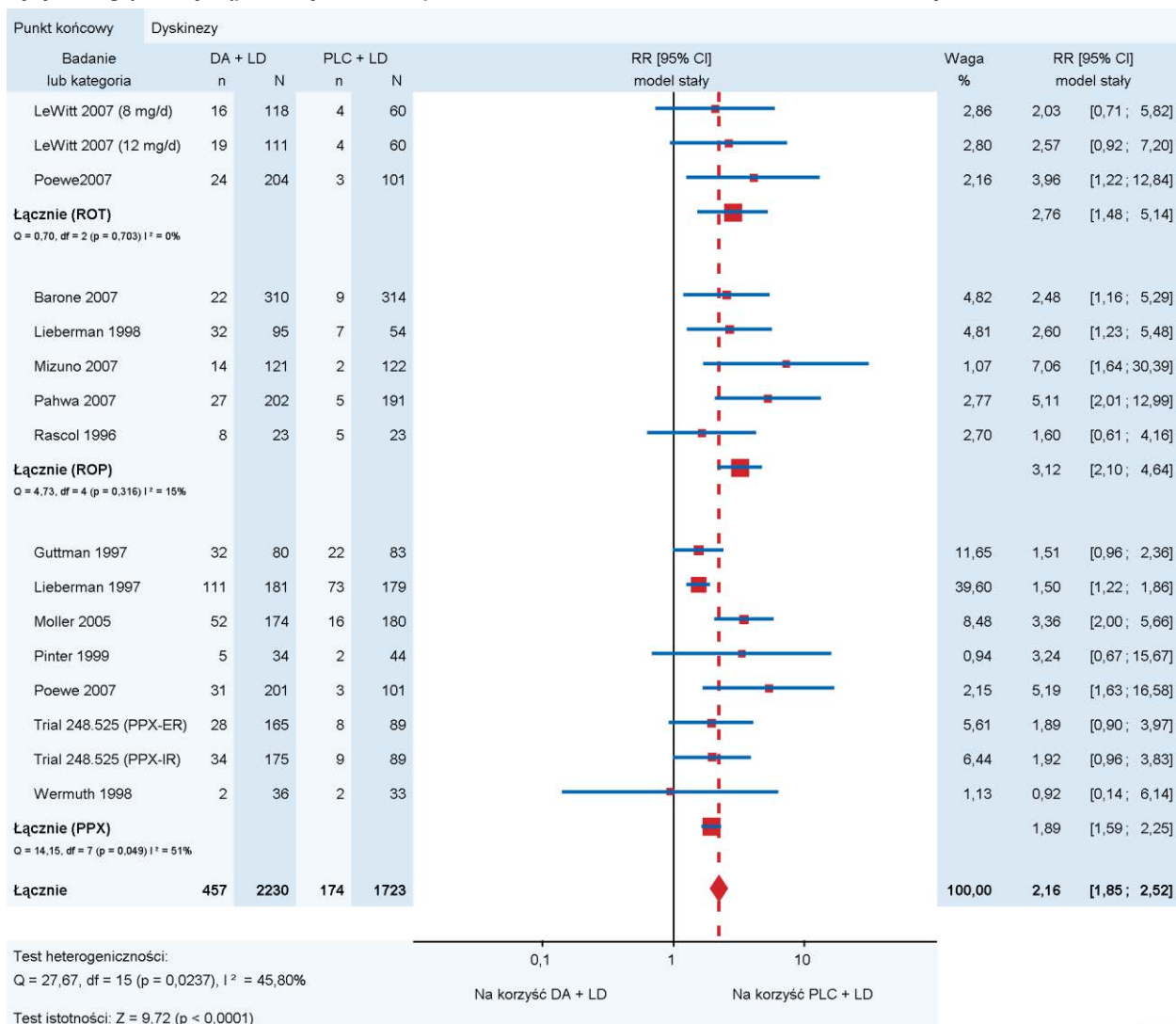
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły dyskinezy raportowano w 14 badaniach porównujących poszczególne DA względem PLC, w tym w dwóch pracach stosowano ROT, w siedmiu PPX oraz w pięciu ROP. We wszystkich badaniach odsetek pacjentów z dyskinezami był wyższy w grupie otrzymującej DA niż w grupie PLC, natomiast w większości z nich (choć nie we wszystkich) uzyskano znamienne statystycznie różnice.

Kumulacja ilościowa wyników wskazuje, że ryzyko wystąpienia dyskinez było zwiększone (w porównaniu z PLC) zarówno w grupie leczonej ROT (RR = 2,76 [1,48; 5,14]; NNH = 11,47 [7,68; 22,69]), jak również wśród pacjentów otrzymujących ROP (RR = 3,12 [2,10; 4,64]; NNH = 11,34 [8,66; 16,43]). W żadnej z powyższych metaanaliz nie obserwowano znamiennej statystycznie heterogeniczności (Wykres 10).

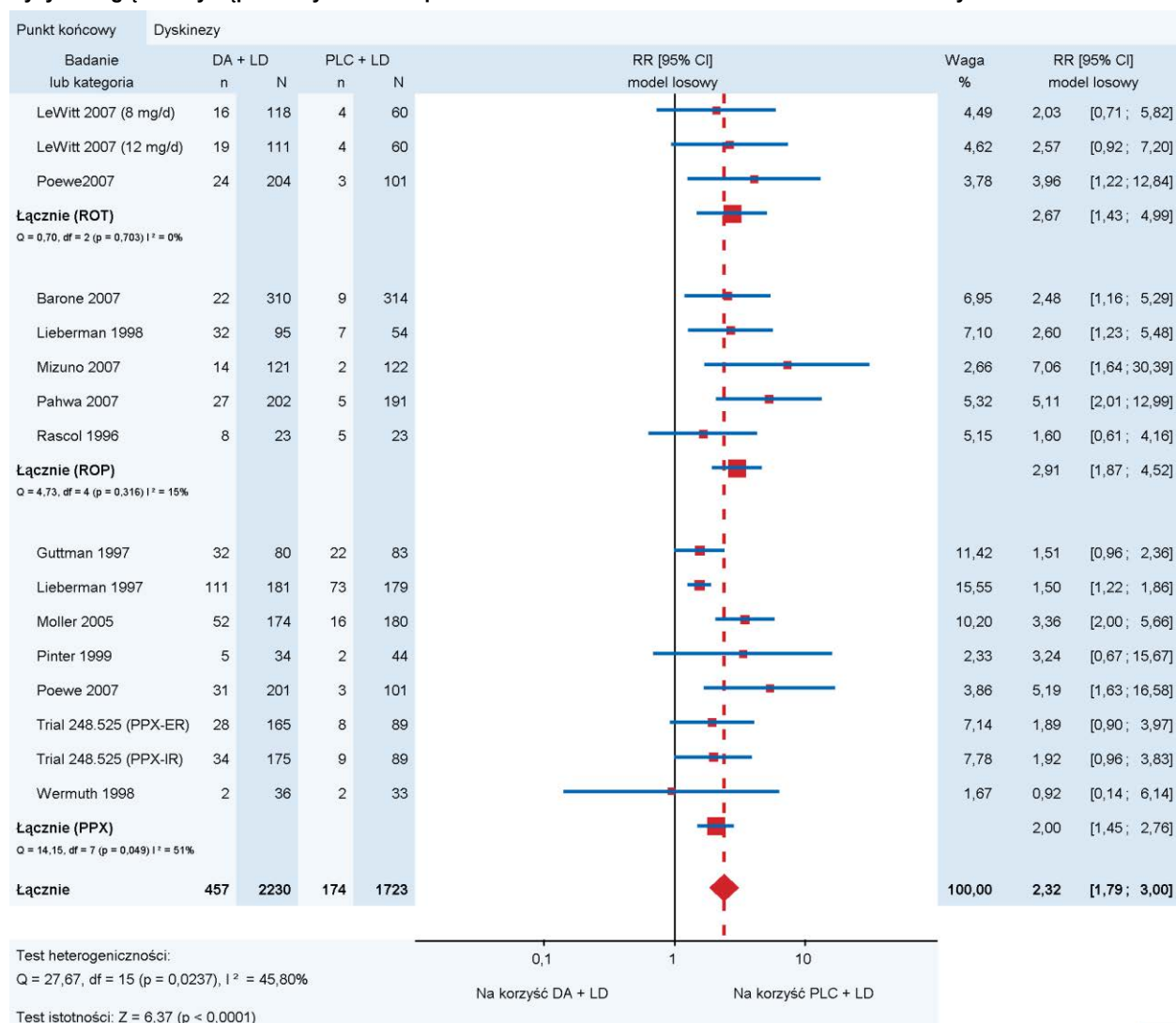
Kumulacja ilościowa dla PPX wykazała znaczną różnorodność pomiędzy wynikami poszczególnych badań (p = 0,049; I² = 51%; Wykres 10), przy czym uzyskany łączny wynik metaanalizy był istotny statystycznie zarówno w modelu stałym (RR = 1,89 [1,59; 2,25]; NNH = 6,99 [5,60; 9,28]), jak również w bardziej właściwym w tym przypadku modelu losowym (RR = 2,00 [1,45; 2,76]; NNH = 8,28 [5,89; 13,94]). Przyczyn heterogeniczności poszukiwano w obszarach populacji, interwencji i metodyki. Nie udało się znaleźć źródła heterogeniczności.

Wiarygodność uzyskanego wyniku została oceniona jako wysoka (ROT vs PLC, ROP vs PLC) lub średnia (PPX vs PLC) wg skali GRADE.

Wykres 10.
Ryzyko względne wystąpienia dyskinez dla porównania DA + LD z PLC + LD – model efektów stałych



Wykres 11.
Ryzyko względne wystąpienia dyskinezy dla porównania DA + LD z PLC + LD – model efektów losowych



5.8. Działania niepożądane ogółem

Działania niepożądane ogółem raportowano w 10 badaniach włączonym do analizy, przy czym dwa dotyczyły ROT, pięć PPX oraz cztery ROP. We wszystkich pracach, z wyjątkiem Pinter 1999 obserwowano, że odsetek pacjentów doświadczających działań niepożądanych był numerycznie wyższy w grupie DA niż w grupie kontrolnej, aczkolwiek istotne statystycznie różnice odnotowano tylko w jednym badaniu dotyczącym ROP (Mizuno 2007).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych pomiędzy grupami ROT i PLC zarówno w badaniu 24-tygodniowym (RR = 1,07 [0,90; 1,28]), jak i w badaniu trwającym 4 tygodnie (RR = 1,27 [0,96; 1,67]). Skumulowane wyniki badań dla pozostałych leków wskazują na znamienne statystycznie wzrost ryzyka działań niepożądanych zarówno dla PPX (różnica na granicy istotności statystycznej: RR = 1,08 [1,00; 1,17]; RD = 0,05 [-0,001; 0,107]), jak również dla ROP (RR = 1,13 [1,05; 1,22]; NNH = 11,89 [7,46; 29,22]). W żadnej

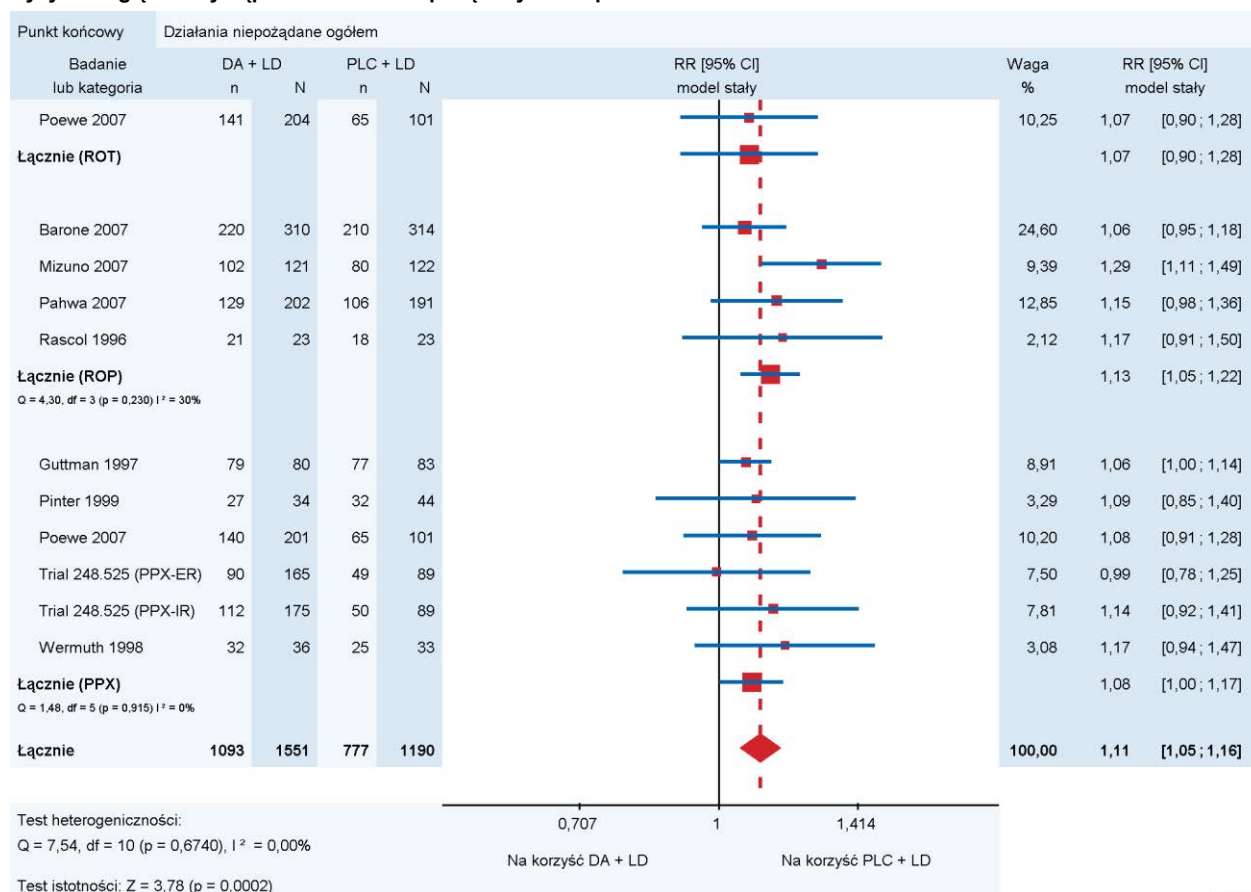
z metaanaliz nie stwierdzono natomiast heterogeniczności statystycznej pomiędzy wynikami badań (Wykres 12).

Wiarygodność uzyskanych wyników została oceniona jako wysoka (ROT vs PLC) lub średnia (PPX vs PLC, ROP vs PLC) wg skali GRADE.

Dodatkowo w 3 badaniach porównujących PPX z PLC oraz w 2 badaniach porównujących ROP z PLC raportowano działania niepożądane zaklasyfikowane jako mające związek z leczeniem. Kumulacja ilościowa wykazała istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia tych zdarzeń zarówno u osób stosujących PPX (RR = 1,11 [1,02; 1,20]; NNH = 12,72 [7,16; 56,82]), jak również u pacjentów leczonych ROP (RR = 1,42 [1,17; 1,72]; NNH = 9,71 [6,31; 21,07]). W żadnym przypadku nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 13).

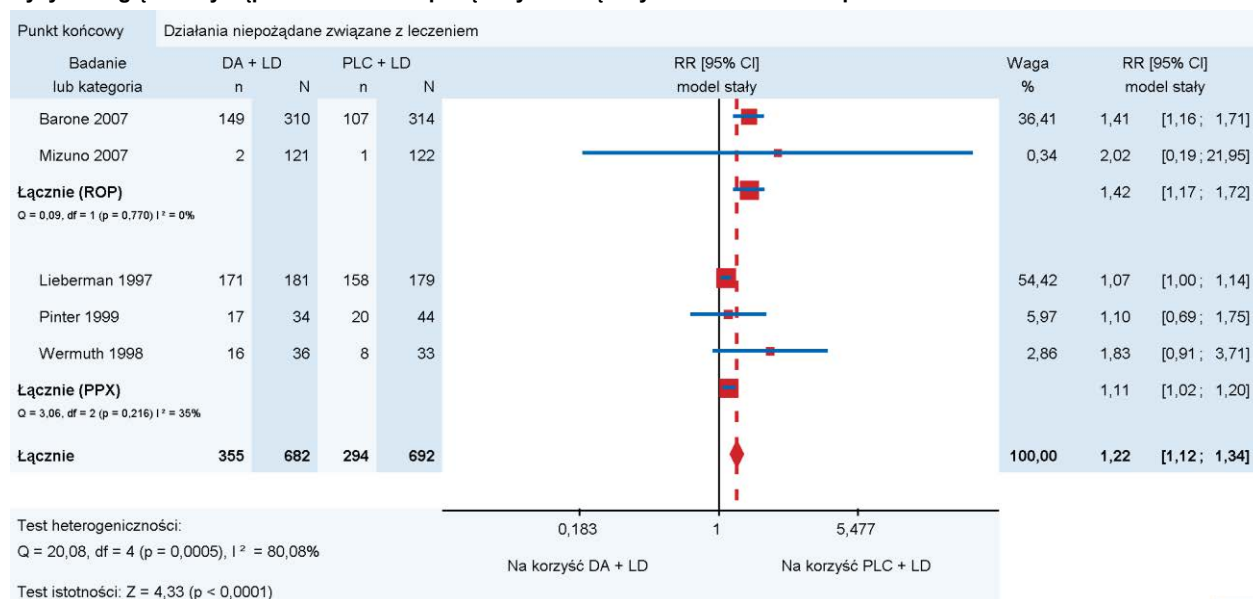
Wiarygodność uzyskanych wyników została oceniona jako średnia (PPX vs PLC) lub niska (ROP vs PLC) wg skali GRADE.

Wykres 12.
Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych dla porównania DA + LD z PLC + LD



Wykres 13.

Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem dla porównania DA + LD z PLC + LD



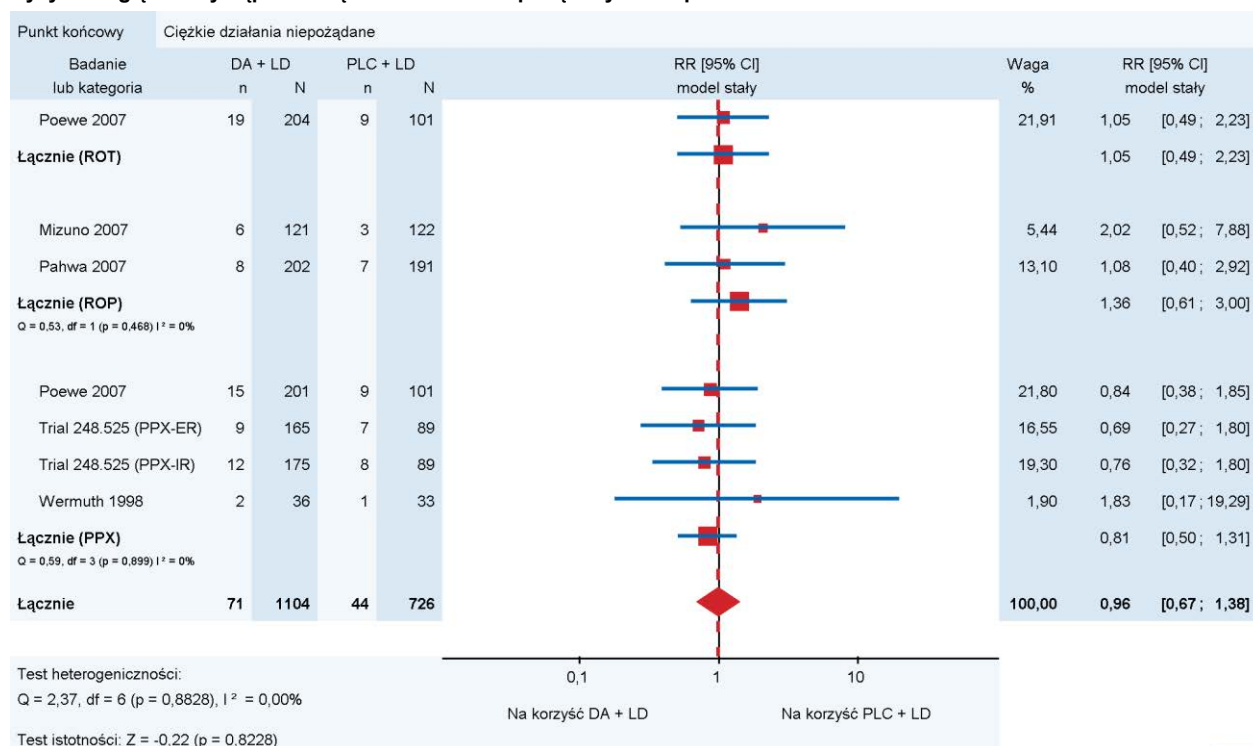
5.9. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane raportowano w 6 badaniach porównujących DA z PLC, przy czym dwa z nich dotyczyły ROT, w trzech oceniano PPX oraz w dwóch ROP. W żadnej z prac nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych pomiędzy grupami ROT i PLC zarówno w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym (RR = 1,05 [0,49; 2,23]), jak również w krótszym, 4-tygodniowym okresie obserwacji (RR = 1,02 [0,26; 4,08]). Skumulowane wyniki badań dla PPX (RR = 0,81 [0,50; 1,31]), jak również dla ROP (RR = 1,36 [0,61; 3,00]) także wskazują na brak istotnych statystycznie różnic względem PLC. W żadnej z metaanaliz nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 14).

Wiarygodność uzyskanych wyników została oceniona jako wysoka (ROT vs PLC) lub średnia (PPX vs PLC, ROP vs PLC) wg skali GRADE.

Wykres 14.
Ryzyko względne wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dla porównania DA + LD z PLC + LD



5.10. Utrata pacjentów z badania ogółem

Dane dotyczące utraty z badania raportowano w 13 pracach porównujących DA z PLC, przy czym w dwóch badaniach stosowano ROT, w siedmiu PPX oraz w pięciu ROP. W większości badań odsetek pacjentów przerywających leczenie był niższy w grupie leczonej DA niż w ramieniu kontrolnym.

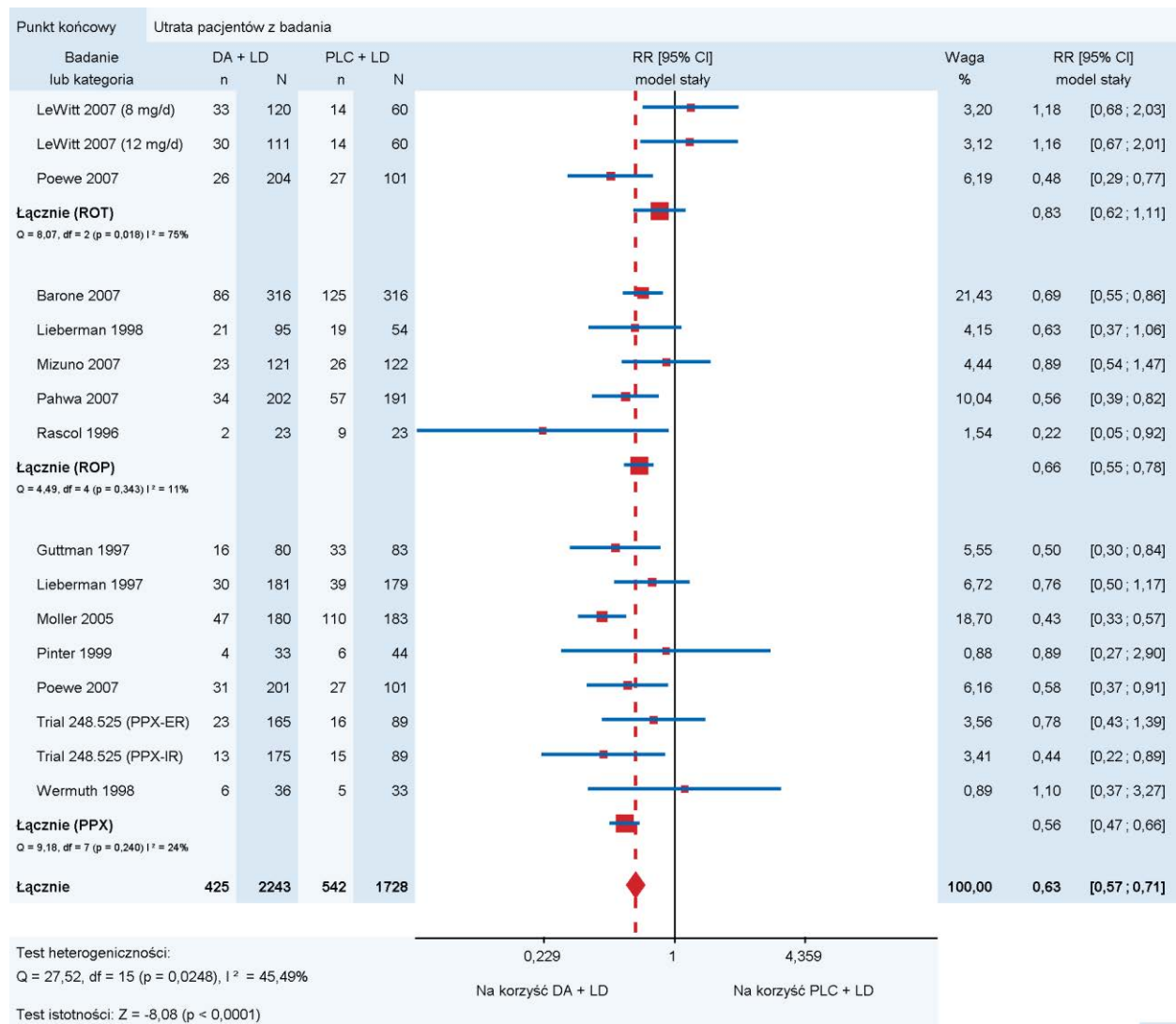
Badania dotyczące ROT cechowały się znaczną różnorodnością, która wynikała z faktu, że w jednym (Poewe 2007) wykazano przewagę ROT (Wykres 15), podczas gdy w drugim (LeWitt 2007) różnice były nieznamiennie statystycznie (Wykres 15). Najbardziej prawdopodobne wydaje się, że przyczyną odmiennych wyników były różnice w sposobie dawkowania ROT. W badaniu Poewe 2007 dawka dostosowywana była indywidualnie dla każdego pacjenta (w zakresie od 4 do 16 mg/d), natomiast w badaniu LeWitt 2007 rotygoty podawana była w sztywnych dawkach wynoszących 8 lub 12 mg/d. Stosowanie sztywnych dawek mogło być przyczyną częstszego występowania działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wśród pacjentów leczonych rotygotą w badaniu LeWitt 2007 niż w badaniu Poewe 2007 (Wykres 15). Biorąc pod uwagę, że w praktyce klinicznej dawki preparatów z grupy DA dostosowuje się indywidualnie dla pacjenta należy przyjąć, że wyższą wiarygodnością zewnętrzną cechują się wyniki pracy Poewe 2007, które wskazują, że stosowanie ROT w porównaniu z PLC związane było z mniejszym ryzykiem przedwczesnego przerwania badania.

Istotną statystycznie redukcję ryzyka utraty z badania w porównaniu z PLC, wykazano także w metaanalizach badań dla PPX (RR = 0,56 [0,47; 0,66]; NNT = 7,47 [5,83; 10,41]), jak również dla

ROP (RR = 0,66 [0,55; 0,78]; NNT = 8,71 [6,24; 14,39]). W żadnym przypadku nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 15).

Wiarygodność uzyskanych wyników została oceniona jako średnia (ROT vs PLC, ROP vs PLC) lub wysoka (PPX vs PLC) wg skali GRADE.

Wykres 15.
Ryzyko względne utraty pacjentów z badania ogółem dla porównania DA + LD z PLC + LD



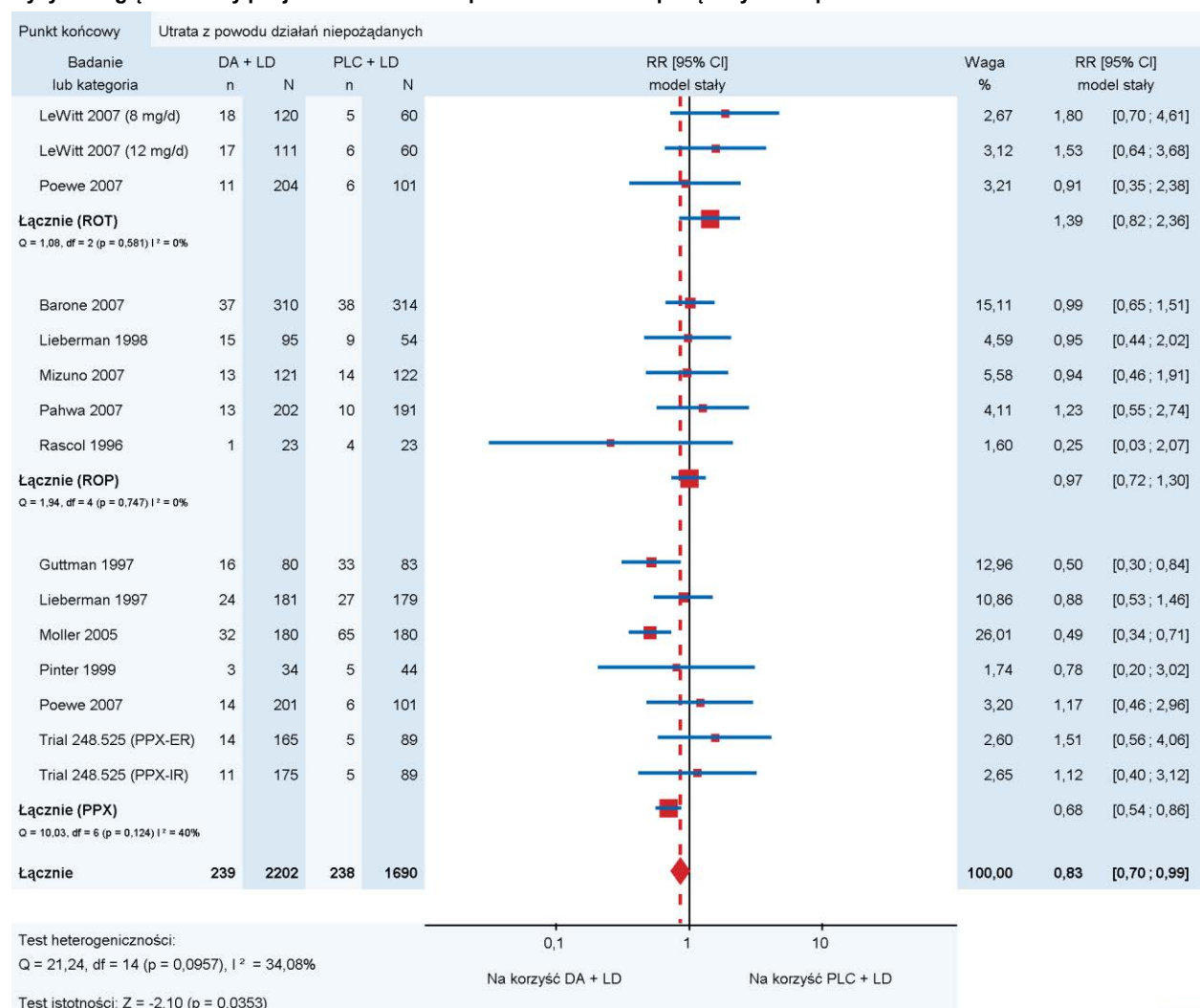
5.11. Utrata z powodu działań niepożądanych

Dane dotyczące utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych raportowano w 13 badaniach włączonych do analizy, spośród których trzy dotyczyły ROT, w sześciu oceniano PPX i w pięciu ROP. W większości badań nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, wyjątek stanowią dwie prace, w których odsetek pacjentów utraconych z powodu działań niepożądanych był znamienne niższy w grupie PPX niż w grupie kontrolnej.

Skumulowane wyniki dostępnych badań wskazują, że ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy placebo a ROT (RR = 1,39 [0,82; 2,36]), jak również ROP (RR = 0,97 [0,72; 1,30]; RD = -0,00 [-0,04; 0,03]), natomiast w grupie PPX było znacząco statystycznie niższe (RR = 0,68 [0,54; 0,86]; NNT = 17,71 [11,28; 41,20]). W żadnym przypadku nie stwierdzono statystycznie istotnej heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 16). W krótszym, 4-tygodniowym okresie obserwacji, na podstawie wyników badania Trenkwalder 2011, również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROT i PLC (RR = 0,92 [0,27; 3,09]).

Wiarygodność uzyskanych wyników została oceniona jako wysoka (ROT vs PLC, ROP vs PLC) lub średnia (PPX vs PLC) wg skali GRADE.

Wykres 16.
Ryzyko względne utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania DA + LD z PLC + LD



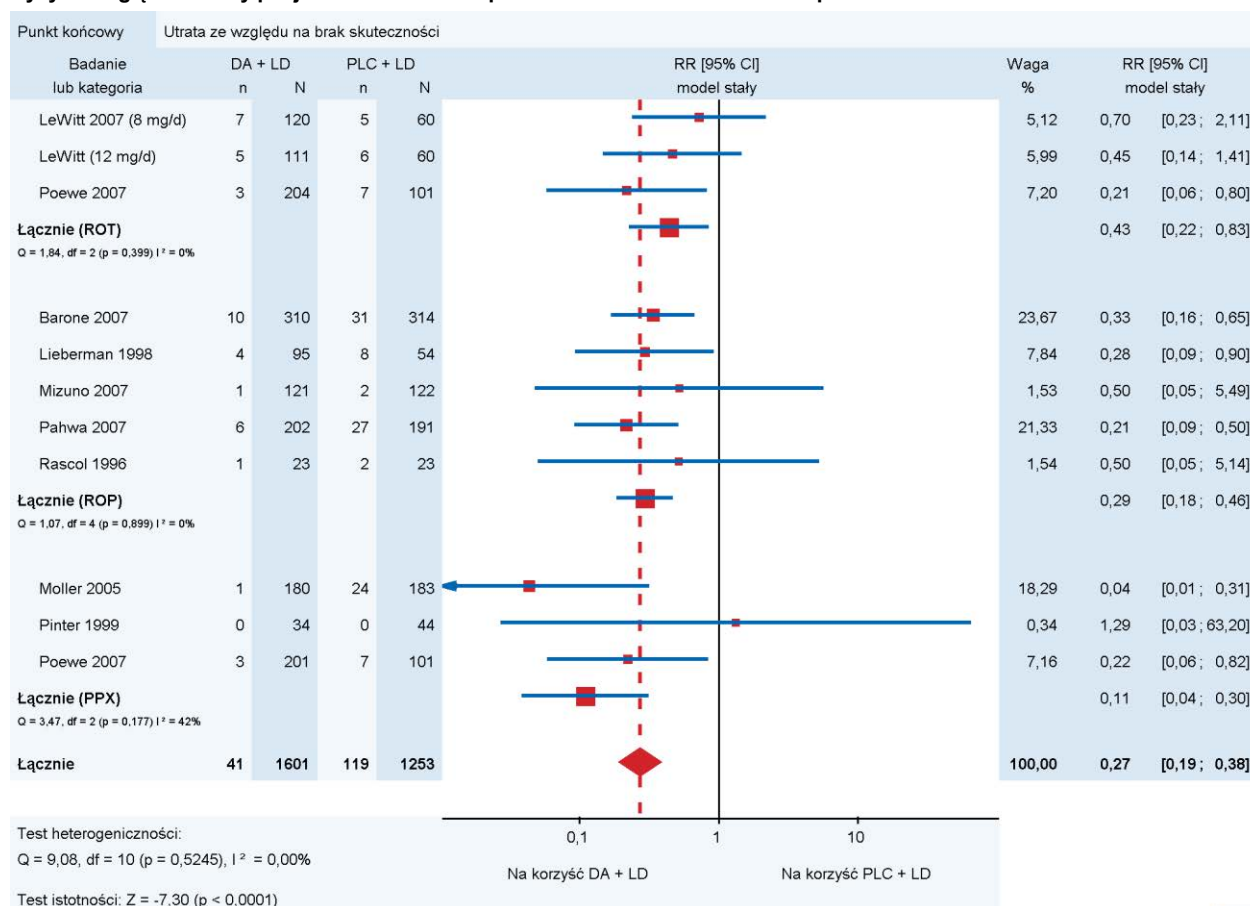
5.12. Utrata z powodu braku skuteczności

Dane dotyczące utraty z badania z powodu braku skuteczności leczenia raportowano w 9 badaniach porównujących DA z PLC, z czego dwa dotyczyły ROT, w trzech oceniano PPX, natomiast w pięciu ROP. W sześciu badaniach wykazano przewagę DA nad PLC, natomiast w pozostałych różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Wyniki metaanaliz wskazują, że istotną statystycznie redukcję ryzyka utraty z badania z powodu braku skuteczności terapii zarówno w grupie ROT (RR = 0,43 [0,22; 0,83]; NNT = 21,45 [11,57; 147,80]), jak również w grupach stosujących PPX (RR = 0,11 [0,04; 0,30]; NNT = 11,77 [8,48; 19,21]) czy ROP (RR = 0,29 [0,18; 0,46]; NNT = 13,89 [10,29; 21,38]). W żadnym przypadku nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 17).

Wiarygodność uzyskanych wyników została oceniona jako wysoka (ROT vs PLC) lub średnia (PPX vs PLC, ROP vs PLC) wg skali GRADE.

Wykres 17. Ryzyko względne utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności dla porównania DA + LD z PLC + LD



5.13. Działania niepożądane z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia

W ramach szczegółowej analizy bezpieczeństwa porównano odsetki pacjentów z poszczególnymi działaniami niepożądanymi.

Wykazano, że ROT w porównaniu z PLC zwiększa ryzyko wystąpienia halucynacji (RR = 3,42 [1,36; 8,62], 2 badania), obrzęków obwodowych (RR = 9,35 [1,83; 47,76], 1 badanie), a także dolegliwości skórnych, takich jak: rumień (RR = 3,59 [1,82; 7,08], 2 badania), świąd (RR = 3,47 [1,68; 7,15], 2 badania) oraz zapalenie skóry (RR = 5,46 [1,03; 28,81], 1 badanie), zmniejsza natomiast częstość występowania niedociśnienia ortostatycznego (RR = 0,43 [0,20; 0,95], 2 badania).

W grupie leczonej PPX istotnie statystycznie wyższy był natomiast odsetek pacjentów u których wystąpiła bezsenność (RR = 1,60 [1,10; 2,33], 5 badań) oraz zmęczenie (RR = 6,47 [1,52; 27,60], 1 badanie).

W grupie leczonej PPX istotnie statystycznie wyższy był natomiast odsetek pacjentów u których wystąpiła bezsenność (RR = 1,60 [1,10; 2,33], 5 badań) oraz zmęczenie (RR = 6,47 [1,52; 27,60], 1 badanie).

Dla porównania ROP z PLC wykazano istotne statystycznie różnice odnośnie odsetka pacjentów u których wystąpiły halucynacje (RR = 3,37 [1,68; 6,79], 3 badania), nudności (RR = 2,04 [1,51; 2,75], 5 badań), senność (RR = 1,86 [1,29; 2,69], 5 badań) oraz zawroty głowy (RR = 1,84 [1,30; 2,62], 5 badań). W grupie ROP niższy niż w grupie PLC był natomiast odsetek zgonów (RR = 0,18 [0,04; 0,81]), jednakże stosunkowo krótki okres obserwacji w badaniach nie pozwala na jednoznaczne określenie, czy zaobserwowana różnica jest efektem działania leku.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stosunku do pozostałych ocenianych działań niepożądanych. Szczegółowe wyniki dla wszystkich zdarzeń niepożądanych znajdują się w Aneksie (Rozdz. 15.11).

5.14. Podsumowanie

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że ROT jest lekiem o potwierdzonej skuteczności, którego stosowanie przyczynia się do skrócenia czasu trwania fazy „off”, zmniejszenie nasilenia objawów związanych z codzienną aktywnością (UPDRS II), jak również objawów ruchowych (UPDRS III), jak również poprawy jakości snu (PDSS-2). Ponadto w grupie leczonej ROT, w porównaniu z grupą stosującą PLC, wyższy był odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie ($\geq 30\%$ redukcja fazy „off”), natomiast niższy odsetek pacjentów przerywających badanie bez względu na przyczynę oraz z powodu braku skuteczności. Stosowanie ROT związane było ze wzrostem ryzyka wystąpienia dyskinez. Nie wykazano wpływu tej terapii na redukcję dawki LD, występowanie działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz utraty z badania ze względu na działania niepożądane (Tabela 7, Tabela 8).

W analizie klinicznej potwierdzono również skuteczność PPX, który podobnie jak ROT przyczynia się do skrócenia czasu trwania fazy „off” oraz zmniejszenia nasilenia objawów ruchowych oraz związanych z codzienną aktywnością (wyniki w skali UPDRS II i III), a także pozwala na redukcję dawki lewodopy. Ponadto w grupie PPX, w porównaniu z PLC, wyższy był odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (niezależnie od definicji), natomiast niższy odsetek osób przerywających badanie bez względu na przyczynę, jak również z powodu braku skuteczności. Terapia PPX przyczyniała się do wzrostu ryzyka wystąpienia dyskinez, działań niepożądanych ogółem oraz związanych z leczeniem. Nie stwierdzono różnic pomiędzy PPX i PLC odnośnie ciężkich działań niepożądanych (Tabela 7, Tabela 8).

Dane dotyczące ROP wskazują, że podobnie jak dwa pozostałe oceniane preparaty z grupy DA, jest on lekiem o udowodnionej skuteczności, który pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (bez względu na definicję), redukcję czasu trwania fazy „off” oraz zmniejszenie nasilenia objawów w skali UPDRS II i III, a także przyczynia się do redukcji dawki lewodopy i poprawy jakości snu (PDSS). W grupie ROP istotnie statystycznie niższy był odsetek pacjentów przerywających terapię bez względu na przyczynę, jak również z powodu braku skuteczności. Stosowanie ROP związane było natomiast z wyższym, niż w grupie PLC ryzykiem występowania dyskinez, działań niepożądanych ogółem (w tym również związanych z leczeniem), natomiast nie wykazano różnic odnośnie ciężkich działań niepożądanych (Tabela 7, Tabela 8).

Tabela 7.
Podsumowanie analizy klinicznej dla porównania agonistów receptorów dopaminowych z placebo – wyniki dla parametrów względnych

Punkt końcowy	Liczba pacjentów			Odsetek zdarzeń [%]			Ryzyko względne [95%CI]		
	ROT	PPX	ROP	ROT	PPX	ROP	ROT	PPX	ROP
Odpowiedź na leczenie	423 vs 219	777 vs 531	416 vs 364	58 vs 35	64 vs 34	50 vs 25	1,66 [1,36; 2,03]	1,85 [1,63; 2,11]	2,09 [1,37; 3,19]
Dyskinezy	433 vs 221	1046 vs 798	751 vs 704	14 vs 5	28 vs 17	14 vs 4	2,76 [1,48; 5,14]	2,00 [1,45; 2,76]	3,12 [2,10; 4,64]
AE ogółem	204 vs 101	691 vs 439	656 vs 650	69 vs 64	70 vs 68	72 vs 64	1,07 [0,90; 1,28]	1,08 [1,00; 1,17]	1,13 [1,05; 1,22]
Ciężkie AE	204 vs 101	577 vs 312	323 vs 313	9 vs 9	7 vs 8	4 vs 3	1,05 [0,49; 2,23]	0,81 [0,50; 1,31]	1,36 [0,61; 3,00]
Utrata z badania ogółem	435 vs 221	1051 vs 801	757 vs 706	21 vs 25	16 vs 31	22 vs 33	0,86 [0,47; 1,57]	0,56 [0,47; 0,66]	0,66 [0,55; 0,78]
Utrata z powodu AE	435 vs 221	1016 vs 765	751 vs 704	11 vs 8	11 vs 19	11 vs 11	1,39 [0,82; 2,36]	0,68 [0,54; 0,86]	0,97 [0,72; 1,30]
Utrata z powodu braku skuteczności	435 vs 221	415 vs 328	751 vs 704	3 vs 8	1 vs 9	3 vs 10	0,43 [0,22; 0,83]	0,11 [0,04; 0,30]	0,29 [0,18; 0,46]

Tabela 8.

Podsumowanie analizy klinicznej dla porównania agonistów receptora dopaminowego z placebo – wyniki dla parametrów bezwzględnych

Punkt końcowy [jednostka]	Efekt zdrowotny [95% CI]			Heterogeniczność			Okres obserwacji [tyg.]			GRADE			
	Miara	ROT	PPX	ROP	ROT	PPX	ROP	ROT	PPX	ROP	ROT	PPX	ROP
Odpowiedź na leczenie	NNT	4,36 [3,25; 6,64]	3,40 [2,88; 4,16]	3,76 [3,16; 4,64]	$I^2 = 0\%$	$I^2 = 0\%$	$I^2 = 72\%$	25–29	12–31	16–26	W	W	S
Zmiana długości fazy „off” [godz.]	WMD	-1,53 [-1,97; -1,09]	-1,83 [-2,19; -1,48]	1,70 [-2,30; -1,09]	$I^2 = 0\%$	$I^2 = 0\%$	nd	25–29	12–38	24	W	W	S
Redukcja dawki LD [mg/dobę]	WMD	-1,61 [-3,76; 0,53]	-113,72 [-175,87; 51,56]	-120,81 [-154,64; -86,98]	$I^2 = 0\%$	$I^2 = 75\%$	$I^2 = 38\%$	29	12–38	24–32	W	S	S
Wynik w skali UPDRS II [pkt.]	WMD	-2,41 [-3,17; -1,65]	-2,14 [-2,82; -1,46]	-2,10 [-2,80; -1,40]	$I^2 = 0\%$	$I^2 = 53\%$	$I^2 = 27\%$	25–29	12–23	16–24	W	W	S
Wynik w skali UPDRS III [pkt.]	WMD	4,34 [-5,82; -2,86]	-5,56 [-6,63; -4,49]	-4,92 [-6,53; -3,31]	$I^2 = 0\%$	$I^2 = 0\%$	$I^2 = 0\%$	25–29	12–23	16–24	W	W	S
Wynik w skali PDSS [pkt.]	WMD	-4,70 [-7,97; -1,43] ^a	nd	4,70 [0,75; 8,57]	nd	nd	nd	4	nd	24	S	nd	S
Dyskinezy	NNH	11,47 [7,68; 22,69]	8,28 [5,89; 13,94]	11,34 [8,66; 16,43]	$I^2 = 0\%$	$I^2 = 51\%$	$I^2 = 15\%$	25–29	12–38	12–40	W	S	W
AE ogółem	RD/ NNH	0,05 [-0,07; 0,16] ^b	0,05 [-0,00; 0,11] ^b	11,89 [7,46; 29,22]	nd	$I^2 = 0\%$	$I^2 = 30\%$	25	12–38	12–40	W	S	S
Ciężkie AE	RD	0,00 [-0,06; 0,07]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,01 [-0,02; 0,04]	nd	$I^2 = 0\%$	$I^2 = 0\%$	25	12–38	16–24	W	S	S

Punkt końcowy [jednostka]	Efekt zdrowotny [95% CI]			Heterogeniczność			Okres obserwacji [tyg.]			GRADE			
	Miara	ROT	PPX	ROP	ROT	PPX	ROP	ROT	PPX	ROP	ROT	PPX	ROP
Utrata z badania	RD/ NNT	-0,03 [-0,16; 0,10] ^b	7,47 [5,83; 10,41]	8,71 [6,24; 14,39]	$I^2 = 75\%$	$I^2 = 24\%$	$I^2 = 33\%$	25–29	12–38	12–40	S	W	S
Utrata z powodu AE	RD/ NNT	1,39 [0,82; 2,36] ^b	17,71 [11,28; 41,20]	-0,00 [-0,04; 0,03] ^b	$I^2 = 0\%$	$I^2 = 40\%$	$I^2 = 0\%$	25–29	12–38	12–40	W	S	W
Utrata z powodu braku skuteczności	NNT	21,45 [11,57; 147,80]	11,77 [8,48; 19,21]	13,89 [10,29; 21,38]	$I^2 = 0\%$	$I^2 = 42\%$	$I^2 = 0\%$	25–29	12–38	12–40	W	S	S

a – PDSS-2; b – RD

6. WYNIKI PORÓWNIANIA ROTYGOTYNY Z KOMPparatorami

Tylko w jednym badaniu porównywano w sposób bezpośredni rotygotynę z agonistą receptorów dopaminowych (PRX) w 6-miesięcznym okresie obserwacji. W związku z tym oprócz wyników porównania bezpośredniego ROT z PPX przedstawiono również rezultaty porównania pośredniego.

6.1. Wyniki porównania bezpośredniego

W badaniu Poewe 2007 w okresie 6 miesięcy leczenia nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy ROT a PPX pod względem zmiany czasu trwania fazy „off” (MD = 0,35 godz. [-0,21; 0,92]), nasilenia objawów związanych z życiem codziennym mierzonych w skali UPDRS II (MD = 0,40 pkt. [-0,47; 1,27]) oraz objawów ruchowych w skali UPDRS III (MD = 1,60 pkt. [-0,03; 3,23]). Porównywane interwencje nie różniły się także w sposób znamiennej statystycznie odnośnie odsetka osób uzyskujących odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako $\geq 30\%$ redukcja fazy „off” (RB = 0,89 [0,77; 1,03]), odsetka pacjentów przerywających terapię z powodu braku skuteczności (RR = 0,99 [0,20; 4,82]) oraz odsetka pacjentów przerywających terapię bez względu na przyczynę (RR = 0,83 [0,51; 1,34]).

W analizie bezpieczeństwa nie wykazano różnic pod względem ryzyka wystąpienia dyskinez (RR = 0,76 [0,46; 1,25]), działań niepożądanych ogółem (RR = 0,99 [0,87; 1,13]), ciężkich działań niepożądanych (RR = 1,25 [0,65; 2,39]), utraty z badania z powodu działań niepożądanych (RR = 0,77 [0,36; 1,66]), jak również odsetka pacjentów, u których wystąpiły halucynacje (RR = 0,70 [0,32; 1,55]), niedociśnienie ortostatyczne (RR = 0,69 [0,27; 1,78]), nudności (RR = 1,33 [0,83; 2,12]), zawroty (0,59 [0,30; 1,18]) i bóle głowy (0,56 [0,24; 1,31]) oraz senność (1,03 [0,61; 1,74]).

Wiarygodność wyników porównania ROT z PPX oceniona została wg skali GRADE jako średnia ze względu na fakt, że dane pochodzą tylko z jednego badania.

Tabela 9.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania ROT z PPX

Punkt końcowy	Liczebność ROT vs PPX	Efekt względny [CI _{95%}]	Efekt bezwzględny [CI _{95%}]	GRADE
Odpowiedź na leczenie	201 vs 200	RB = 0,89 [0,77; 1,03]	RD = -0,07 [-0,17; 0,02]	średni
Zmiana długości fazy „off”	204 vs 201	-	MD = 0,35 [-0,21; 0,92]	średni
Wynik w skali UPDRS II	204 vs 201	-	MD = 0,40 [-0,47; 1,27]	średni
Wynik w skali UPDRS III	204 vs 201	-	MD = 1,60 [-0,03; 3,23];	średni
Dyskinezy	204 vs 201	RR = 0,76 [0,46; 1,25]	RD = -0,04 [-0,10; 0,03]	średni

Punkt końcowy	Liczebność ROT vs PPX	Efekt względny [CI _{95%}]	Efekt bezwzględny [CI _{95%}]	GRADE
AE ogółem	204 vs 201	RR = 0,99 [0,87; 1,13]	RD = -0,01 [-0,10; 0,08]	średni
Ciężkie AE	204 vs 201	RR = 1,25 [0,65; 2,39]	RD = 0,02 [-0,04; 0,07]	średni
Utrata z badania ogółem	204 vs 201	RR = 0,83 [0,51; 1,34]	RD = -0,03 [-0,09; 0,04]	średni
Utrata z badania z powodu AE	204 vs 201	RR = 0,77 [0,36; 1,66]	RD = -0,02 [-0,06; 0,03]	średni
Utrata z badania z powodu braku skuteczności	204 vs 201	RR = 0,99 [0,20; 4,82]	RD = -0,00 [-0,02; 0,02]	średni

6.2. Wyniki porównania pośredniego

Porównanie pośrednie metodą MTC przeprowadzono wszystkich punktów końcowych ocenianych w ramach porównań bezpośrednich DA z PLC, za wyjątkiem redukcji dawki LD, w przypadku której wyniki dotyczące rotygoty raportowano w odmienny sposób (zmiana względna) niż wyniki dla pozostałych preparatów (zmiana bezwzględna). Ze względu na znacznie krótszy okres obserwacji w badaniu Trenkwalder 2011, w porównaniu pośrednim nie uwzględniono wyników tego badania.

6.2.1. ROT vs ROP

W porównaniu pośrednim metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rotygotą a ropinirolem pod względem redukcji czasu trwania fazy „off” (WMD = 0,22 godz. [-1,51; 1,95]), zmniejszenia nasilenia objawów związanych z codzienną aktywnością (WMD = 0,04 pkt. [-2,27; 3,25]), jak również z aktywnością fizyczną (WMD = 0,72 pkt. [-2,46; 3,90]). Z uwagi na różnice w definicji odpowiedzi na leczenie pomiędzy badaniami dla ROP i ROT nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla tego punktu końcowego.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROT a ROP pod względem ryzyka wystąpienia dyskinez (RR = 0,83 [0,45; 1,54]), działań niepożądanych ogółem (RR = 0,96 [0,86; 1,07]) oraz ciężkich działań niepożądanych (RR = 0,75 [0,27; 2,10]).

Metaanaliza metodą MTC nie wykazała również istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów utraconych z badania ogółem (RR = 1,41 [0,73; 2,72]), z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR = 1,32 [0,58; 2,96]), jak również z powodu braku skuteczności (RR = 1,42 [0,60; 3,35]).

Przeprowadzono również analizę wrażliwości, biorąc pod uwagę wyłącznie badania, w których dopuszczano możliwość dostosowywania dawki DA (po wykluczeniu badania LeWitt 2007). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROT i ROP w podgrupie badań, w których możliwe było dostosowywanie dawki DA (Tabela 11).

6.2.2. ROT vs PPX

Analiza metodą MTC dla porównania rotygotyny z pramipeksolem, podobnie jak w przypadku porównania z ropinirolem, wskazuje na brak znamienych statystycznie różnic pod względem redukcji czasu trwania fazy „off” (WMD = 0,26 godz. [-0,94; 1,45]), zmniejszenia nasilenia objawów związanych z codzienną aktywnością (WMD = 0,08 pkt. [-1,91; 2,07]), jak również z aktywnością fizyczną (WMD = 1,41 pkt. [-1,07; 3,89]). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (RR = 0,90 [0,79; 1,03]).

Profil bezpieczeństwa obu preparatów wydaje się być również zbliżony, gdyż nie stwierdzono różnic pomiędzy nimi pod względem dyskinez (RR = 0,87 [0,60; 1,28]), działań niepożądanych ogółem (RR = 0,99 [0,90; 1,08]), jak również ciężkich działań niepożądanych (RR = 1,27 [0,67; 2,39]).

Porównywane terapie nie różniły się istotnie statystycznie pod względem ryzyka utraty z badania ogółem (RR = 1,45 [0,80; 2,63]), jak również utraty z powodu działań niepożądanych (RR = 1,64 [0,80; 3,39]). Ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności było wyższe w grupie ROT (RR = 3,93 [1,12; 13,74]), przy czym na uzyskany wyniki wpływają rezultaty badania LeWitt 2007, w którym stosowano odmienny schemat dawkowania ROT. Po wykluczeniu z metaanalizy badania LeWitt 2007 uzyskana różnica nie była istotna statystycznie (RR = 1,78 [0,33; 9,58]).

Przeprowadzono również analizę wrażliwości, biorąc pod uwagę wyłącznie te badania, w których dopuszczano możliwość dostosowywania dawki DA (po wykluczeniu badania LeWitt 2007). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROT a PPX w podgrupie badań, w których możliwe było dostosowywanie dawki DA (Tabela 11).

Tabela 10.
Podsumowanie wyników dla porównania pośredniego ROT z ROP i PPX – analiza podstawowa

Punkt końcowy [jednostka]	Wyniki porównania			Model	GRADE
	Miara	ROT vs ROP	ROT vs PPX		
Odpowiedź na leczenie [% pacjentów]	RR	-	0,90 [0,79; 1,03]	stały	niski
Zmiana długości fazy „off” [godz.]	WMD	0,22 [-1,51; 1,95]	0,26 [-0,94; 1,45]	stały	niski
Wynik w skali UPDRS II [punkty]	WMD	0,04 [-2,27; 3,25]	0,08 [-1,91; 2,07]	losowy	niski
Wynik w skali UPDRS III [punkty]	WMD	0,72 [-2,46; 3,90]	1,41 [-1,07; 3,89]	losowy	niski
Dyskinezy [% pacjentów]	RR	0,83 [0,45; 1,54]	0,87 [0,60; 1,28]	stały	niski
AE [% pacjentów]	RR	0,96 [0,86; 1,07]	0,99 [0,90; 1,08]	stały	niski

Punkt końcowy [jednostka]	Wyniki porównania			Model	GRADE
	Miara	ROT vs ROP	ROT vs PPX		
Ciężkie AE [% pacjentów]	RR	0,75 [0,27; 2,10]	1,27 [0,67; 2,39]	stały	niski
Utrata z badania [% pacjentów]	RR	1,41 [0,73; 2,72]	1,45 [0,80; 2,63]	losowy	niski
Utrata z powodu AE [% pacjentów]	RR	1,32 [0,58; 2,96]	1,64 [0,80; 3,39]	losowy	niski
Utrata z powodu braku skuteczności [% pacjentów]	RR	1,42 [0,60; 3,35]	3,93 [1,12; 13,74]	stały	niski

Tabela 11.
Podsumowanie wyników dla porównania pośredniego ROT z ROP i PPX – analiza wrażliwości

Punkt końcowy [jednostka]	Wyniki porównania			Model	GRADE
	Miara	ROT vs ROP	ROT vs PPX		
Odpowiedź na leczenie [% pacjentów]	RR	-	0,90 [0,79; 1,03]	stały	niski
Zmiana długości fazy „off” [godz.]	WMD	0,22 [-1,51; 1,95]	0,26 [-0,94; 1,45]	stały	niski
Wynik w skali UPDRS II [punkty]	WMD	0,04 [-2,27; 3,25]	0,08 [-1,91; 2,07]	losowy	niski
Wynik w skali UPDRS III [punkty]	WMD	0,72 [-2,46; 3,90]	1,41 [-1,07; 3,89]	losowy	niski
Dyskinezy [% pacjentów]	RR	0,64 [0,35; 1,17]	0,84 [0,52; 1,35]	stały	niski
AE [% pacjentów]	RR	0,96 [0,86; 1,07]	0,99 [0,90; 1,08]	stały	niski
Ciężkie AE [% pacjentów]	RR	0,75 [0,27; 2,10]	1,27 [0,67; 2,39]	stały	niski
Utrata z badania [% pacjentów]	RR	0,76 [0,30; 1,93]	0,82 [0,34; 1,98]	losowy	niski
Utrata z powodu AE [% pacjentów]	RR	0,78 [0,23; 2,64]	1,00 [0,33; 3,08]	losowy	niski
Utrata z powodu braku skuteczności [% pacjentów]	RR	0,57 [0,13; 2,56]	1,78 [0,33; 9,58]	stały	niski

7. WYNIKI POSZERZONEJ ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Analiza na podstawie danych publikowanych przez instytucje odpowiedzialne za monitorowanie bezpieczeństwa terapii

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania agonistów dopaminy (ROT, PPX i ROP) w terapii pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, przeszukano strony Europejskiej Agencji Leków EMA (*European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej agencji FDA (*Food and Drug Administration*). W wyniku przeszukania ww. źródeł odnaleziono dwa dokumenty zawierające poszerzone informacje dotyczące bezpieczeństwa agonistów dopaminy. [42, 43] Ponadto dokonano analizy ostrzeżeń oraz informacji na temat działań niepożądanych zamieszczonych w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) dla poszczególnych opcji terapeutycznych. [12, 16, 18]

Na stronie internetowej EMA w dn. 28 lutego 2002 r. opublikowano oświadczenie CPMP (*Committee for Proprietary Medicinal Products*) dotyczące powiązania nagłych napadów senności ze stosowaniem DA, w tym również PPX i ROP. Dokument ten powstał w oparciu o wyniki badań klinicznych oraz spontaniczne, nagłe zdarzenia obserwowane u pacjentów z chorobą Parkinsona, stosujących leki z tej grupy. Na tej podstawie wnioskuje się, że stosowanie agonistów dopaminy:

- ma związek z występowaniem nagłych epizodów napadów snu,
- może wywoływać nadmierną senność,
- występowanie senności i/lub nagłych napadów snu wpływa znacząco na jakość życia pacjentów i ogranicza zdolność prawidłowego funkcjonowania oraz prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania agonistów dopaminy opisywane w ChPL wskazują ponadto na ryzyko wystąpienia:

- zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne,
- zaburzeń panowania nad popędami, w tym:
 - nadmiernych (patologicznych) skłonności do uprawiania hazardu,
 - wzrostu libido (m.in. hiperseksualność),
 - patologicznych aktywności seksualnych,
- senności i napadów nagłego zasypiania,
- pojedynczych przypadków powikłań związanych z włóknieniem (w tym wysięk opłucnowy, zwłóknienie opłucnowe, śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie zastawek sercowych),
- omamów (głównie wzrokowych).

W dokumencie opublikowanym na stronie internetowej FDA [43] przedstawiono wyniki 14 badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ROP w leczeniu wczesnej i późnej PD. Spośród nich dwa badania (badanie 196 oraz badanie 248) zaprojektowano jako kontynuacje wcześniej prowadzonych prób klinicznych. Łącznie w badaniach przedłużonych uczestniczyło 194 pacjentów leczonych monoterapią ROP oraz 326 chorych przejmujących terapię skojarzoną. Należy jednak zwrócić uwagę, że wyniki przedstawione w dokumencie opublikowanym przez FDA nie są ostateczne, gdyż w momencie składania wniosku żadne z tych badań nie było jeszcze zakończone.

Łącznie w obu badaniach ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 13% pacjentów stosujących ROP w monoterapii. Były wśród nich ból w klatce piersiowej (2% pacjentów), zapalenie kości i szpiku (1% pacjentów), niewydolność nerek (1% pacjentów) oraz choroba wieńcowa (<1% pacjentów). Wśród pacjentów leczonych terapią skojarzoną ciężkich działań niepożądanych doświadczyło 7% populacji. Obejmowały one ból w klatce piersiowej, chorobę wieńcową, psychozy, zapalenie pęcherzyka żółciowego oraz nadciśnienie i wszystkie występowały u <1% pacjentów.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia miały miejsce u 11% pacjentów leczonych ROP w monoterapii oraz u 7% pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną. W pierwszej grupie do najczęstszych działań niepożądanych zakończonych utratą zaliczano senność (n = 3; 2%) oraz paranoje (n = 2; 1%). W grupie leczonej terapią skojarzoną najczęstszą przyczyną utraty z powodu działań niepożądanych były halucynacje (n = 7; 2%) dyskinezy (n = 2; <1%) oraz nudności (n = 1; <1%).

W trakcie obserwacji raportowano 9 zgonów (odpowiednio dwa w badaniu nr 196 i siedem w badaniu 248). Zgony te nie zostały uznane za powiązane z leczeniem.

7.2. Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie innych źródeł informacji

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględniono także wyniki dwóch przeglądów niesystematycznych (**Pham 2008** [44], **Borojerdj 2010** [45]) oraz trzech badań nierandomizowanych, stanowiących przedłużenie badań RCT, w których przedstawiono informacje na temat długoterminowego bezpieczeństwa ROT (**LeWitt 2010** [46]), PPX (**Möller 2005** [47]) oraz ROP (**Hauser 2007** [48]).

Wyniki przeglądów niesystematycznych

Celem przeglądu **Pham 2008** [44] była ocena profilu farmakologicznego, farmakokinetycznego, farmakodynamicznego, skuteczności i tolerancji ROT w leczeniu wczesnej i późnej PD. Dokument ten został oparty na prospektywnych badaniach klinicznych odnalezionych w toku przeszukiwania bazy MEDLINE (1966 – IV 2008) oraz International Pharmaceutical Abstracts (1971 – IV 2008). [42, 44][41]

Do przeglądu włączono 8 badań, trwających od 3 tyg. do 6 mies. i obejmujących łącznie 1776 pacjentów z wczesną lub zaawansowaną postacią PD. Populację z późną PD opisywały publikacje

LeWitt 2007 [49], Hutton 2001 [50], Poewe 2007 [51] oraz Metman 2001 [52]. Trzy pierwsze były to badania randomizowane, podwójnie zaślepione, z kontrolą PLC. W pracy Metman 2001 [52] przedstawiono wyniki badania bez grupy kontrolowanej. Pozostałe 4 publikacje (Jankovic 2007 [53], Parkinson Study Group 2003 [54], Watts 2007 [55] oraz Güldenpfennig 2005 [56]) dotyczyły pacjentów w początkowej fazie choroby. Wszystkie, poza badaniem Güldenpfennig 2005 [56], które było badaniem otwartym z dostosowaniem dawki, były przeprowadzone z randomizacją i podwójnym zaślepieniem.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w uwzględnionych w przeglądzie badaniach, należały łagodne i umiarkowane reakcje skórne w miejscu aplikacji, nudności oraz senność, z częstością występowania u >20% pacjentów. W badaniu LeWitt 2007 [49] miejscowe reakcje skórne wystąpiły u 46% pacjentów, natomiast w badaniach Jankovic 2007 [53] oraz Watts 2007 [55] u 44% pacjentów; u mniej niż 5% pacjentów były one powodem przerwania badania (Parkinson Study Group 2003 [54], Watts 2007 [55]). Występowanie nudności, senności, bezsenności oraz miejscowych reakcji skórnych wydaje się być zależne od dawki. [44]

W drugim z odnalezionych przeglądów (**Borojerdj 2010** [45]) analizie został poddany profil farmakologiczny, farmakokinetyczny i farmakodynamiczny oraz skuteczność i bezpieczeństwo ROT w leczeniu wczesnej i późnej PD oraz zespołu niespokojnych nóg.

Do opracowania włączono 10 badań (Parkinson Study Group 2003 [54], Watts 2007 [55], Giladi 2007 [57], Quinn 2001 [58], LeWitt 2007 [49], Poewe 2007 [51], Trenkwalder 2009 [59], Oertel 2008 [60], Hening 2008, Trenkwalder 2008 [59]), trwających od 6 tyg. do 9 mies. i obejmujących 3852 pacjentów. Wszystkie badania były randomizowane, podwójnie zaślepione z kontrolą PLC bądź z aktywnym komparatorem. Siedem badań (Parkinson Study Group 2003 [54], Watts 2007 [55] oraz Giladi 2007 [57]) dotyczyło populacji z wczesną PD, publikacje Quinn 2001 [58], LeWitt 2007 [49], Poewe 2007 [51] oraz Trenkwalder 2009 [59]) dotyczyły pacjentów z późną PD, natomiast trzy pozostałe (Trenkwalder 2008, Oertel 2008, Hening 2008) były przeprowadzone wśród chorych z zespołem niespokojnych nóg.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ROT we wszystkich analizowanych populacjach należały łagodne i umiarkowane reakcje skórne, które występowały u 15–46% pacjentów. W grupie PLC częstość tych zdarzeń wahała się w granicach 2–21%. W badaniach z aktywnym komparatorem (Poewe 2007 [51] Giladi 2007 [57]) obserwowano, że częstość zdarzeń związanych z efektem dopaminergicznym (nudności, senność) w grupie ROT była zbliżona do tej w ramionach stosujących PPX czy ROP.

Wyniki badań długoterminowych

W pracy **LeWitt 2010** [46] opublikowanej w postaci doniesienia konferencyjnego, zaprezentowano wyniki kontynuacji dwóch badań RCT porównujących ROT z PLC (LeWitt 2007 [49]) oraz z PPX i PLC (Poewe 2007 [51]). Przedłużenie pierwszego z badań (N = 258) obejmowało okres 6 lat, a drugiego

(N = 395) okres 4 lat. W tym okresie wszyscy włączeni pacjenci przyjmowali ROT w dawce 4–16 mg/24 godz. Leczenie zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 26% pacjentów biorących udział w kontynuacji badania LeWitt 2007 [49] oraz przez 19% chorych biorących udział w przedłużeniu drugiego z badań. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z mechanizmem działania należały typowe dla DA zdarzenia, jak: bezsenność (5–7% na osobę na rok), dyskinezy (4–8% na osobę na rok) oraz halucynacje (4–8% na osobę na rok). Inne często notowane działania niepożądane obejmowały upadki (13–22% na osobę na rok), skórne reakcje miejscowe związane z aplikacją (14–15% na osobę na rok) oraz nudności (7–9% na osobę na rok).

Möller 2005 [47] to badanie długoterminowe, otwarte, będące kontynuacją podwójnie zaślepionego, 32-tygodniowego badania porównującego PPX z PLC u pacjentów z późną PD, fluktuacjami motorycznymi i zjawiskiem końca dawki, którzy stosowali ustabilizowaną dawką LD. Badanie pierwotne składało się z 7-tygodniowej fazy miareczkowania dawki oraz 24-tygodniowego okresu leczenia. Faza przedłużona, w której uczestniczyło 262 pacjentów, trwała do 55 miesięcy i w jej ramach wszyscy pacjenci otrzymywali PPX. Najczęstszymi związanymi z leczeniem działaniami niepożądanymi były: bezobjawowa hipotonia ortostatyczna (35,5%), dyskinezy (34,4%), halucynacje wzrokowe (13,0%), objawowa hipotonia ortostatyczna (11,1%), nudności (9,5%), zawroty głowy (8,0%), vertigo (8,8%), splątanie (5,3%), hiperkinezyja (5,0%), zmęczenie (5,0%). Utrata z badania z powodu działań niepożądanych wyniosła ogółem 23,7%. Najczęstszymi przyczynami prowadzącymi do utraty z badania było zaostrzenie parkinsonizmu (6,9%), halucynacje wzrokowe (3,1%), dyskinezy (2,3%), hipokinezyja (1,5%), splątanie (1,5%) oraz bezsenność (1,5%). W trakcie trwania badania odnotowano 15 zgonów, żaden z nich nie był powiązany z leczeniem.

W publikacji **Hauser 2007** [48] zaprezentowano wyniki długoterminowego badania otwartego będącego kontynuacją randomizowanego, podwójnie zaślepionego, 5-letniego badania, porównującego ROP z LD u pacjentów z wczesną postacią PD (Rascol 2000 [61]). Kryteriami włączenia do badania Rascol 2000 [61] był wiek >30 r.ż., wynik w skali Hoehn and Yahr I-III, wskazania do terapii dopaminergicznej oraz odpowiedni stan kliniczny. Wykluczono pacjentów uczestniczących w innych badaniach klinicznych oraz stosujących terapie mogące zaburzać przebieg badania. Do fazy przedłużonej, trwającej 5 lat, przystąpiło 69 pacjentów (ROP = 42, LD = 27). W momencie zakończenia badania, w grupie ROP dyskinezy wystąpiły u 22 pacjentów (52,4%). W przypadku 13 (31%) z nich powikłanie to doprowadziło do łagodnego upośledzenia funkcjonowania. Umiarkowany stopień upośledzenia spowodowany dyskinezami miał miejsce u 6 (14,3%) osób. Średni czas do pojawienia się opisywanego zdarzenia wynosił w grupie ROP 3156 dni. Kolejne z powikłań, w postaci przynajmniej łagodnego lub umiarkowanego fenomenu *wearing-off*, wystąpiło odpowiednio u 60% lub 43% pacjentów przyjmujących analizowaną interwencję.

8. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej (CENTRAL, MEDLINE) oraz sieci Internet odnaleziono 3 przeglądy systematyczne dotyczące agonistów dopaminy stosowanych w terapii pacjentów w późnym stadium zaawansowania choroby Parkinsona:

- Stowe 2010 [9],
- Stowe 2011 [62],
- Talati 2009 [63].

Poniżej opisano najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych, natomiast szczegółową charakterystykę oraz uzyskane wyniki przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.8)

W **2010** roku w bibliotece Cochrane'a opublikowano przegląd systematyczny (**Stowe 2010**), którego celem była ocena ryzyka i korzyści ze stosowania terapii lekami przeciwparkinsonowskimi stosowanymi w ramach terapii dodanej do LD. W ramach pracy oceniano agonistów dopaminy, inhibitory COMT oraz inhibitory MAOB u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Porównanie to miało na celu wskazanie grupy leków najlepiej kontrolujących objawy motoryczne w tej grupie chorych.

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano następujące bazy informacji medycznej: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library) MEDLINE, EMBASE, PubMed, LILACS and Web of Science, Meta Register of Controlled Clinical Trials.

Do przeglądu zostały włączone badania RCT, podwójnie zaślepione, trwające od 4 do 24 miesięcy, porównujące stosowanie DA, COMTI i MAOBI z placebo u pacjentów cierpiących z powodu choroby Parkinsona i jej motorycznych powikłań. Wszystkie badane grupy jako terapię podstawową otrzymywały LD. W przeglądzie nie uwzględniono badań, w których oceniane leki podawane były w systemach transdermalnych. Do analizy autorzy przeglądu zakwalifikowali 44 badania kliniczne, obejmujące łącznie niemal 8500 pacjentów w 17 badaniach porównywano agonistów dopaminy z placebo na łącznej populacji liczącej ok. 2900 pacjentów.

W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano istotne różnice na korzyść DA w zakresie redukcji czasu trwania fazy „off” oraz redukcji dawki LD. Zaobserwowano ponadto redukcję nasilenia objawów w skali UPDRS oraz w jej podskalach (*motor score* i ADL). Przegląd wykazał również większą częstość występowania dyskinez oraz innych działań niepożądanych w grupie DA. Liczba pacjentów utraconych z badania ogółem była jednak mniejsza w grupie DA.

W **2011** roku pojawiła się aktualizacja przeglądu **Stowe 2010**, w której uwzględniono również interwencje stosowane w systemach transdermalnych. Analiza wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść DA w zakresie redukcji czasu trwania fazy „off”, redukcji dawki LD, redukcji w skali UPDRS

i jej podskalach – *motor score* i ADL. Wykazano również większą częstość występowania dyskinez oraz innych działań niepożądanych w grupie DA. Większa była także w tej grupie liczba pacjentów utraconych z badania.

W 2009 roku na łamach *The International Journal of Clinical Practice* opublikowano przegląd systematyczny (Talati 2009) ukierunkowany na ocenę efektywności klinicznej połączonej terapii agonistami dopaminy z LD, w stosunku do monoterapii LD u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w późnym stadium.

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano następujące bazy informacji medycznej: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science, Cochrane Database. Poszukiwano badań opublikowanych w okresie od stycznia 1990 roku do lipca 2007 roku.

Do przeglądu zostały włączone badania randomizowane, podwójnie zaślepione, trwające od 3 do 9 miesięcy, porównujące agonistów dopaminy (PPX, pirybedyl, sumanirol, ROP, ROT, pergolid, karbegolina) z placebo (stosowane łącznie z LD) u pacjentów z późną postacią choroby Parkinsona. Do przeglądu zakwalifikowano 15 badań klinicznych, obejmujących łącznie 4380 pacjentów.

W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść DA w zakresie redukcji czasu „off” oraz redukcji dawki LD. Zaobserwowano również redukcję w skali UPDRS ADL oraz UPDRS *motor score*. Podkreślono natomiast częstsze występowanie działań niepożądanych – dyskinez oraz halucynacji w grupie DA.

Tabela 12.
Podsumowanie wyników opracowań wtórnych

	Stowe 2010	Stowe 2011	Talari 2009
DA uwzględnione w przeglądzie	CBG, BROM, PPX, ROP	CBG, BROM, PPX, ROP, ROT	PRG, BROM, CBG, PPX, PIR, ROT, ROP, SUM
Redukcja długości fazy „off”	MD = -1,52 [-1,78; -1,25]	WMD = -1,57 [-1,83; -1,31]	WMD = -1,20 [-1,78; -0,62]
Redukcja dawki LD	MD = -110,75 [-128,37; -93,12]	WMD = -110,7 [-128,37; -93,12]	WMD = -128,5 [-175,0; -0,82]
Wynik w skali UPDRS II	MD = -2,05 [-2,58; -1,51]	WMD = -2,08 [-2,56; -1,60]	WMD = -2,20 [-2,64; -1,76]
Wynik w skali UPDRS III	MD = -4,86 [-5,90; -3,82]	WMD = -4,77 [-5,71; -3,84]	WMD = -5,56 [-6,82; -4,31]
Dyskinezy	OR = 2,67 [2,25; 3,17]	OR = 1,01 [0,81; 1,26]	OR = 3,27 [2,65; 4,03]
Utrata pacjentów z badania	OR = 0,55 [0,46; 0,65]	-	OR = 0,92 [0,74; 1,13]
Zgony	OR = 0,35 [0,09; 1,41]	OR = 2,66 [2,25; 3,14]	OR = 0,48 [0,19; 1,23]
UWAGI	Wszystkie porównania z PLC. DA podawane w skojarzeniu z LD.		

CBG – kabergolina, BROM – bromokryptyna, PIR – piriabedyl, PPX – pramipeksol, ROP – ropinirol, SUM – sumanirol

9. WNIOSKI KOŃCOWE

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 15 badań dotyczących porównania agonistów receptora dopaminowego z placebo w terapii dodanej do lewodopy u pacjentów z późną postacią choroby Parkinsona. W trzech badaniach o wysokiej wiarygodności stosowano rotygotynę, w 8 pracach pramipeksol (w tym dwa o wysokiej wiarygodności), a w pięciu ropinirol (w tym trzy o wysokiej wiarygodności). Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających piribedil w analizowanej subpopulacji.

Na podstawie dostępnych badań wykazano, że dodanie rotygotyny do lewodopy w porównaniu z monoterapią lewodopy u pacjentów z późną postacią choroby Parkinsona przyczynia się do skrócenia czasu trwania fazy „off” oraz do redukcji nasilenia objawów ruchowych, jak również objawów związanych z codzienną aktywnością. Wykazano również, że stosowanie rotygotyny przyczynia się do poprawy jakości snu i zmniejsza nasilenie zaburzeń snu. Jednocześnie stosowanie rotygotyny związane było ze wzrostem ryzyka dyskinezy, halucynacji, obrzęków obwodowych, nudności i wymiotów, biegunki oraz reakcji skórnych w miejscu podania leku (świąd, rumień, zapalenie skóry). Nie wykazano natomiast różnic pod względem odsetka pacjentów z działaniami niepożądanymi, jak również działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania terapii.

W ramach porównań bezpośrednich wykazano ponadto, że pozostałe dwa preparaty (pramipeksol i ropinirol) będące przedmiotem oceny również cechują się potwierdzoną skutecznością kliniczną manifestującą się skróceniem czasu trwania fazy „off” oraz zmniejszeniem nasilenia objawów ruchowych i związanych z codzienną aktywnością. Stosowanie pramipeksolu lub ropinirolu związane było ze wzrostem ryzyka wystąpienia dyskinezy i halucynacji, ponadto w grupie pramipeksolu częściej niż w grupie placebo obserwowano bezsenność oraz zmęczenie, natomiast ropinirol częściej powodował nudności, senność oraz zawroty głowy.

W analizie porównawczej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rotygotyną a pramipeksolem oraz ropinirolem dla żadnego z analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności (redukcja fazy „off”, objawy ruchowe, objawy związane z codzienną aktywnością), jak również profilu bezpieczeństwa (dyskinezy, działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).

Podsumowując, rotygotyna, pramipeksol oraz ropinirol to leki o udowodnionej skuteczności w łagodzeniu objawów późnej choroby Parkinsona, a ich stosowanie związane jest z występowaniem działań niepożądanych typowych dla agonistów receptora dopaminowego, w tym w szczególności dyskinezy i halucynacji. Piribedil, jako jeden z dwóch dostępnych i refundowanych w Polsce, nieergotaminowych pochodnych DA, jest lekiem o nieudowodnionej skuteczności w późnej postaci choroby Parkinsona.

10. OGRANICZENIA

Na etapie analizy klinicznej natrafiono na ograniczenia wynikające z obiektywnych przyczyn, które mogą wpływać na wyniki analizy:

- stosunkowo krótki okres leczenia (poniżej 1 roku) nie pozwala na pełną ocenę długoterminowych skutków leczenia, co wydaje się istotne w przypadku schorzeń o charakterze przewlekłym,
- znacząca utrata pacjentów z badania (średnio ok. 20–30%), jednolita dla wszystkich porównań (jedynie w badaniu Moller 2005, w grupie placebo utracono aż 60% chorych),
- we wszystkich badaniach dotyczących ROT, a także w zdecydowanej większości badań dla komparatorów stosowano zmodyfikowaną analizę ITT (tylko w jednym badaniu dla ROP analiza była w pełni zgodna z ITT),
- w poszczególnych badaniach stosowano różne definicje odpowiedzi na leczenie, co utrudniało przeprowadzenie metaanaliz i generowało heterogeniczność wyników, a także uniemożliwiło porównanie pośrednie rotygotyny z ropinirolem,
- nie odnaleziono badań porównujących rotygotynę z ropinirolem, dlatego konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego,
- dane dotyczące redukcji dawki LD były dostępne tylko w jednym badaniu dla ROT, a sposób ich prezentacji (redukcja względna) wykluczał możliwość porównania pośredniego z ROP i PPX, w przypadku których raportowano bezwzględną redukcję dawki,
- nie odnaleziono badań umożliwiających ocenę efektywności klinicznej piribedylu, a co za tym idzie nie było możliwe porównanie pośrednie rotygotyny względem piribedylu.



11. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa rotygoty z innymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu pacjentów w zaawansowanym stadium PD, u których pojawiły się komplikacje związane z długotrwałym stosowaniem lewodopy. Zgodnie z kryteriami wytycznych AOTM określono, że podstawowymi komparatorami dla rotygoty w analizowanej populacji powinien być ropinirol oraz piribedyl, podawane w skojarzeniu z lewodopą. Dodatkowo do grona komparatorów włączono pramipeksol (skojarzony z LD) – inny lek z grupy nieergolinowych agonistów DA, dla którego są dostępne badania porównujące go z rotygotą w sposób bezpośredni. Dodatkową przesłanką za uwzględnieniem w analizie pramipkesolu był fakt, że pozwala to na przeprowadzenie bardziej wiarygodnego porównania pośredniego z wykorzystaniem metody MTC.

W wyniku systematycznego przeglądu literatury przeprowadzonego zgodnie z zaleceniami wytycznych AOTM zidentyfikowano 15 randomizowanych, równoległych prób klinicznych, porównujących rotygotę (3 badania), pramipeksol (8 badań) i ropinirol (5 badań) z placebo. W jednym z badań porównano również bezpośrednio dwóch różnych agonistów receptorów dopaminowych (ROT i PPX). Nie odnaleziono żadnych badań porównujących piribedyl z placebo, bądź z aktywnym leczeniem w populacji będącej przedmiotem analizy, stąd nie było możliwe wykonanie porównania rotygoty z tym komparatorem. Łącznie w badaniach wzięło udział ponad 4 tys. pacjentów, których okres leczenia wahał się w granicach od 4 do 40 tyg. Jakość badań (wg skali Jadad) włączonych do analizy oceniono jako średnią (5 badań), wysoką (2 badania) lub bardzo wysoką (8 badań). Główną przyczyną obniżenia oceny był brak opisu metody randomizacji oraz brak opisu metody zaślepienia, przy czym należy podkreślić, że dla każdego z ocenianych DA (z wyjątkiem piribedyli) dostępne były co najmniej 2 badania cechujące się maksymalną oceną w skali Jadad, których wyniki w odniesieniu do większości punktów końcowych były spójne z wynikami badań cechującymi się niższą oceną w skali Jadad.

Analiza kliniczna wykazała, że wszystkie oceniane preparaty (za wyjątkiem priribedyli) są terapiami o potwierdzonej skuteczności, prowadzącymi do skrócenia czasu trwania fazy *off* oraz poprawy wyniku w skali UPDRS II i III. Powyższe parametry określają jakość życia pacjentów oraz nasilenie objawów chorobowych, a zatem należy je uznać za punkty końcowe istotne z perspektywy pacjenta. Jednocześnie za istotne klinicznie uznawana jest różnica w UPDRS II, która wynosi -2,05 pkt. (95%CI [-1,33; -2,77]), a dla UPDRS III -6,41 pkt. (95%CI [-4,86; -7,95]). [63] Nie odnaleziono danych na temat istotności klinicznej różnicy w zmianie długości trwania fazy *off*, tym niemniej kierując się podejściem praktycznym należy spodziewać się, że redukcja o około 10–15% powinna być już zauważalna dla pacjenta i rodziny. W badaniach dotyczących rotygoty średni czas trwania fazy *off* wynosił około 6–7 godzin, a zatem jego zmniejszenie o 1 godzinę wydaje się być już istotne klinicznie. Wobec powyższego wyniki analizy klinicznej pozwalają stwierdzić, że różnice pomiędzy rotygotą a placebo

odnośnie redukcji fazy *off* (WMD = -1,53 godz. [-1,97; -1,09]) oraz zmiany w UPDRS II są istotne klinicznie (WMD = -2,16 pkt. [-2,83; -1,49]), natomiast w przypadku UPDRS III zaobserwowana różnica jest bliska granicy istotności klinicznej (WMD = -4,21 pkt. [-5,54; -2,89]).

W badaniu Trenkwalder 2011, w przeciwieństwie do pozostałych badań dla ROT, oceny objawów ruchowych (UPDRS III) dokonywano w trakcie fazy *off*, tuż po przebudzeniu pacjenta. Wykazano, że stosowanie ROT prowadzi do istotnej statystycznie poprawy porannego funkcjonowania motorycznego pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona.

Analiza kliniczna ROT i ROP wykazała, że stosowanie tych preparatów prowadzi do istotnego statystycznie polepszenia jakości snu pacjentów (wg skali PDSS). Średnia numeryczna poprawa wyniku w tej skali jest zbliżona dla obu preparatów, jednak ze względu na odmienną konstrukcję tego narzędzia (w badaniu dla ROT stosowano zmodyfikowaną skalę PDSS-2), nie było możliwe porównanie ilościowe pomiędzy ROT a ROP odnośnie tego punktu końcowego. Nie odnaleziono żadnych badań, w których oceniano jakość snu pacjentów leczonych PPX.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie preparatów z grupy DA związane było ze wzrostem ryzyka działań niepożądanych, w tym w szczególności dyskinez i halucynacji, natomiast nie obserwowano zwiększonego ryzyka ciężkich działań niepożądanych, jak również działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia.

Przeprowadzono również analizę odnośnie ryzyka utraty z badania bez względu na przyczynę, mając na uwadze, że ten punkt końcowy odzwierciedla wypadkową korzyści i ryzyka związanego z leczeniem, gdyż do głównych przyczyn utraty z badania należą działania niepożądane oraz brak efektów terapeutycznych. W metaanalizach wykazano, że stosowanie ROP i PPX zamiast PLC związane jest z mniejszym ryzykiem utraty pacjentów z badania bez względu na przyczynę. W przypadku ROT dane pochodzące z poszczególnych badań były rozbieżne, a wynik kumulacji ilościowej obciążony niepewnością z uwagi na znacznego stopnia heterogeniczność, która związana była z tym, że w pracy Poewe 2007 obserwowano przewagę ROT nad PLC, podczas gdy w pracy LeWitt 2007 różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Najbardziej prawdopodobną przyczyną tych rozbieżności wydają się być różnice w sposobie dawkowania ROT. Spośród wszystkich 15 badań włączonych do analizy tylko w pracy LeWitt 2007 stosowano ściśle ustalone dawki DA (8 lub 12 mg/dobę), podczas gdy w pozostałych badaniach wielkość dawki dostosowywana była indywidualnie dla pacjenta. W praktyce klinicznej dawki DA dobierane są indywidualnie w zależności od uzyskiwanych efektów leczenia i tolerancji na terapię, dlatego wyniki badania Poewe 2007 uznano za bardziej wiarygodne i odpowiadające codziennej praktyce. Fakt, że efekt terapeutyczny ROT w badaniu Poewe 2007 był większy niż w badaniu LeWitt 2007, potwierdza również, że bardziej uzasadnione klinicznie jest indywidualne dostosowywanie dawki. W związku z tym w porównaniach pomiędzy ROT a PLC dla wszystkich punktów końcowych, dla których obecna była statystycznie istotna heterogeniczność, związana z różnicami w sposobie dawkowania, jako bardziej miarodajne uznano wyniki badania Poewe 2007.

Innym potencjalnym źródłem heterogeniczności, który poddano analizie, jest sposób uwalniania preparatów doustnych. W większości badań dotyczących ROP i PPX stosowano preparaty natychmiastowym uwalnianiu, podczas gdy formy o przedłużonym uwalnianiu stosowano w badaniach Trial 248.525 (PPX) oraz Pahwa 2007 (ROP). W celu określenia ewentualnej zależności obserwowanego efektu od sposobu uwalniania leku, przeprowadzono analizę wrażliwości, której wyniki są spójne z wynikami analizy podstawowej (wyniki dostępne u autorów).

W analizie heterogeniczności wzięto również pod uwagę rozbieżności odnośnie momentu w trakcie doby, kiedy przeprowadzano pomiar funkcji motorycznych pacjenta (UPDRS III). We wszystkich badaniach z wyjątkiem jednej próby klinicznej dla ROT (Trenkwalder 2011), pomiaru dokonywano w trakcie fazy *on* pacjenta (zwykle po upływie 2 godzin od przyjęcia przez niego pierwszej dawki lewodopy). W badaniu Trenkwalder 2011, którego celem było m.in. określenie wpływu ROT (podawanej co 24-godziny) na wczesnoporanne funkcje motoryczne, pomiaru w skali UPDRS III dokonywano krótko po przebudzeniu, jeszcze przed przyjęciem leków. Wykazano istotną statystycznie przewagę ROT nad PLC w wyniku w skali UPDRS III zarówno w trakcie fazy *off* (WMD = -4,34 pkt. [-5,82; -2,86]) jak i *on* (WMD = -3,70 [-6,68; -0,72]). Należy jednak podkreślić, że wyniki badania Trenkwalder 2011 zostały uzyskane w drodze analizy *post-hoc* i pochodziły z odmiennie zdefiniowanej populacji (inne kryterium stopnia zaawansowania choroby). Zgodnie z kryteriami włączenia do niniejszej analizy klinicznej włączano badania przeprowadzone na pacjentach w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona. Oryginalna publikacja badania Trenkwalder 2011 zawierała wyniki łączne dla pacjentów w późnym i wczesnym stadium PD, natomiast dane odrębne dla poszczególnych subpopulacji pochodziły z analizy *post-hoc*, w której za narzędzie oceny stopnia zaawansowania choroby przyjęto wynik w skali UPDRS > 30 punktów, podczas gdy w pozostałych pracach kryterium rozpoznania zaawansowanego stadium choroby była obecność powikłań związanych ze stosowaniem lewodopy. Zdanie ekspertów klinicznych wynik w skali UPDRS > 30 punktów związany jest z występowaniem zaawansowanego stadium choroby. Tym niemniej z uwagi na różnice w definicji populacji docelowej, jak również inne istotne różnice w metodyce, badanie Trenkwalder 2011 nie zostało włączone do metaanalizy.

Wyniki przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy porównań bezpośrednich DA z PLC są zgodne z wnioskami zaprezentowanym w odnalezionych wiarygodnych przeglądach systematycznych, opublikowanych przez The Cochrane Collaboration w 2010 i 2011 roku. Autorzy tych opracowań wykazali, że w porównaniu z placebo agoniści receptorów dopaminy (wśród których dodatkowo oceniano bromokryptynę i kabergolinę) redukują czas trwania fazy „off”, prowadzą do zmniejszenia dawki lewodopy, poprawiają wyniki w skali UPDRS. Wykazano ponadto, że stosowanie DA związane jest z większym ryzykiem wystąpienia dyskinez oraz działań niepożądanych ogółem, jak również niektórych specyficznych działań niepożądanych, takich jak halucynacje, niedociśnienie, senność czy nudności. W tym kontekście warto zwrócić uwagę, że żaden z ocenianych leków nie zwiększał ryzyka niedociśnienia, a w grupie ROT ryzyko to było nawet niższe niż w grupie PLC. Z drugiej strony w grupie ROT częściej obserwowano występowanie obrzęków obwodowych, czego nie raportowano w przypadku innych DA.

Aktualnie dostępne i refundowane ze środków publicznych są dwa preparaty należące do grupy DA – ropinirol i piribedyl, dlatego też porównanie z tymi preparatami uznano za najważniejsze z punktu widzenia analizy klinicznej ukierunkowanej na ocenę ROT w warunkach polskich. Nie odnaleziono jednak żadnych badań RCT dotyczących piribedyli w zaawansowanym stadium PD, dlatego uznano, że w tej grupie chorych stanowi on interwencję o nieudowodnionej skuteczności. Zidentyfikowano natomiast tylko jedno badanie porównujące bezpośrednio ROT z innym DA (PPX), dlatego pomimo że PPX jest w Polsce rzadko stosowany ze względu na brak refundacji, zaprezentowano wyniki tego porównania. Z uwagi na brak badań z bezpośrednim porównaniem, wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie ROT względem ROP oparte zostało wyłącznie na wynikach porównania pośredniego. Wyniki tego rodzaju, choć obarczone oczywistymi ograniczeniami, stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe.

Wyniki porównania bezpośredniego ROT z PPX, jak również porównania pośredniego z PPX i ROT wskazują na brak istotnych statystycznie różnic odnośnie wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. W analizie podstawowej, uwzględniającej wyniki obu badań dla ROT, wykazano wprawdzie przewagę PPX nad ROT pod względem odsetka pacjentów utraconych z badania w wyniku braku skuteczności. Natomiast metaanaliza wyników badań, w których możliwe było dostosowywanie dawki DA (po wykluczeniu badania LeWitt 2007) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROT a PPX odnośnie odsetka pacjentów utraconych z badania ze względu na brak skuteczności leczenia.

Uzyskane wyniki zostały ocenione zgodnie ze skalą GRADE. Jakość wyników porównań bezpośrednich została oceniona najczęściej jako wysoka bądź średnia. Natomiast wiarygodność wyników porównania pośredniego, ze względu na specyfikę tej metody, oceniona została jako niska, gdyż wyniki te ze względu na „pośredniość dowodów” obarczone są większą niepewnością w stosunku do wyników porównań bezpośrednich.

Interpretując wyniki przedstawionej analizy, należy mieć na uwadze jej ograniczenia. Pod względem metodycznym dostępne badania cechują się wysoką wiarygodnością z uwagi na obecność randomizacji, podwójnego zaślepienia oraz prawidłowego ukrycia kodu randomizacji. Wśród głównych ograniczeń metodycznych należy wymienić umiarkowaną utratę z badania, stosowanie zmodyfikowanej analizy ITT oraz stosunkowo krótki okres obserwacji, a w kontekście porównania z ropinirolem – konieczność opierania wniosków wyłącznie na podstawie porównania pośredniego.

Praktycznie we wszystkich badaniach, za wyjątkiem jednego dotyczącego ROP, analizę wyników prowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną zasadą ITT, która uwzględniała pacjentów poddanych randomizacji oraz co najmniej jednej ocenie w okresie obserwacji. Podejście takie z jednej strony różni się od klasycznej i preferowanej klasycznej analizy ITT, aczkolwiek z uwagi fakt, że większość punktów miała charakter mierzalny, wymóg odbycia co najmniej jednej wizyty w okresie obserwacji wydaje się być uzasadniony. Ponadto w większości istotnych klinicznie punktów końcowych populacja zrandomizowana była bardzo zbliżona liczebnie do populacji, w której analizowano wyniki, a zatem

prawdopodobieństwo wystąpienia błędu systematycznego związanego ze stosowaniem zmodyfikowanej ITT wydaje się być niewielkie.

W badaniach włączonych do analizy odsetek pacjentów przerywających terapię był umiarkowany, przy czym średnia ze wszystkich dostępnych badań wynosiła 20% w grupie DA i 33% w grupie PLC, natomiast w kluczowym badaniu dla ROT (Poewe 2007) odsetek ten był wyraźnie niższy i wynosił 13% i 18% odpowiednio dla ROT i PLC. Warto podkreślić, że do głównych przyczyn przerwania badania należały działania niepożądane (w obu grupach) oraz brak skuteczności (głównie w grupie PLC). Wydaje się, że stosunkowo wysoki odsetek przerwania terapii związany jest z charakterem jednostki chorobowej, w tym w szczególności z nieskutecznością oraz działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem standardowym (PLC + LD), a zatem jest to niezależne od konstrukcji badania i najpewniej trudne do modyfikacji. Ponadto wyższy odsetek pacjentów przerywających leczenie w ramieniu PLC niż w ramieniu DA przy zachowanej zmodyfikowanej mITT najpewniej faworyzuje tą właśnie interwencję, gdyż należy się spodziewać, że chorzy przerywający badanie z grupy PLC otrzymywali leczenie analogiczne (lub zbliżone) jak w grupie DA.

Choroba Parkinsona jest chorobą wieku podeszłego, objawiającą się głównie po 50 r.ż., której częstość wzrasta z każdą kolejną dekadą życia. W żadnym z badań włączonych do niniejszej analizy średnia wieku pacjentów nie przekraczała 70 lat, a z dostępnych danych wiadomo, że właśnie w populacji powyżej 70. roku życia odsetek chorych na PD zaczyna gwałtownie rosnąć.

Choroba Parkinsona jest postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym, wymagającym leczenia od momentu diagnozy aż do końca życia pacjentów. Wraz ze zwiększaniem się średniej długości życia społeczeństw zarówno odsetek chorych, jak i czas trwania terapii PD będzie się sukcesywnie wydłużał. [6] W związku z powyższym pełne i wiarygodne wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii powinno być przeprowadzone w oparciu o wyniki badań z randomizacją w odpowiednio długim horyzoncie czasowym. Tymczasem w badaniach włączonych do niniejszej analizy okres leczenia nie przekraczał 40 tyg., co nie pozwala na pełną ocenę długoterminowych efektów terapii. Z drugiej jednak strony w miarę wydłużania horyzontu czasowego badania najpewniej obserwowano by systematyczny wzrost odsetka pacjentów przerywających terapię, a co za tym idzie uzyskiwane wyniki byłyby obarczone większą niepewnością. Większość badań dotyczących zaawansowanej choroby Parkinsona (również dla leków nie objętych niniejszą analizą) przeprowadzona była w okresie obserwacji nie przekraczającym 1 roku. [9]

Badania włączone do analizy przeprowadzone były w warunkach kontrolowanych, dlatego odnoszą się do oceny efektywności eksperymentalnej. Dane dotyczące skuteczności rzeczywistej w chorobie Parkinsona, a zwłaszcza w jej późnej postaci, są ograniczone, tym niemniej zidentyfikowano publikacje pozwalające w sposób pośredni wnioskować na temat efektów terapii w warunkach bardziej zbliżonych do typowej praktyki klinicznej. W pracy Möller 2005 w ramach kontynuacji badania RCT, porównującego PPX z PLC, wszystkim pacjentom, którzy wyrazili chęć kontynuowania uczestnictwa w badaniu, podawano PPX. Wykazano, że stosowanie PPX prowadzi do systematycznej poprawy wyniku w skali UPDRS (podskale II do IV) zarówno w pierwszym roku leczenia (średnio o 13,2 pkt.

w stosunku do wartości wyjściowych; n = 229) jak i w dwóch kolejnych (średnio o 10,2 pkt. oraz o 8,4 pkt.; n = 186 i 116 odpowiednio), choć skala poprawy zmniejszała się z każdym kolejnym rokiem leczenia. [64] Działania niepożądane raportowane w fazie przedłużonej badania nie różniły się od tych obserwowanych w trakcie fazy randomizowanej. Do najczęstszych należały: niedociśnienie ortostatyczne (obserwowane u 35,5% pacjentów), dyskinezy (34,4%), halucynacje (13,0%), nudności (9,5%) oraz zawroty głowy (8,8%). U około 24% pacjentów wystąpiły działania niepożądane, które spowodowały zaprzestanie leczenia. Roczna częstość występowania działań niepożądanych nie zmieniała się w trakcie trwania leczenia PPX. [64]

W publikacji LeWitt 2010 zamieszczono wyniki badań, stanowiących cztero- i sześciolatnie przedłużenia dwóch badań randomizowanych ROT vs PLC. [46] W trakcie trwania faz przedłużonych chorzy przyjmowali ROT w indywidualnie dobranych dawkach (ustalonych na początku fazy otwartej – niezależnie od dawek przyjmowanych na koniec fazy RCT). Wyniki długoterminowej analizy skuteczności wskazują, że poprawa wyniku w skali UPDRS II, uzyskana w trakcie fazy optymalizacji dawki (o ok. 4,7 pkt.) utrzymywała się przez około 2 lata, po czym wracała do wartości wyjściowych. Poprawa wyniku w skali UPDRS III, którą pacjenci uzyskali w trakcie optymalizowania dawki (ok. 10,5 pkt.) utrzymała się przez cały okres trwania fazy przedłużonej, choć skala poprawy zmniejszała się sukcesywnie z czasem, by na koniec fazy przedłużonej przyjąć wartości -0,2 i -2,8 pkt. w zależności od badania. Działania niepożądane raportowane w fazie przedłużonej badania nie różniły się od tych obserwowanych w trakcie fazy randomizowanej. Do najczęściej raportowanych należały senność, dyskinezy oraz halucynacje. Ich częstość występowania nie przekraczała 8%.

W badaniu Maurits 2008 raportowano odsetek pacjentów przerywających leczenie preparatami DA w warunkach realnej praktyki klinicznej (szpital uniwersytecki). [65] Pacjenci zarówno we wczesnej, jak i zaawansowanej fazie choroby Parkinsona przyjmowali ROP lub PPX przez okres około 2 lat (mediana). W momencie rozpoczęcia stosowania DA ok. 65% pacjentów przyjmowało lewodopę. W pierwszym roku leczenia terapię przerwało 25% osób leczonych ROP i tyleż samo pacjentów stosujących PPX, a zatem wskaźnik przerywania terapii był zbliżony jak w badaniach RCT, gdzie wynosił 22% dla ROP i 19% dla PPX, przy okresie obserwacji nie dłuższym niż 40 tyg. W kolejnych latach leczenia odsetek pacjentów zaprzystających terapii wzrastał, aby po 3 latach wynieść 51% dla ROP i 60% dla PPX. [65]

Spośród preparatów ocenianych w niniejszej analizie, PPX i ROP podawane są doustnie, rotygoty natomiast w systemie transdermalnym. W porównaniu z lekami doustnymi, stosowanie systemów transdermalnych związane jest z poprawą stopnia stosowania się chorych do zaleceń lekarskich (*compliance*). [66] Przekórny sposób podawania leku może być szczególnie korzystny u pacjentów stanowiących populację docelową przedstawianej analizy. Pacjenci ci przyjmują średnio ok. 10 tabletek dziennie [67], co w połączeniu z możliwymi trudnościami z połykaniem – konsekwencja zaawansowanego wieku i stopnia choroby – może się przekładać, na obniżenie *compliance*. [68, 69] Pomijanie dawek i/lub przyjmowanie ich w niewłaściwym czasie może prowadzić do zmniejszenia skuteczności terapii.

Podsumowując, analiza kliniczna wykazała, że stosowanie ROT, ROP i PPX związane jest z istotnymi statystycznie i klinicznie korzyściami w porównaniu z leczeniem standardowym (LD). Jednocześnie brak jest podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy porównywanymi preparatami z grupy DA zarówno pod względem skuteczności, jak również profilu bezpieczeństwa. Jeden z dwóch dostępnych na polskim rynku preparatów DA (piribedyl) jest lekiem o niepotwierdzonej skuteczności w zaawansowanej postaci PD.

12. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
2. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. 2010.
3. The Professional's Guide to Parkinson's Disease. Parkinson's Disease Society. http://www.parkinsons.org.uk/pdf/B126_professionalsguide.pdf (4.2.2011).
4. Friedman A. Choroby układu pozapiramidowego w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.
5. Sławek J. Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008; 4(3):119–124.
6. Stan zdrowia ludności polski w 2004 r. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2006. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_stan_zdrowia_2004.pdf (3.2.2011).
7. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*. 2006; 5(6):525–535.
8. The Professional's Guide to Parkinson's Disease. Parkinson's Disease Society. http://www.parkinsons.org.uk/pdf/B126_professionalsguide.pdf (24.5.2011).
9. Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2010; (7):CD007166.
10. Sobów T. Ciągła stymulacja dopaminergiczna przy zastosowaniu przezskórnej podawania rotygoty - nowa opcja w leczeniu choroby Parkinsona. *Ordynator Lekow*. 2007; 7(5-6):67–68.
11. Neupro system transdermalny. Charakterystyka produktu leczniczego. Zespół niespokojnych nóg. http://ucb.pl/_up/ucb_pl/documents/Neupro%203%20mg24h%20system%20transdermalny,%20plaster_Charakterystyka..pdf (17.2.2011).
12. Neupro system transdermalny. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ucb.pl/_up/ucb_pl/documents/Neupro%201,2,4,6,8%20system%20transdermalny,%20plaster_charakterystyka.pdf (8.2.2011).
13. Stanowisko nr 15/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania rotygoty (Neupro®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_15_05_2009_rotygoty_na_Neupro.pdf (16.2.2011).
14. Deleu D, Northway MG, Hanssens Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clinical Pharmacokinetics*. 2002; 41(4):261–309.
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pronoran (piribedyl). <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1011,pronoran.html> (21.2.2011).
16. Pramipeksol - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000940/WC500041128.pdf (20.4.2011).
17. FDA. Pramipexole dihydrochloride Extended-release - Label and Approval History. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022421s000TOC.cfm (20.7.2011).
18. Requip (ropinirol). Charakterystyka produktu leczniczego.
19. Requip-Modutab (ropinirol). Charakterystyka produktu leczniczego.
20. Kapcala L. Ropinirole - Medical Review, Center for drug evaluation and research. Application number 22-008. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022008s000_MedR_P1.pdf (15.7.2011).
21. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Krakow, Warszawa 2009.
22. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17(1):1–12.
23. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration www.cochrane-handbook.org.
24. University of Bristol. *Community Based Medicine: Mixed Treatment Comparisons*. <http://www.bris.ac.uk/cobm/research/mpes/mtc.html> (24.5.2011).
25. The BUGS Project. Bayesian inference Using Gibbs Sampling. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/> (24.5.2011).
26. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology*. 2007; 68(16):1262–1267.

27. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2007; 6(6):513–520.
28. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(1):90–99.
29. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology*. 1997; 49(4):1060–1065.
30. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology*. 1997; 49(1):162–168.
31. Möller JC, Oertel WH, Köster J, et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2005; 20(5):602–610.
32. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1999; 66(4):436–441.
33. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2007; 6(6):513–520.
34. Wermuth. A double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center study of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 1998; 5(3):235–242.
35. Wong KS, Lu C-S, Shan D-E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2003; 216(1):81–87.
36. Barone P, Lamb J, Ellis A, et al. Sumanitrole versus placebo or ropinirole for the adjunctive treatment of patients with advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2007; 22(4):483–489.
37. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology*. 1998; 51(4):1057–1062.
38. Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2007; 22(13):1860–1865.
39. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 68(14):1108–1115.
40. Rascol O, Lees AJ, Senard JM, et al. A placebo-controlled study of ropinirole, a new D2 agonist, in the treatment of motor fluctuations of L-DOPA-treated parkinsonian patients. *Advances in Neurology*. 1996; 69:531–534.
41. Rascol O, Lees AJ, Senard JM, et al. Ropinirole in the treatment of levodopa-induced motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*. 1996; 19(3):234–245.
42. The European Agency for the Evaluation of medicinal Products. CPMP position statement dopaminergic substances and sudden sleep onset.
43. Kapcala L. Medical Review, Center for drug evaluation and research. Application number 22-008. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022008s000_MedR_P1.pdf (15.7.2011).
44. Pham DQ, Nogid A. Rotigotine transdermal system for the treatment of Parkinson's disease. *Clinical Therapeutics*. 2008; 30(5):813–824.
45. Borojerdj B, Wolff H-M, Braun M, et al. Rotigotine transdermal patch for the treatment of Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*. 2010; 46(7):483–505.
46. LeWitt PA, Borojerdj B, Poewe W. Long-Term Treatment of Advanced Parkinson's Disease with Rotigotine. *Long-Term Treatment of Advanced Parkinson's Disease with Rotigotine. The 62nd American Academy of Neurology annual meeting, Toronto, Canada; kwiecień 2010; Toronto, Canada*.
47. Möller JC, Oertel WH, Köster J, et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2005; 20(5):602–610.
48. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2007; 22(16):2409–2417.
49. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology*. 2007; 68(16):1262–1267.

50. Hutton JT, Metman LV, Chase TN, et al. Transdermal dopaminergic D(2) receptor agonist therapy in Parkinson's disease with N-0923 TDS: a double-blind, placebo-controlled study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2001; 16(3):459–463.
51. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2007; 6(6):513–520.
52. Metman LV, Gillespie M, Farmer C, et al. Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*. 2001; 24(3):163–169.
53. Jankovic J, Watts RL, Martin W, et al. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2007; 64(5):676–682.
54. Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Archives of Neurology*. 2003; 60(12):1721–1728.
55. Watts RL, Jankovic J, Waters C, et al. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 68(4):272–276.
56. Güldenpfennig WM, Poole KH, Sommerville KW, et al. Safety, tolerability, and efficacy of continuous transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine patch in early-stage idiopathic Parkinson disease. *Clinical Neuropharmacology*. 2005; 28(3):106–110.
57. Giladi N, Borojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Movement Disorders*. 2007; 22(16):2398–2404.
58. Quinn N. Rotigotine transdermal delivery system (TDS) (SPM 962): a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of rotigotine TDS in patients with advanced Parkinson's disease [abstract]. *Rotigotine transdermal delivery system (TDS) (SPM 962): a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of rotigotine TDS in patients with advanced Parkinson's disease [abstract]*. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;7(suppl 1):S66.; .
59. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Anderson T. Effect of rotigotine on control of early morning motor function and sleep quality in subjects with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinson Relat Disord* 2009,15(Suppl. 2): S136 (Abst P2.170).
60. Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, et al. Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, six-week dose-finding trial in Europe. *Sleep Medicine*. 2008; 9(3):228–239.
61. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 342(20):1484–1491.
62. Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2011;
63. Talati R, Baker WL, Patel AA, et al. Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2009; 63(4):613–623.
64. Möller JC, Oertel WH, Köster J, et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2005; 20(5):602–610.
65. Arbouw MEL, Movig KLL, Guchelaar H-J, et al. Discontinuation of ropinirole and pramipexole in patients with Parkinson's disease: clinical practice versus clinical trials. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 64(10):1021–1026.
66. Grosset D.G., Grosset K.A., Hastedt C.E., et al. Improved self-reported compliance with Transdermal (patch) versus oral medication in parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology*. 2006; (13):89.
67. Fargel M, Grobe B, Oesterle E, et al. Treatment of Parkinson's disease: a survey of patients and neurologists. *Clinical Drug Investigation*. 2007; 27(3):207–218.
68. Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2004; 19(5):513–517.
69. Grosset KA, Bone I, Grosset DG. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2005; 20(11):1502–1507.
70. Barone P, Scarzella L, Marconi R, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *Journal of Neurology*. 2006; 253(5):601–607.
71. Barone et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010; (9):573–80.

72. Bódi N, Kéri S, Nagy H, et al. Reward-learning and the novelty-seeking personality: a between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain: A Journal of Neurology*. 2009; 132(Pt 9):2385–2395.
73. Braun A, Fabbrini G, Mouradian MM, et al. Selective D-1 dopamine receptor agonist treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. 1987; 68(1-2):41–50.
74. Brodsky MA, Park BS, Nutt JG. Effects of a dopamine agonist on the pharmacodynamics of levodopa in Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2010; 67(1):27–32.
75. Brooks DJ, Abbott RJ, Lees AJ, et al. A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*. 1998; 21(2):101–107.
76. Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*. 2002; 109(4):489–502.
77. Cada et al. DJ. Rotigotine Transdermal System. *HOSP. PHARM*. 42(10):939–950.
78. Caraceni T, Musicco M. Levodopa or dopamine agonists, or deprenyl as initial treatment for Parkinson's disease. A randomized multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2001; 7(2):107–114.
79. Castro-Caldas A, Delwaide P, Jost W, et al. The Parkinson-Control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing piribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2006; 21(4):500–509.
80. Constantinescu R, Romer M, McDermott MP, et al. Impact of pramipexole on the onset of levodopa-related dyskinesias. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2007; 22(9):1317–1319.
81. de Mey C, Stamenova P, Daskalov M, et al. Bioequivalence of a novel high-dose oral formulation of alpha-dihydroergocryptine. *Arzneimittel-Forschung*. 2006; 56(3):205–211.
82. Etminan M, Samii A, Takkouche B, et al. Increased risk of somnolence with the new dopamine agonists in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*. 2001; 24(11):863–868.
83. Etminan M, Gill S, Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*. 2003; 26(6):439–444.
84. Giladi N, Borojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2007; 22(16):2398–2404.
85. Guttman M, Stewart D, Hussey D, et al. Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD. *Neurology*. 2001; 56(11):1559–1564.
86. Hauser RA, Gauger L, Anderson WM, et al. Pramipexole-induced somnolence and episodes of daytime sleep. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2000; 15(4):658–663.
87. Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2006; 63(12):1756–1760.
88. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2007; 22(16):2409–2417.
89. Hutton JT, Metman LV, Chase TN, et al. Transdermal dopaminergic D(2) receptor agonist therapy in Parkinson's disease with N-0923 TDS: a double-blind, placebo-controlled study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2001; 16(3):459–463.
90. Im J-H, Ha J-H, Cho I-S, et al. Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 16-week bromocriptine controlled study. *Journal of Neurology*. 2003; 250(1):90–96.
91. Jankovic J, Watts RL, Martin W, et al. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2007; 64(5):676–682.
92. König G, Pogarell O, Möller JC, et al. Pramipexole, a nonergot dopamine agonist, is effective against rest tremor in intermediate to advanced Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*. 1999; 22(5):301–305.
93. Leentjens AFG, Koester J, Fruh B, et al. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clinical Therapeutics*. 2009; 31(1):89–98.
94. Lieberman AN, Shopsin B, Brun YL, et al. Studies on piribedil in Parkinsonism. *Advances in Neurology*. 1975; 9:399–407.
95. Malik M, Andreas J-O, Hnatkova K, et al. Thorough QT/QTc study in patients with advanced Parkinson's disease: cardiac safety of rotigotine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2008; 84(5):595–603.

96. Martinez-Martin P, Kurtis MM. Systematic review of the effect of dopamine receptor agonists on patient health-related quality of life. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2009; 15 Suppl 4:S58–64.
97. Metman LV, Gillespie M, Farmer C, et al. Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*. 2001; 24(3):163–169.
98. Mindham RH, Lamb P, Bradley R. A comparison of piribedil, procyclidine and placebo in the control of phenothiazine-induced parkinsonism. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 1977; 130:581–585.
99. Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2003; 18(10):1149–1156.
100. Montastruc JL, Ziegler M, Rascol O, et al. A randomized, double-blind study of a skin patch of a dopaminergic agonist, piribedil, in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 1999; 14(2):336–341.
101. Morgan JC, Sethi KD. Rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2004; 4(4):273–274.
102. Navan P, Findley LJ, Jeffs JAR, et al. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2003; 18(11):1324–1331.
103. Navan P, Findley LJ, Jeffs JAR, et al. Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2003; 18(2):176–180.
104. Navan P, Findley LJ, Undy MB, et al. A randomly assigned double-blind cross-over study examining the relative anti-parkinsonian tremor effects of pramipexole and pergolide. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005; 12(1):1–8.
105. Pramipexole in levodopa-treated Parkinson disease patients of African, Asian, and Hispanic heritage. *Clinical Neuropharmacology*. 2007; 30(2):72–85.
106. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2002; 72(6):713–720.
107. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2006; 21(11):1844–1850.
108. Rascol O, Azulay J-P, Blin O, et al. Orodispersible sublingual piribedil to abort OFF episodes: a single dose placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2010; 25(3):368–376.
109. Reichmann H, Lachenmayer L. [1st long-term double-blind study of effectiveness and dyskinesia prevention of ropinirol]. *Der Nervenarzt*. 2000; 71(12):1012–1014.
110. Rektorová I, Rektor I, Bares M, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2003; 10(4):399–406.
111. Schapira AHV, Albrecht S, Barone P, et al. Rationale for delayed-start study of pramipexole in Parkinson's disease: the PROUD study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2010; 25(11):1627–1632.
112. Schrag AE, Brooks DJ, Brunt E, et al. The safety of ropinirole, a selective nonergoline dopamine agonist, in patients with Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*. 1998; 21(3):169–175.
113. Simon N, Micallef J, Reynier J-C, et al. End-of-dose akinesia after a single intravenous infusion of the dopaminergic agonist piribedil in Parkinson's disease patients: a pharmacokinetic/pharmacodynamic, randomized, double-blind study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2005; 20(7):803–809.
114. Splinter MY. Rotigotine: transdermal dopamine agonist treatment of Parkinson's disease and restless legs syndrome. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2007; 41(2):285–295.
115. Sweet RD, Wasterlain CG, McDowell FH. Piribedil, a dopamine agonist, in Parkinson's disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1974; 16(6):1077–1082.
116. Taylor AC, Beerah A, Citerone DR, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction at steady state between ropinirole and L-dopa in patients with Parkinson's disease. *Pharmacotherapy*. 1999; 19(2):150–156.
117. A multicenter Italian randomised study on early treatment of Parkinson disease: comparison of L-dopa, l-deprenyl and dopaminoagonists. Study design and short term results. The Italian Parkinson Study Group. *Italian Journal of Neurological Sciences*. 1992; 13(9):735–739.
118. Thomas A, Bonanni L, Di Iorio A, et al. End-of-dose deterioration in non ergolinic dopamine agonist monotherapy of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2006; 253(12):1633–1639.

119. Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2010; 25(7):858–866.
120. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Annals of Neurology*. 2003; 54(1):93–101.
121. Whone AL, Bailey DL, Remy P, et al. A technique for standardized central analysis of 6-(18)F-fluoro-L-DOPA PET data from a multicenter study. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 2004; 45(7):1135–1145.
122. Ziegler M, Castro-Caldas A, Del Signore S, et al. Efficacy of piribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2003; 18(4):418–425.

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Rozpowszechnienie choroby Parkinsona w Polsce wg stanu na rok 2004 [6].....	14
Tabela 2. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania	23
Tabela 3. Charakterystyka badań klinicznych dla rotygoty	32
Tabela 4. Charakterystyka badań klinicznych dla pramipeksolu.....	34
Tabela 5. Charakterystyka badań klinicznych dla ropinirolu	35
Tabela 6. Definicje odpowiedzi na leczenie dla porównania DA z PLC	37
Tabela 7. Podsumowanie analizy klinicznej dla porównania agonistów receptorów dopaminowych z placebo – wyniki dla parametrów względnych.....	57
Tabela 8. Podsumowanie analizy klinicznej dla porównania agonistów receptora dopaminowego z placebo – wyniki dla parametrów bezwzględnych.....	58
Tabela 9. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania ROT z PPX	60
Tabela 10. Podsumowanie wyników dla porównania pośredniego ROT z ROP i PPX – analiza podstawowa	62
Tabela 11. Podsumowanie wyników dla porównania pośredniego ROT z ROP i PPX – analiza wrażliwości	63
Tabela 12. Podsumowanie wyników opracowań wtórnych.....	69
Tabela 13. Formularz do oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	88
Tabela 14. Formularz do oceny siły dowodów naukowych wg GRADE.....	89
Tabela 15. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	90
Tabela 16. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	90
Tabela 17. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	91
Tabela 18. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez PubMed)	92
Tabela 19. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE.....	94
Tabela 20. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL	97
Tabela 21. Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach informacji medycznej	98
Tabela 22. Charakterystyka badania Barone 2007.....	101
Tabela 23. Charakterystyka badania Guttman 1997	102
Tabela 24. Charakterystyka badania LeWitt 2007	103
Tabela 25. Charakterystyka badania Liberman 1997	104
Tabela 26. Charakterystyka badania Liberman 1998	105
Tabela 27. Charakterystyka badania Mizuno 2007.....	106
Tabela 28. Charakterystyka badania Moller 2005	107
Tabela 29. Charakterystyka badania Pahwa 2007	108
Tabela 30. Charakterystyka badania Pinter 1999.....	109
Tabela 31. Charakterystyka badania Poewe 2007	110
Tabela 32. Charakterystyka badania Rascol 1996	112
Tabela 33. Charakterystyka badania Trenkwalder 2011 (RECOVER)	113
Tabela 34. Charakterystyka badania 248.525	114
Tabela 35. Charakterystyka badania Wermuth 1998.....	115
Tabela 36. Charakterystyka badania Wong 2003.....	116
Tabela 37. Porównanie pomiędzy klasyczną wersją skali oceny snu u osób z chorobą Parkinsona [68] oraz jej zmodyfikowaną wersją.....	117
Tabela 38. Wyniki pozostałych punktów końcowych dla porównania ROT z PLC.....	121
Tabela 39. Wyniki pozostałych punktów końcowych dla porównania PPX z PLC	121
Tabela 40. Wyniki pozostałych punktów końcowych dla porównania ROP z PLC.....	122
Tabela 41. Wyniki pozostałych punktów końcowych dla porównania ROT z PPX.....	122
Tabela 42. Wyniki głównych punktów końcowych badania Trenkwalder 2011	123

Tabela 43. Wyniki szczegółowej analizy bezpieczeństwa dla porównania ROT z PLC	124
Tabela 44. Wyniki szczegółowej analizy bezpieczeństwa dla porównania PPX z PLC	129
Tabela 45. Wyniki szczegółowej analizy bezpieczeństwa dla porównania ROP z PLC.....	134
Tabela 46. Wyniki szczegółowej analizy bezpieczeństwa dla porównania ROT z PPX.....	137
Tabela 47. Badania nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	138

14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Korzyść względna uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania DA + LD z PLC + LD – model efektów stałych	38
Wykres 2. Korzyść względna uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania DA + LD z PLC + LD – model efektów losowych	39
Wykres 3. Zmiana długości fazy „off” [godz.] dla porównania DA + LD z PLC + LD.....	40
Wykres 4. Zmiana długości fazy „off” [%] dla porównania DA + LD z PLC + LD	40
Wykres 5. Zmiana wyniku w skali UPDRS II dla porównania DA + LD z PLC + LD – model efektów stałych.....	42
Wykres 6. Zmiana wyniku w skali UPDRS II dla porównania DA + LD z PLC + LD – model efektów losowych	43
Wykres 7. Zmiana wyniku w skali UPDRS III dla porównania DA + LD z PLC + LD	44
Wykres 10. Redukcja dawki lewodopy [mg/d] dla porównania DA + LD z DA + LD – model efektów stałych.....	45
Wykres 11. Redukcja dawki lewodopy [mg/d] dla porównania DA + LD z DA + LD – model efektów losowych	46
Wykres 12. Ryzyko względne wystąpienia dyskinez dla porównania DA + LD z PLC + LD – model efektów stałych.....	47
Wykres 13. Ryzyko względne wystąpienia dyskinez dla porównania DA + LD z PLC + LD – model efektów losowych	48
Wykres 14. Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych dla porównania DA + LD z PLC + LD	49
Wykres 15. Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem dla porównania DA + LD z PLC + LD.....	50
Wykres 16. Ryzyko względne wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dla porównania DA + LD z PLC + LD	51
Wykres 17. Ryzyko względne utraty pacjentów z badania ogółem dla porównania DA + LD z PLC +LD	52
Wykres 18. Ryzyko względne utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania DA + LD z PLC + LD.....	53
Wykres 19. Ryzyko względne utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności dla porównania DA + LD z PLC + LD.....	54

15. ANEKS

15.1. Formularze do oceny wiarygodności badań randomizowanych

Tabela 13.
Formularz do oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Ocena w skali wg skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
	Suma		

15.2. Formularz do oceny siły dowodów naukowych

Tabela 14.
Formularz do oceny siły dowodów naukowych wg GRADE

FORMULARZ OCENY DOWODÓW NAUKOWYCH W SKALI GRADE				
Typ badania			Jakość dowodów naukowych	
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne			wysoka	
Badania obserwacyjne			średnia	
Inne typy badań			niska	
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:			Zwiększ punktację w przypadku, gdy:	
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związek/korelacja – istotny statystycznie wyniki RR >2 (<0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znacznych czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja – istotny statystycznie wyniki RR > 2 (<0,5) w oparciu o bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

15.3. Formularze do ekstrakcji danych

Tabela 15.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		p ^a
				n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 16.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	Komparator	p ^a

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

15.4. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 17.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego
	IB	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

15.5. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

Tabela 18.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#59	((#9) AND #57) AND #58	1209
#58	"Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR randomized controlled trial OR Random Allocation OR Double Blind Method OR Single Blind Method OR clinical trial OR "Clinical Trial, Phase I " [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase II "[Type] OR "Clinical Trial, Phase III "[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase IV "[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial "[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] OR "Multicenter Study "[Publication Type] OR "Clinical Trial "[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR (clinical AND trial*) OR ((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR Placebos OR placebo* OR randomly allocated OR (allocated AND random*)	72 968
#57	(((#13) OR #23) OR #30) OR #42) OR #56	39 977
56	(((((((((((#43) OR #44) OR #45) OR #46) OR #47) OR #48) OR #49) OR #50) OR #51) OR #52) OR #53) OR #54) OR #55	818
#55	mirapex	549
#54	SND-919	556
#53	SND919CL2x	548
#52	SND-919CL2x	548
#51	"SND 919CL2x"	548
#50	KNS-760704	551
#49	KNS760704	548
#48	"KNS 760704"	4
#47	2-amino-6-propylaminotetrahydrobenzothiazole	548
#46	2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole	548
#45	pramipexol*	809
#44	4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2,6-benzothiazole-diamine	549
#43	pramipexole	809
#42	(((((((((((#31) OR #32) OR #33) OR #34) OR #35) OR #36) OR #37) OR #38) OR #39) OR #40) OR #41	530
#41	pronoran	11
#40	Piribendyl	500
#39	Trivastal	508

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#38	ET495	506
#37	"ET 495"	40
#36	ET-495	513
#35	EU4200	500
#34	"EU 4200"	4
#33	EU-4200	503
#32	piribed*	500
#31	piribedil	500
#30	(((#24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28) OR #29	561
#29	SKF-101468	555
#28	"SKF 101468"	1
#27	4-(2-(di-n-propylamino)ethyl)-2(3H)-indolone	3
#26	requip	555
#25	ropinirol*	559
#24	ropinirole	555
#23	(((((((#14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22	266
#22	N-0924	205
#21	"N 0924"	3
#20	N-0923	209
#19	"N 0923"	23
#18	"N 0437"	205
#17	N-0437	205
#16	2-(N-n-propyl-N-2-thienylethylamino)-5-hydroxytetralin	0
#15	rotigotin*	142
#14	rotigotine	263
#13	((#10) OR #11) OR #12	39 808
#12	dopamin* agonist*	24 648
#11	dopaminergic agonist*	1232
#10	dopamine agonist*	29 761
#9	(((((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8	72 968

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#8	paralysis agitans	44 458
#7	akinetic-rigid	231
#6	shaking palsy	44 328
#5	parkinsonic	16
#4	parkinsonism	50 067
#3	parkinson*	71 829
#2	parkinson's disease	57 790
#1	parkinson	52 059
Data ostatniego przeszukania: 22 marca 2011 r.		

Tabela 19.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#92	#9 AND #57 AND #90 AND [embase]/lim	2658
#91	#9 AND #57 AND #90	2778
#90	#63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89	1 231 261
#89	allocated AND random*	22 911
#88	'randomly allocated'	14 926
#87	placebo*	258 730
#86	'placebos'/exp OR 'placebos'	187 782
#85	#81 AND #84	192 649
#84	#82 OR #83	322 180
#83	mask*	58 754
#82	blind*	266 919
#81	#77 OR #78 OR #79 OR #80	3 256 931
#80	tripl*	110 944
#79	treb*	7009
#78	doubl*	442 521
#77	singl*	2 869 879
#76	clinical AND trial*	1 069 980

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#75	'clinical trial'/exp OR 'clinical trial'	901 314
#74	'multicenter study'/exp OR 'multicenter study'	85 896
#73	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	292 506
#72	'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial'	387 857
#71	'clinical trial, phase iv'	5
#70	'clinical trial, phase iii'	19
#69	'clinical trial, phase ii'	19
#68	'clinical trial, phase i'	24
#67	'clinical trial'/exp OR 'clinical trial'	901 314
#66	'single blind method'/exp OR 'single blind method'	13 257
#65	'double blind method'/exp OR 'double blind method'	100 136
#64	'random allocation'/exp OR 'random allocation'	53 174
#63	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	292 506
#57	#13 OR #23 OR #30 OR #42 OR #56	99 655
#56	#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55	3831
#55	'mirapex'/exp OR mirapex	3692
#54	'snd 919'/exp OR 'snd 919'	3690
#53	snd919cl2x	1
#52	'snd 919cl2x'	1
#51	'snd 919cl2x'	1
#50	'kns 760704'	14
#49	kns760704	0
#48	'kns 760704'	14
#47	'2 amino 6 propylaminotetrahydrobenzothiazole'	0
#46	'2 amino 4,5,6,7 tetrahydro 6 propylaminobenzothiazole'/exp OR '2 amino 4,5,6,7 tetrahydro 6 propylaminobenzothiazole'	3682
#45	pramipexol*	3817
#44	'4,5,6,7 tetrahydro n6 propyl 2,6 benzothiazole diamine'	4
#43	'pramipexole'/exp OR pramipexole	3781
#42	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	1568

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#41	pronoran	15
#40	'piribendyl'/exp OR piribendyl	1484
#39	'trivastal'/exp OR trivastal	1494
#38	'et495'/exp OR et495	1486
#37	'et 495'/exp OR 'et 495'	1501
#36	'et 495'/exp OR 'et 495'	1501
#35	'eu4200'/exp OR eu4200	1484
#34	'eu 4200'/exp OR 'eu 4200'	1488
#33	'eu 4200'/exp OR 'eu 4200'	1488
#32	piribed*	1545
#31	'piribedil'/exp OR piribedil	1545
#30	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	3038
#29	'skf 101468'/exp OR 'skf 101468'	2987
#28	'skf 101468'/exp OR 'skf 101468'	2987
#27	'4 2 di n propylaminoethyl 2 3h indolone'/exp OR '4 2 di n propylaminoethyl 2 3h indolone'	2987
#26	'requip'/exp OR requip	2987
#25	ropinirol*	3038
#24	'ropinirole'/exp OR ropinirole	3031
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	901
#22	'n 0924'/exp OR 'n 0924'	861
#21	'n 0924'/exp OR 'n 0924'	861
#20	'n 0923'/exp OR 'n 0923'	862
#19	'n 0923'/exp OR 'n 0923'	862
#18	'n 0437'/exp OR 'n 0437'	873
#17	'n 0437'/exp OR 'n 0437'	873
#16	'2 n n propyl n 2 thienylethylamino 5 hydroxytetralin'	1
#15	rotigotin*	886
#14	'rotigotine'/exp OR rotigotine	885
#13	#10 OR #11 OR #12	96 197
#12	dopamin* AND agonist*	96 197

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#11	dopaminergic AND agonist*	26 037
#10	'dopamine'/exp OR dopamine AND agonist*	94 340
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	99 704
#8	'paralysis'/exp OR paralysis AND agitans	808
#7	'akinetik rigid'	294
#6	shaking AND ('palsy'/exp OR palsy)	94
#5	parkinsonic	24
#4	'parkinsonism'/exp OR parkinsonism	23 603
#3	parkinson*	99 554
#2	'parkinson s disease'/exp OR 'parkinson s disease'	74 348
#1	parkinson	87 795
Data ostatniego przeszukania: 22 marca 2011 r.		

Tabela 20.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#8	#1 AND #7	337
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1222
#6	pramipexole OR pramipexol* OR "KNS 760704" OR KNS760704 OR KNS-760704 OR "SND 919CL2x" OR SND-919CL2x OR SND919CL2x OR SND-919 OR mirapex	122
#5	piribedil OR piribed* OR EU-4200 OR "EU 4200" OR EU4200 OR ET-495 OR "ET 495" OR ET495 OR Trivastal OR Piribendyl OR pronoran	76
#4	ropinirole OR ropinirol* OR requip OR 4-(2-(di-n-propylamino)ethyl)-2(3H)-indolone OR "SKF 101468" OR SKF-101468	106
#3	rotigotine OR rotigotin* OR 2-(N-n-propyl-N-2-thienylethylamino)-5-hydroxytetralin OR N-0437 OR "N 0437" OR "N 0923" OR N-0923 OR "N 0924" OR N-0924 OR neupro	29
#2	dopamine agonist* OR dopaminergic agonist* OR dopamin* agonist*	1087
#1	parkinson OR parkinson's disease OR parkinson* OR parkinsonism OR parkinsonic OR shaking palsy OR akinetik-rigid OR paralysis agitans	2983
Data ostatniego przeszukania: 23 marca 2011 r.		

Tabela 21.
Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach informacji medycznej

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Movement Disorder Society (MDS)	Mirapex OR pramipexol OR pramipexole	46 (0)	23.03.2011
	Pronoran OR piribedyl OR Trivastal OR piribedil	12 (0)	
	Requip OR ropinirol OR ropinirole	34 (0)	
	rotigotin OR rotigotine OR Neupro	12 (0)	
American Academy of Neurology (AAN)	Mirapex OR pramipexol OR pramipexole	41 (1)	23.03.2011
	Pronoran OR piribedyl OR Trivastal OR piribedil	0 (0)	
	Requip OR ropinirol OR ropinirole	37 (1)	
	rotigotin OR rotigotine OR Neupro	261 (0)	
European Parkinson's Disease Association (EPDA)	Mirapex OR pramipexol OR pramipexole	67 (2)	23.03.2011
	Pronoran OR piribedyl OR Trivastal OR piribedil	1 (1)	
	Requip OR ropinirol OR ropinirole	91 (1)	
	rotigotin OR rotigotine OR Neupro	71 (2)	
European Federation of Neurological Societies (EFNS)	Mirapex OR pramipexol OR pramipexole	2 (0)	23.03.2011
	Pronoran OR piribedyl OR Trivastal OR piribedil	1 (0)	
	Requip OR ropinirol OR ropinirole	2 (0)	
	rotigotin OR rotigotine OR Neupro	1 (0)	
Parkinson's Disease Society of the UK (PDS UK)	Mirapex OR pramipexol OR pramipexole	27 (0)	23.03.2011
	Pronoran OR piribedyl OR Trivastal OR piribedil	1 (0)	
	Requip OR ropinirol OR ropinirole	30 (0)	
	rotigotin OR rotigotine OR Neupro	22 (0)	

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Rejestr badań GlaxoSmithKline (GSK)	Requip OR ropinirol OR ropinirole	118 (5)	23.03.2011
Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)	Mirapex OR pramipexol OR pramipexole	137 (0)	23.03.2011
	Pronoran OR piribedyl OR Trivastal OR piribedil	2 (0)	
	Requip OR ropinirol OR ropinirole	133 (0)	
	rotigotin OR rotigotine OR Neupro	41 (0)	
Europejska Agencja Leków (EMA)	Mirapex OR pramipexol OR pramipexole	713 (0)	23.03.2011
	Pronoran OR piribedyl OR Trivastal OR piribedil	1 (0)	
	Requip OR ropinirol OR ropinirole	104 (0)	
	rotigotin OR rotigotine OR Neupro	199 (0)	
INAHTA (wraz z wybranymi bazami instytucji stowarzyszonych w INAHTA)			
DAHTA @DIMDI – German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information	Mirapex OR pramipexol OR pramipexole	6 (0)	23.03.2011
	Pronoran OR piribedyl OR Trivastal OR piribedil	4 (0)	
	Requip OR ropinirol OR ropinirole	4 (0)	
	rotigotin OR rotigotine OR Neupro	3 (0)	
SBU – Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	Mirapex OR pramipexol OR pramipexole	3 (0)	23.03.2011
	Pronoran OR piribedyl OR Trivastal OR piribedil	0 (0)	
	Requip OR ropinirol OR ropinirole	3 (0)	
	rotigotin OR rotigotine OR Neupro	3 (0)	
CEDIT – Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques	Mirapex, pramipexol, pramipexole	0 (0)	23.03.2011
	Pronoran, piribedyl, Trivastal, piribedil	0 (0)	
	Requip, ropinirol, ropinirole	0 (0)	

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
	rotigotin, rotigotine, Neupro	0 (0)	
AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality	Mirapex OR pramipexol OR pramipexole	1 (1)	23.03.2011
	Pronoran OR piribedyl OR Trivastal OR piribedil	1 (0)	
	Requip OR ropinirol OR ropinirole	1 (0)	
	rotigotin OR rotigotine OR Neupro	1 (0)	
KCE – The Belgian Health Care Knowledge Centre	Mirapex OR pramipexol OR pramipexole; Pronoran OR piribedyl OR Trivastal OR piribedil; Requip OR ropinirol OR ropinirole; rotigotin OR rotigotine OR Neupro	0 (0)	23.03.2011
NHS QIS – Quality Improvement Scotland	Mirapex OR pramipexol OR pramipexole; Pronoran OR piribedyl OR Trivastal OR piribedil; Requip OR ropinirol OR ropinirole; rotigotin OR rotigotine OR Neupro	0 (0)	23.03.2011
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	Mirapex OR pramipexol OR pramipexole	0 (0)	23.03.2011
	Pronoran OR piribedyl OR Trivastal OR piribedil	0 (0)	
	Requip OR ropinirol OR ropinirole	0 (0)	
	rotigotin OR rotigotine OR Neupro	1 (1)	
NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence	Mirapex, pramipexol, pramipexole	1 (0)	23.03.2011
	Pronoran, piribedyl, Trivastal, piribedil	0 (0)	
	Requip, ropinirol, ropinirole	1 (0)	
	rotigotin, rotigotine, Neupro	0 (0)	

15.6. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Tabela 22.
Charakterystyka badania Barone 2007

Barone 2007 (ROP vs PLC)				
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia	
1) ≥ 30 r.ż.; 2) idiopatyczna PD; 3) II–IV wg H&Y w fazie „on”; 4) fluktuacje ruchowe pomimo stosowania stabilnej dawki LD przez ≥ 30 dni przed badaniem.			1) stosowanie DA w ciągu 30 dni przed badaniem lub w jego trakcie; 2) psychoza lub demencja znacznego stopnia; 3) epilepsja.	
Typ badania	Charakterystyka wyjściowa populacji			Interwencja
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, równoległe, superiority Ocena w skali Jadad: 5/5 Sponsor: Pfizer Inc.	Parametr	ROP	PLC	Okres wstępny (<i>run-in-period</i>): b.d. Schemat leczenia: ROP: 0,75-24 mg/d w 3 dawkach + LD Placebo: 3x/d + LD Dawkę LD dostosowywano w razie konieczności Okres leczenia: 40 tyg. (w tym 13-tyg. fazy dopasowania dawki oraz 1 tyg. faza wycofywania leczenia) Kointerwencje: dopuszczono kontynuację terapii amantadyną, selegiliną lub lekami antycholinergicznymi Oceniane punkty końcowe: dyskinezy, działania niepożądane ogółem, utrata z badania ogółem, utrata z powodu działań niepożądanych, utrata z powodu braku skuteczności
	Liczebność	316	316	
	Średni wiek (lata)	64,1	65,1	
	Płeć (% mężczyzn)	63	61	
	Czas choroby (średnia; lata)	5,6 ^a	6,1 ^a	
	Średni czas trwania fazy <i>off</i> (godz.)	7,02	7,25	
	Średni UPDRS II	13,9	14,7	
	Średni UPDRS III	30,9	31,3	
Średnia dawka LD (mg/d)	663,1	618,1		
Komentarz				
1. Metoda randomizacji: komputerowa (prawidłowa: 2 pkt w skali Jadad). 2. Metoda zaślepienia: podwójne zaślepienie z maskowaniem, in. <i>double dummy</i> (prawidłowa: 2 pkt w skali Jadad). 3. Ukrycie kodu alokacji: prawidłowe. 4. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych. 5. Utrata z badania ogółem: ROP vs PLC: 26% vs 39%. Przyczyny utraty z badania: opisane prawidłowo (1 pkt w skali Jadad). Analiza wyników skuteczności przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, a następnie zostali poddani ocenie w skali UPDRS. 6. Analiza wyników bezpieczeństwa została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.				

a – mediana

Tabela 23.
Charakterystyka badania Guttman 1997

Guttman 1997 (PPX vs PLC)				
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia	
1) ≥ 30 r.ż.; 2) idiopatyczna PD; 3) II–IV wg H&Y w czasie fazy „on”; 4) fluktuacje motoryczne mimo zoptymalizowanej dawki LD.			1) nietypowy parkinsonizm; 2) demencja, psychoza, napad padaczki ≤ 2 lat przed badaniem; 3) klinicznie istotna niewydolność nerek, wątroby lub serca; 4) podwyższony poziom bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, dehydrogenazy mlecznowej, aminotransferazy asparaginianowej lub kreatyniny; 5) retinopatia barwnikowa; 6) aktywna choroba nowotworowa; 7) zabieg chirurgiczny ≤ 180 dni poprzedzających badanie, który mógłby mieć wpływ na uczestnictwo; 8) przebyte stereotaktyczny zabieg operacyjny mózgu.	
Typ badania	Charakterystyka wyjściowa populacji			Interwencja
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, równoległe, superiority Ocena w skali Jadad: 3/5 Sponsor: Boehringer Ingelheim	Parametr	PPX	PLC	<u>Okres wstępny (run-in-period):</u> do 2 tyg. <u>Schemat leczenia:</u> PPX do 4,5 mg 3x/d dawkach + LD BROM do 30 mg 3x/d + LD PLC 3x/d. Dawkę LD dostosowywano w razie konieczności; nie mogła przekroczyć poziomu wyjściowego. <u>Okres leczenia:</u> 38 tyg. (w tym 12 tyg. fazy dopasowania dawki oraz 2 tyg. faza wycofywania leczenia) <u>Kointerwencje:</u> dopuszczano stabilną terapię lekami antycholinergicznymi, amantadyną i deprenylem. <u>Oceniane punkty końcowe:</u> zmiana długości fazy „off”, redukcja dawki lewodopy, dyskinezy, działania niepożądane ogółem, utrata z badania ogółem, utrata z powodu działań niepożądanych
	Liczebność	79	83	
	Średni wiek (lata)	62,89	63,72	
	Płeć (% mężczyzn)	61	64	
	Czas choroby (średnia; lata)	6 ^a	7,58 ^a	
	Średni czas trwania fazy off (godz.)	bd	bd	
	Średni UPDRS II	11 ^a	12 ^a	
	Średni UPDRS III	24 ^a	24 ^a	
Średnia dawka LD (mg/d)	bd	bd		
Komentarz				
1. Brak opisu metody randomizacji (0 pkt. w skali Jadad). 2. Brak opisu metody zaślepienia (0 pkt. w skali Jadad). 3. Ukrycie kodu alokacji: prawidłowe. 4. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych. 5. Utrata z badania ogółem: PPX vs PLC: 20% vs 40% Przyczyny utraty z badania: opisane prawidłowo (1 pkt w skali Jadad). 6. Analiza wyników została przeprowadzona zarówno zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz zostali poddani co najmniej jednej ocenie efektywności, jak i zgodnie z protokołem dla pacjentów, którzy ukończyli badanie.				

a – mediana

Tabela 24.
Charakterystyka badania LeWitt 2007

LeWitt 2007 (ROT vs PLC)				
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia	
1) ≥ 30 r.ż.; 2) idiopatyczna PD ≥ 3 lat, z klinicznymi cechami bradykinezji oraz ≥ 1 z pozostałych objawów motorycznych choroby (drżenie spoczynkowe, sztywność mięśni, zaburzenia stabilności postawy); 3) II–IV H&Y zarówno w stanie <i>on</i> jak i <i>off</i> ; 4) brak cech demencji; 5) stosowanie LD (>200 mg/d w dawkach podzielonych) w stabilnym schemacie ≥ 28 dni przed badaniem; 6) niewystarczająca kontrola objawów (ocena lekarza i występowanie stanów „off” $\geq 2,5$ godz./d).			1) DA, COMTI, metylfenidat, amfetamina, MAOAI, rezerpina, metyldopa czy neuroleptyki w ciągu 28 dni poprzedzających badanie; 2) wcześniejsze chirurgiczne metody leczenia PD.	
Typ badania	Populacja			Interwencja
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, równoległe, superiority Ocena w skali Jadad: 5/5 Sponsor: Schwarz Pharma	Parametr	ROT (8 mg/d)	ROT (12 mg/d)	PLC
	Liczebność	120	111	120
	Średni wiek (lata)	66,5	64,5	66,3
	Płeć (% mężczyzn)	66	64	62
	Czas choroby (średnia; lata)	7,7	7,8	7,7
	Średni czas trwania fazy <i>off</i> (godz.)	6,7	6,3	6,4
	Średni UPDRS II	13,3	13,6	13,0
	Średni UPDRS III	27,2	27,5	26,7
Średnia dawka LD (mg/d)	760	740	753	<u>Okres wstępny (run-in-period):</u> 2 tyg. dla dawki 8 mg/d 5 tyg. dla dawki 12 mg/d <u>Schemat leczenia:</u> ROT 8 mg/d TDS + LD ROT 12 mg/d TDS + LD PLC TDS + LD Dawkę LD dostosowywano w razie konieczności; nie mogła przekroczyć dawki wyjściowej <u>Okres leczenia:</u> 29 tyg. (w tym 5 tyg. fazy dopasowania dawki) <u>Kointerwencje:</u> dopuszczano stabilną terapię lekami antycholinergicznymi, selegilina, amantadyną, lekami uspokajającymi, nasennymi, anksjolitycznymi oraz przeciwdepresyjnymi. <u>Oceniane punkty końcowe:</u> odpowiedź na leczenie, zmiana długości fazy „off”, zmiana wyniku w skali UPDRS II, zmiana wyniku w skali UPDRS III, redukcja dawki lewodopy, dyskinezy, utrata z badania ogółem, utrata z powodu działań niepożądanych, utrata z powodu braku skuteczności
Komentarz				
1. Metoda randomizacji: komputerowa (prawidłowa: 2 pkt. w skali Jadad). 2. Metoda zaślepienia: placebo identyczne z badanym lekiem (prawidłowa: 2 pkt. w skali Jadad). 3. Ukrycie kodu alokacji: prawidłowe. 4. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych. 5. Utrata z badania ogółem: ROT 8 mg/d vs ROT 12 mg/d vs PLC: 28% vs 27% vs 23%. Przyczyny utraty z badania: opisane prawidłowo (1 pkt w skali Jadad). 6. Analiza wyników została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, dla których dostępne były pełne dane wyjściowe (baseline) i którzy odbyli przynajmniej jedną wizytę lekarską po ocenie danych wejściowych.				

Tabela 25.
Charakterystyka badania Liberman 1997

Lieberman 1997 (PPX vs PLC)				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1) ≥ 30 r.ż.; 2) idiopatyczna PD; 3) II–IV H&Y w czasie fazy „on”; 4) fluktuacje motoryczne spowodowane efektem końca dawki, pojawiające się ≥ 30 dni przed badaniem; 5) umiejętność prowadzenia dzienniczka pacjenta; 6) u kobiet w wieku rozrodczym – negatywny test ciążyowy.		1) nietypowa postać parkinsonizmu; 2) demencja; 3) blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia; 4) zespół chorego węzła zatokowego; 5) bradykardia; 6) zastoinowa niewydolność serca; 7) przebyty zawał mięśnia sercowego; 8) klinicznie istotna niewydolność wątroby i/lub nerek; 9) choroba nowotworowa; 10) operacja w okresie ≤ 180 dni poprzedzających badanie, która mógłby mieć wpływ na możliwość uczestnictwa; 11) przebyty stereotaktyczny zabieg operacyjny mózgu; 12) skurczowe ciśnienie krwi ≤ 100 mm Hg w pozycji leżącej lub hipotonia ortostatyczna.		
Typ badania	Populacja			Interwencja
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, równoległe, superiority Ocena w skali Jadad: 5/5 Sponsor: bd	Parametr	PPX	PLC	<u>Okres wstępny (run-in-period):</u> dwie pierwsze wizyty <u>Schemat leczenia:</u> PPX 0,375–4,5 mg/d w 3 dawkach + LD PLC 3x/d + LD Dawkę LD dostosowywano w razie konieczności; nie mogła przekroczyć dawki wyjściowej <u>Okres leczenia:</u> do 32 tyg. (w tym 7 tyg. fazy dopasowania dawki oraz 1 tyg. fazy wycofywania leczenia) <u>Kointerwencje:</u> dopuszczano stosowanie leków antycholinergicznym, deprenylu, i amantadyny. <u>Oceniane punkty końcowe:</u> zmiana długości fazy „off”, redukcja dawki lewodopy, dyskinezy, utrata z badania ogółem, utrata z powodu działań niepożądanych
	Liczebność	181	179	
	Średni wiek (lata)	63,3	63,4	
	Płeć (% mężczyzn)	66	65	
	Czas choroby (średnia; lata)	9,4	9,0	
	Średni czas trwania fazy off (godz.)	bd	bd	
	Średni UPDRS II	7,3	7,7	
	Średni UPDRS III	22,8	23,3	
Średnia dawka LD (mg/d)	bd	bd		
Komentarz				
1. Metoda randomizacji: komputerowa (prawidłowa: 2 pkt. w skali Jadad). 2. Metoda zaślepienia: placebo identyczne z badanym lekiem (prawidłowa: 2 pkt. w skali Jadad). 3. Ukrycie kodu alokacji: prawidłowe. 4. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych. 5. Utrata z badania ogółem: PPX vs PLC: 17% vs 22%. 6. Analiza wyników została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i byli poddani przynajmniej jednej ocenie efektywności.				

Tabela 26.
Charakterystyka badania Liberman 1998

Liberman 1998 (ROP vs PLC)			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1) PD; 2) II-IV H&Y (w fazie <i>off</i>), w której występują zaburzenia ruchowe stanowiące powikłania po terapii LD; 3) odpowiedź na terapię LD; 4) stabilna terapia preparatami Sinemet i/lub Sinemet CR przez okres minimum 4 tyg. poprzedzających badanie.		1) terapia lekami antyarytmicznymi, wazodylatorami, blokerami kanałów wapniowych, beta-blokerami, inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę, innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi (z wyjątkiem diuretyków); 2) psychozy, demencja, omdlenia, niewyrównana choroba serca, płuc, wątroby, nerek, zaburzenia endokrynologiczne, klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań klinicznych i laboratoryjnych; 3) rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 110 mm Hg; 4) nagła i nieprzewidywalna utrata efektywności LD nie powiązana z czasem jej podania; 5) kobiety w wieku reprodukcyjnym.	
Typ badania	Populacja		Interwencja
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, równoległe, superiority Ocena w skali Jadad: 5/5 Sponsor: SB Pharmaceuticals	Parametr	ROP	PLC
	Liczebność	95	54
	Średni wiek (lata)	bd	
	Płeć (% mężczyzn)	bd	bd
	Czas choroby (średnia; lata)	8,6	9,4
	Średni czas trwania fazy <i>off</i> (godz.)	bd	bd
	Średni UPDRS II	bd	bd
	Średni UPDRS III	bd	bd
Średnia dawka LD (mg/d)	759	843	Okres wstępny (<i>run-in-period</i>): 7 dni Schemat leczenia: ROP: 0,75–24mg 3x/d + LD PLC: 3x/d + LD Dawkę LD dostosowywano w razie konieczności Okres leczenia: 6 miesięcy Kointerwencje: dopuszczono kontynuację terapii amantadyną, selegiliną lub lekami antycholinergicznymi. Terapia innymi DA (bromokryptyna lub pergolid) była przerwana co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem badania. Oceniane punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, dyskinezy, utrata z badania ogółem, utrata z powodu działań niepożądanych, utrata z powodu braku skuteczności
Komentarz			
1. Metoda randomizacji: komputerowa (prawidłowa: 2 pkt. w skali Jadad). 2. Metoda zaślepienia: placebo identyczne z badanym lekiem (prawidłowa: 2 pkt. w skali Jadad). 3. Ukrycie kodu alokacji: prawidłowe. 4. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych. 5. Utrata z badania ogółem: ROP vs PLC: 22% vs 35%. 6. Analiza wyników została przeprowadzona zgodnie z intencją leczenia (<i>Intention-To-Treat</i>).			

Tabela 27.
Charakterystyka badania Mizuno 2007

Mizuno 2007 (ROP vs PLC)				
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia	
1) ≥ 20 r.ż.; 2) idiopatyczna PD; 3) II–IV wg H&Y; 4) diagnoza PD w oparciu o kryteria: obecność co najmniej 2 z 4 podstawowych objawów choroby, eliminacja innych przyczyn parkinsonizmu oraz dobra odpowiedź na leczenie LD; 5) stały schemat dawkowania LD przez ≥ 4 tyg. przed badaniem; 6) fluktuacje ruchowe lub niewystarczający efekt terapeutyczny LD przy jednoczesnej niemożności podniesienia dawki ze względu na działania niepożądane.			1) przyjmowanie DA w ciągu 4 tyg. przed badaniem; 2) przyjmowanie badanych leków w ciągu 12 tyg. przed badaniem; 3) ciężkie schorzenia dotyczące serca, nerek lub wątroby; 4) przebyty zabieg chirurgiczny z powodu PD; 5) objawowe niedociśnienie ortostatyczne; 6) ciężkie objawy psychiatryczne w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie; 7) ciąża (również planowana), karmienie piersią.	
Typ badania	Populacja			Interwencja
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe równoległe, superiority Ocena w skali Jadad: 4/5 Sponsor: GSK	Parametr	ROP	PLC	<u>Okres wstępny (run-in-period):</u> 4 tyg. <u>Schemat leczenia:</u> ROP: 0,75-15 mg w 3 dawkach + LD. PLC: 3x/d + LD Dawkę LD dostosowywano w razie konieczności (wystąpienie AE) <u>Okres leczenia:</u> 16 tyg. <u>Kointerwencje:</u> b.d. <u>Oceniane punkty końcowe:</u> odpowiedź na leczenie, zmiana wyniku w skali UPDRS II, zmiana wyniku w skali UPDRS III, dyskinezy, ciężkie działania niepożądane, utrata z badania ogółem, utrata z powodu działań niepożądanych, utrata z powodu braku skuteczności
	Liczebność	121	122	
	Średni wiek (lata)	64,9	64,7	
	Płeć (% mężczyzn)	44	45	
	Czas choroby (średnia; lata)	5,5	5,5	
	Średni czas trwania fazy <i>off</i> (godz.)	bd	bd	
	Średni UPDRS II	bd	bd	
	Średni UPDRS III	23,8	24,9	
Średnia dawka LD (mg/d)	325	319		
Komentarz				
1. Metoda randomizacji: brak opisu (1 pkt w skali Jadad). 2. Metoda zaślepienia: placebo identyczne z badanym lekiem (prawidłowa: 2 pkt. w skali Jadad). 3. Ukrycie kodu alokacji: prawidłowe. 4. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych. 5. Utrata z badania ogółem: ROP vs PLC: 20% vs 21%. 6. Analiza wyników: b.d.				

Tabela 28.
Charakterystyka badania Moller 2005

Moller 2005 (PPX vs PLC)				
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia	
1) zaawansowana PD; 2) fluktuacje motoryczne pomimo przyjmowania indywidualnie dobranej dawki LD.			b.d.	
Typ badania	Populacja			Interwencja
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, równoległe, superiority Ocena w skali Jadad: 3/5 Sponsor: Boehringer Ingelheim	Parametr	PPX	PLC	<u>Okres wstępny (run-in-period):</u> b.d. <u>Schemat leczenia:</u> PPX 0,375–4,5 mg w 3 dawkach + LD PLC 3x/d + LD Dawkę LD dostosowywano w razie konieczności; nie mogła przekroczyć dawki wyjściowej <u>Okres leczenia:</u> 31 tyg. (w tym 7 tyg. fazy dopasowania dawki) <u>Kointerwencje:</u> b.d. <u>Oceniane punkty końcowe:</u> odpowiedź na leczenie, zmiana długości fazy „off”, zmiana wyniku w skali UPDRS II, zmiana wyniku w skali UPDRS III, dyskinezy, utrata z badania ogółem, utrata z powodu działań niepożądanych, utrata z powodu braku skuteczności
	Liczebność	180	183	
	Średni wiek (lata)	63,4	64,7	
	Płeć (% mężczyzn)	62	68	
	Czas choroby (średnia; lata)	7,6	7,9	
	Średni czas trwania fazy off (godz.)	bd	bd	
	Średni UPDRS II	12,3 ^a	13,6 ^a	
	Średni UPDRS III	27,5	29,8	
Średnia dawka LD (mg/d)	638	649		
Komentarz				
<ol style="list-style-type: none"> 1. Metoda randomizacji: brak opisu (1 pkt w skali Jadad). 2. Metoda zaślepienia: brak opisu metody (1 pkt w skali Jadad). 3. Ukrycie kodu alokacji: prawidłowe. 4. Utrata z badania ogółem: PPX vs PLC: 23% vs 60%. 5. Analiza wyników została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, dla których dostępne były pełne dane wyjściowe (baseline) i którzy odbyli przynajmniej jedną wizytę lekarską po ocenie danych wyjściowych. 				

a – średnia „on/off”

Tabela 29.
Charakterystyka badania Pahwa 2007

Pahwa 2007 (ROP vs PLC)				
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia	
1) ≥ 30 r.ż.; 2) idiopatyczną PD; 3) II–IV H&Y; 1) akinezja i fluktuacje motoryczne mimo zoptymalizowanej dawki LD; 4) stabilny schemat dawkowania LD co najmniej przez 28 dni przed badaniem; 5) stan „off” ≥ 3 godz./d.			1) ciężkie dyskinezje powodujące niepełnosprawność albo dyskinezje dwufazowe; 2) stosowanie DA w ciągu 4 tyg. przed badaniem; 3) ciężkie lub niekontrolowane schorzenia psychiatryczne, neurologiczne lub inne; 4) klinicznie znaczące nieprawidłowości w testach laboratoryjnych; 5) niedociśnienie ortostatyczne powodujące ciężkie zawroty głowy lub omdlenia; 6) demencja; 7) uzależnienie od leków lub alkoholu; 8) niedawne zakończenie, rozpoczęcie lub zmiana dawki hormonalnej terapii zastępczej lub innej terapii która znacząco zmienia działanie cytochromu P450 1A2.	
Typ badania	Populacja			Interwencja
Randomizowane, podwójnie zaślepiene, wielośrodkowe, równoległe, superiority Ocena w skali Jadad: 5/5 Sponsor: GSK, Skye Pharma	Parametr	ROP	PLC	<u>Okres wstępny (run-in-period):</u> 14 dni <u>Schemat leczenia:</u> ROP: 2–24 mg 1x/d + LD PLC: 1x/d + LD Dawkę LD dostosowywano w razie konieczności; jeśli pacjenci przyjmowali >6 tabletek LD, dawka LD mogła być zmniejszona, jeśli dawka ROP osiągnęła 8 mg/d <u>Okres leczenia:</u> 24 tyg. (w tym 8 tyg. fazy dopasowania dawki oraz 1 tyg. fazy wycofywania leczenia) <u>Kointerwencje:</u> dopuszczano stabilną terapię lekami antycholinergicznymi, amantadyną, seligiliną, COMTI. Niedozwolone było stosowanie neuroleptyków i leków przeciwwymiotnych. <u>Oceniane punkty końcowe:</u> odpowiedź na leczenie, zmiana wyniku w skali UPDRS II, zmiana wyniku w skali UPDRS III, wynik w skali PDSS, redukcja dawki lewodopy, dyskinezy, działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, utrata z badania ogółem, utrata z powodu działań niepożądanych, utrata z powodu braku skuteczności
	Liczebność	202	191	
	Średni wiek (lata)	66,3	66,0	
	Płeć (% mężczyzn)	58	68	
	Czas choroby (średnia; lata)	8,6	8,6	
	Średni czas trwania fazy off (godz.)	7,0	7,0	
	Średni UPDRS II	13,9	14,2	
	Średni UPDRS III	29,8	30,7	
	Średnia dawka LD (mg/d)	824	776	
Komentarz				
1. Metoda randomizacji: randomizacja komputerowa, blokowa (prawidłowa: 2 pkt. w skali Jadad). 2. Metoda zaślepienia: placebo identyczne z badaniem lekiem (prawidłowa: 2 pkt. w skali Jadad). 3. Ukrycie kodu alokacji: prawidłowe. 4. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych. 5. Utrata z badania ogółem: ROP vs PLC: 17% vs 30%. 6. Analiza wyników została przeprowadzona zarówno zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz zostali poddani co najmniej jednej ocenie efektywności jak i zgodnie z protokołem dla pacjentów, którzy nie naruszyli protokołu badania.				

a – średnia „on/off”

Tabela 30.
Charakterystyka badania Pinter 1999

Pinter 1999 (PPX vs PLC)				
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia	
1) idiopatyczna PD; 2) fluktuacje ruchowe lub ruchy mimowolne pomimo terapii LD; 3) II–IV wg H&Y.			1) kobiety w wieku rozrodczym; 2) parkinsonizm spowodowany innymi schorzeniami neurodegeneracyjnymi; 3) demencja, epilepsja; 4) przebyty zabieg neurochirurgiczny; 5) inne ciężkie choroby; 6) DA, MAOAI, neuroleptyki, metyldopa, klonidyna, rezerpina, antagoniści kanałów wapniowych.	
Typ badania	Populacja			Interwencja
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, równoległe, superiority Ocena w skali Jadad: 3/5 Sponsor: bd	Parametr	PPX	PLC	<u>Okres wstępny (run-in-period):</u> do 2 tyg. <u>Schemat leczenia:</u> PPX 0,2–5 mg/d + LD PLC + LD Dawka LD pozostawała stała przez czas trwania badania <u>Okres leczenia:</u> 12 tyg. (w tym 7 tyg. fazy dopasowania dawki oraz 1 tyg. fazy wycofywania leczenia) <u>Kointerwencje:</u> dopuszczano stabilną terapię MAOBI i amantadyną <u>Oceniane punkty końcowe:</u> odpowiedź na leczenie, zmiana długości fazy „off”, zmiana wyniku w skali UPDRS II, zmiana wyniku w skali UPDRS III, redukcja dawki lewodopy, dyskinezy, działania niepożądane ogółem, utrata z badania ogółem, utrata z powodu działań niepożądanych, utrata z powodu braku skuteczności
	Liczebność	34	44	
	Średni wiek (lata)	59,3	60,7	
	Płeć (% mężczyzn)	59	71	
	Czas choroby (średnia; lata)	7,8	8,5	
	Średni czas trwania fazy off (godz.)	bd	bd	
	Średni UPDRS II	13,0	12,7	
	Średni UPDRS III	33,5	30,5	
Średnia dawka LD (mg/d)	538	593		
Komentarz				
1. Metoda randomizacji: brak opisu (1 pkt w skali Jadad). 2. Metoda zaślepienia: brak opisu (1 pkt w skali Jadad). 3. Ukrycie kodu alokacji: prawidłowe. 4. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych. 5. Utrata z badania ogółem: PPX vs PLC: 16% vs 14%. 6. Analiza wyników została przeprowadzona zarówno zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz zostali poddani co najmniej jednej ocenie efektywności, jak i zgodnie z protokołem dla pacjentów, którzy ukończyli badanie.				

Tabela 31.
Charakterystyka badania Poewe 2007

Poewe 2007 (ROT vs PPX vs PLC)					
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
1) ≥ 30 r.ż.; 2) idiopatyczna PD ≥ 3 lata; 3) LD > 300 mg/d w dawkach podzielonych i/lub innych leków przeciwparkinsonowskich w stabilnym schemacie ≥ 28 dni przed badaniem; 4) fluktuacje motoryczne związane z efektem końca dawki (stan „off” $\geq 2,5$ godz./d); 5) \geq II H&Y w stanie „on” i \leq IV H&Y w stanie „off”.			1) niewłaściwie prowadzone dzienniczki pacjentów; 2) DA w ciągu 28 dni poprzedzających badanie; 3) nietypowa postać parkinsonizmu; 4) PD leczona chirurgicznie; 5) demencja, halucynacje lub psychozy; 6) hipotonia ortostatyczna; 7) przebyty zawał mięśnia sercowego; 8) odstęp QTc > 450 ms dla mężczyzn oraz > 470 ms dla kobiet; 9) reakcje nadwrażliwości spowodowane stosowaniem adhezyjnych TDS; 10) przyjmowanie badanych leków w ciągu 28 dni poprzedzających badanie; 11) przyjmowanie MAOAI, leków stymulujących uwalnianie dopaminy, tolkaponu, neuroleptyków, cymetydyny, ranitydyny, diltiazemu, triamterenu, werapamilu, chinidyny lub chininy.		
Typ badania	Populacja				Interwencja
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, równoległe, superiority względem PLC non inferiority względem PPX Ocena w skali Jadad: 5/5 Sponsor: Schwarz Pharma	Parametr	ROT	PPX	PLC	<u>Okres wstępny (run-in-period):</u> 4 tyg. <u>Schemat leczenia:</u> ROT 4–16 mg/d TDS + PLC p.o. + LD PPX 0,375–4,5 mg/d p.o. + PLC TDS + LD PLC TDS + PLC p.o. + LD Dawkę LD dostosowywano w razie konieczności; nie mogła przekroczyć dawki wyjściowej <u>Okres leczenia:</u> 24 tyg. (w tym 7 tyg. fazy dopasowania dawki oraz 6-dniowa faza wycofywania leczenia) <u>Kointerwencje:</u> dopuszczano stabilną terapię innymi przyjmowanymi wcześniej lekami przeciwparkinsonowymi. <u>Oceniane punkty końcowe:</u> odpowiedź na leczenie, zmiana długości fazy „off”, zmiana wyniku w skali UPDRS II, zmiana wyniku w skali UPDRS III, dyskinezy, działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, utrata z badania ogółem, utrata z powodu działań niepożądanych, utrata z powodu braku skuteczności
	Liczebność	204	201	101	
	Średni wiek (lata)	64,3	63,2	65,0	
	Płeć (% mężczyzn)	66	56	71	
	Czas choroby (średnia; lata)	8,5			
	Średni czas trwania fazy off (godz.)	6,0	6,2	6,6	
	Średni UPDRS II	12,3	12,1	12,8	
	Średni UPDRS III	26,3	26,4	26,8	
Średnia dawka LD (mg/d)	795	813	814		
Komentarz					
1. Metoda randomizacji: komputerowa (prawidłowa: 2 pkt. w skali Jadad). 2. Metoda zaślepienia: placebo identyczne z badanym lekiem (prawidłowa: 2 pkt. w skali Jadad). 3. Ukrycie kodu alokacji: prawidłowe.					

4. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych.
5. Utrata pacjentów z badania: RÖT vs PPX vs PLC: 13% vs 18% vs 18%.
6. Analiza wyników została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, dla których dostępne były pełne dane wyjściowe (baseline) i którzy odbyli przynajmniej jedną wizytę lekarską po ocenie danych wyjściowych.

Tabela 32.
Charakterystyka badania Rascol 1996

Rascol 1996 (ROP vs PLC)				
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia	
1) 30–80 lat; 2) PD nie kontrolowana przez LD, z umiarkowaną niepełnosprawnością; 3) historia leczenia LD 3–10 lat, w momencie badania powikłana fluktuacjami motorycznymi, efektem końca dawki lub zjawiskiem on-off; stan choroby wymagający podawania LD 3–7 x dz.; 4) nie zmieniony poziom dawkowania LD 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 5) zakończenie terapii DA na 2 tyg. przed rozpoczęciem badania.			1) V wg H&Y; 2) pacjenci z objawowym ortostatycznym niedociśnieniem; 3) psychoza, demencja; 4) inne niż PD schorzenia neurologiczne; 5) ciężkie nie dające się przewidzieć wahania stanu pacjentów oraz ciężkie dyskinezy powodujące niepełnosprawność; 6) pacjenci wymagający podskórnych iniekcji apomorfiny.	
Typ badania	Populacja			Interwencja
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe równoległe, superiority Ocena w skali Jadad: 4/5 Sponsor: bd	Parametr	ROP	PLC	Okres wstępny (<i>run-in-period</i>): 1 tydz. Schemat leczenia: ROP: 0.5-4.0 mg 2x/d + LD PLC: 2x/d + LD Dawka LD pozostawała stała przez czas trwania badania Okres leczenia: 12 tyg. Kointerwencje: dopuszczano stabilną terapię innymi lekami przeciwparkinsonowskimi (lekami antycholinergicznymi, amantadyną, selegiliną), nie dopuszczono stosowania antagonistów dopaminy (domperidon, metoklopramid, sulpirid). Oceniane punkty końcowe: dyskinezy, działania niepożądane ogółem, utrata z badania ogółem, utrata z powodu działań niepożądanych, utrata z powodu braku skuteczności
	Liczebność	23	23	
	Średni wiek (lata)	62	63	
	Płeć (% mężczyzn)	61	61	
	Czas choroby (średnia; lata)	8	8	
	Średni czas trwania fazy off (godz.)	bd	bd	
	Średni UPDRS II	2	1	
	Średni UPDRS III	12	13	
Średnia dawka LD (mg/d)	663	715		
Komentarz				
1. Metoda randomizacji: brak opisu (1 pkt. w skali Jadad). 2. Metoda zaślepienia: placebo identyczne z badanym lekiem (prawidłowa: 2 pkt. w skali Jadad). 3. Ukrycie kodu alokacji: prawidłowe. 4. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych. 5. Utrata z badania ogółem: ROP vs PLC: 9% vs 39%. 6. Analiza wyników została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia w odniesieniu do pacjentów, którzy byli randomizowani i odbyli choć jedną wizytę po zastosowaniu leku oraz zgodnie z protokołem.				

Tabela 33.
Charakterystyka badania Trenkwalder 2011 (RECOVER)

Trenkwalder 2011 (ROT vs PLC)				
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia	
1) ≥ 18 r.ż; 2) I–IV wg H&Y; 3) niepełna kontrola wczesnoporannych objawów motorycznych, stwierdzona przez lekarza; 4) diagnoza PD w oparciu o obecność bradykinezji oraz co najmniej 1 z: drżenie w trakcie spoczynku, sztywność, upośledzenie odruchów postawy.			1) zmieniony poziom dawkowania LD 28 dni przed rozpoczęciem badania; 2) brak stabilnego dawkowania leków antycholinergicznym, inhibitorów monoaminowej oksydazy-B, antagonistów NMDA, enatkaponu, leków uspokajających i nasennych, selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, leków przeciwłękowych i innych wpływających na centralny układ nerwowy < 28 dni przed rozpoczęciem badania, konieczność zmiany dawki ww leków w trakcie badania; 3) LD w systemie kontrolowanego uwalniania, inne działające centralnie leki dopaminergiczne, inhibitory monoaminowej oksydazy-A, tolkapon, budygina lub neuroleptyki (z wyjątkiem olanzapiny, zyprazidonu, aripiprazolu, klozapiny oraz kwetiapiny) < 28 dni przed rozpoczęciem badania.	
Typ badania	Populacja			Interwencja
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe równoległe, superiority? Ocena w skali Jadad: 5/5 Sponsor: Schwartz Bioscience GmbH	Parametr	ROT	PLC	Okres wstępny (<i>run-in-period</i>): 4 tyg. Schemat leczenia: ROT: 2–16 mg 1x/d (dawkowanie rozpoczynano od 2 mg/d i zwiększono przez 1–8 tyg, do osiągnięcia odpowiedniej kontroli wczesnoporannego upośledzenia motoryki do maks. 16 mg/d) PLC: 1x/d Dawka LD w systemie natychmiastowego uwalniania (jeśli stosowana) pozostawała stała przez okres leczenia Okres leczenia: 4 tyg. Oceniane punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, zmiana wyniku w skali UPDRS II, zmiana wyniku w skali UPDRS III, wynik w skali PDSS-2, działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, utrata z powodu działań niepożądanych
	Liczebność	75	44	
	Średni wiek (lata)	66,0	66,3	
	Płeć (% mężczyzn)	64,0	54,5	
	Czas choroby (średnia; lata)	b.d.	b.d.	
	Średni czas trwania fazy off (godz.)	b.d.	bd	
	Średni UPDRS II	b.d.	b.d.	
	Średni UPDRS III	> 30	> 30	
Średnia dawka LD (mg/d)	b.d.	b.d.		
Komentarz				
1. Metoda randomizacji: komputerowa (1 pkt. w skali Jadad). 2. Metoda zaślepienia: placebo identyczne z badanym lekiem (prawidłowa: 2 pkt. w skali Jadad). 3. Ukrycie kodu alokacji: bd. 4. Utrata z badania ogółem: ROT vs PLC: 13% vs 18%. 5. Analiza wyników została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia w odniesieniu do pacjentów, którzy byli randomizowani, otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, zostali ocenieni na początku badania i odbyli przynajmniej jedną wizytę po zastosowaniu leku.				

Tabela 34.
Charakterystyka badania 248.525

248.525 TRIAL (PPX ER vs PPX IR vs PLC)					
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
5) idiopatyczna PD (wg UK Brain Bank) trwająca min. 2 lata; 6) II-IV wg zmodyfikowanej H&Y w fazie „on”; 7) zoptymalizowana, stabilna terapia LD z lub bez inhibitora dekarboksylazy i/lub entakaponem trwająca min. 4 tyg. przed badaniem; 8) fluktuacje ruchowe z fazą „off” trwającą min 2 godz. w ciągu dnia; 9) nie przyjmowanie DA w ciągu 8 tyg. poprzedzających badanie.			4) nietypowy parkinsonizm; 5) demencja (Mini-Mental State Examination<24); 6) psychozy z wyłączeniem halucynacji polekowych; 7) przebyty zabieg głębokiej stymulacji mózgu; 8) znaczne nieprawidłowości w EKG lub klinicznie istotne niedociśnienie; 9) leczenie blokujące działanie dopaminy przyjmowane w ciągu 4 tyg. przed badaniem; 10) klirens kreatyniny <50 ml/min.		
Typ badania	Charakterystyka wyjściowa populacji				Interwencja
Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, równoległe, superiority Ocena w skali Jadad: 5/5 Sponsor: Boehringer Ingelheim	Parametr	PPX ER	PPX IR	PLC	Okres wstępny (<i>run-in-period</i>): b.d. Schemat leczenia: PPX ER: 0,375-4,5 mg 1x/d + LD PPX IR: 0,375-4,5 mg w 3 dawkach podzielonych + LD PLC: 3x/d + LD Okres leczenia: 34 tyg. (w tym 7 tyg. faza dopasowania dawki oraz 1 tyg. faza wycofywania leczenia) Kointerwencje: dopuszczono kontynuację terapii (min 4 tyg. stabilnego dawkowania przed badaniem) lekami antycholinergicznymi, inhibitorami MAO B, amantadyną, inhibitorami COMT i B-blokerami jeśli były stosowane do leczenia PD Oceniane punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, zmiana wyniku w skali UPDRS II, zmiana wyniku w skali UPDRS III, dyskinezy, działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, utrata z badania ogółem, utrata z powodu działań niepożądanych
	Liczebność	165	175	178	
	Średni wiek (lata)	61,6	62,0	60,9	
	Płeć (% mężczyzn)	56,1	56	52,8	
	Czas choroby (średnia; lata)	6,1	6,6	5,9	
	Średni czas trwania fazy off (godz.)	5,8	6	6,0	
	Średni UPDRS II	12,7	12,3	11,9	
	Średni UPDRS III	29,0	28,3	27,7	
Średnia dawka LD (mg/d) (dotyczy pacjentów ocenianych w analizie skuteczności)	568	610	569		
Komentarz					
1. Metoda randomizacji: komputerowa (prawidłowa: 2 pkt w skali Jadad). 2. Metoda zaślepienia: podwójne zaślepienie z maskowaniem, in. <i>double dummy</i> (prawidłowa: 2 pkt w skali Jadad). 3. Ukrycie kodu alokacji: prawidłowe. 4. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych. 5. Utrata z badania ogółem: PPX ER vs PPX IR vs PLC: 12% vs 7% vs 12%. Przyczyny utraty z badania: opisane prawidłowo (1 pkt w skali Jadad). 6. Analiza wyników skuteczności została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (<i>modified Intention-To-Treat</i>) w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, a następnie przeszli co najmniej jedną ocenę <i>post baseline</i> . 7. Analiza wyników bezpieczeństwa została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (<i>modified Intention-To-Treat</i>) w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.					

Tabela 35.
Charakterystyka badania Wermuth 1998

Wermuth 1998 (PPX vs PLC)				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1) mężczyźni 30–75 lat oraz kobiety powyżej wieku rozrodczego z PD; 2) II–IV wg H&Y; 3) powikłania stosowania LD (dyskinezy, fluktuacje ruchowe, dystonie, akinezyje, efekt końca dawki).		1) poważne choroby, które mogłyby zakłócać udział w badaniu, a w szczególności: nieidiopatyczna postać PD, PD oporna na leczenie DA, demencja, epilepsja, zabieg neurochirurgiczny przeprowadzony w ciągu 10 lat poprzedzających badanie, wewnątrzczaszkowa operacja naczyniowa ≤6 miesięcy przed badaniem; 2) znaczna niewydolność nerek lub wątroby; 3) ciężkie choroby sercowo-naczyniowe, w szczególności zaburzenia przewodzenia, zawał mięśnia sercowego ≤6 miesięcy przed badaniem, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie.		
Typ badania	Populacja		Interwencja	
Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, równoległe, superiority Ocena w skali Jadad: 3/5 Sponsor: bd	Parametr	PPX	PLC	
	Liczebność	36	33	<u>Okres wstępny (run-in-period):</u> b.d. <u>Schemat leczenia:</u> PPX 0,2– 5 mg w 4 dawkach + LD PLC 4x/d + LD Dawkę LD dostosowywano w razie konieczności <u>Okres leczenia:</u> 12 tyg. (w tym 7 tyg. fazy dopasowania dawki oraz 1 tyg. fazy wycofywania leczenia) <u>Kointerwencje:</u> dopuszczano stabilną terapię deprenylem, lekami antycholinergicznymi, amantadyną, lekami przeciwdepresyjnymi <u>Oceniane punkty końcowe:</u> odpowiedź na leczenie, zmiana długości fazy „off”, redukcja dawki lewodopy, dyskinezy, działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, utrata z badania ogółem
	Średni wiek (lata)	63,2	62,1	
	Płeć (% mężczyzn)	56	61	
	Czas choroby (średnia; lata)	10,1	9,9	
	Średni czas trwania fazy off (godz.)	bd	bd	
	Średni UPDRS II	bd	bd	
	Średni UPDRS III	bd	bd	
Średnia dawka LD (mg/d)	bd	bd		
Komentarz				
1. Metoda randomizacji: brak opisu (1 pkt w skali Jadad). 2. Metoda zaślepienia: placebo identyczne z badanym lekiem (prawidłowa: 2 pkt. w skali Jadad). 3. Ukrycie kodu alokacji: prawidłowe. 4. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych. 5. Utrata z badania ogółem: PPX vs PLC: 17% vs 15%. 6. Analiza wyników została przeprowadzona zarówno zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, jak i zgodnie z protokołem dla pacjentów, którzy ukończyli badanie.				

Tabela 36.
Charakterystyka badania Wong 2003

Wong 2003 (PPX vs PLC)				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1) ≥ 30 r.ż.; 2) objawowa, idiopatyczna PD; 3) I-IV H&Y; 7) 3 spośród 4 objawów motorycznych choroby (bradykinezja, drżenie spoczynkowe, sztywność mięśni, zaburzenia stabilności postawy); 4) stabilna dawka LD przez co najmniej 1 mies. przed badaniem.		1) parkinsonizm atypowy; 2) demencja; 3) poważna choroba serca, nerek, wątroby, choroba nowotworowa; 4) DA (pergoli, bromokryptyna) w ciągu 2 mies. poprzedzających badanie; 5) leki działające ośrodkowo w ciągu 60 dni poprzedzających badanie; 6) metylfenidat, cynaryzyna, rezerpina, amfetamina MAOAI w ciągu 3 mcy poprzedzających badanie; 7) neuroleptyki, metyldopa, flunaryzyna w ciągu 6 mcy poprzedzających badanie.		
Typ badania	Populacja		Interwencja	
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, równoległe, superiority Ocena w skali Jadad: 3/5 Sponsor: Pharmacia	Parametr	PPX	PLC	
	Liczebność	50	54	<u>Okres wstępny (run-in-period):</u> 1 tydz. lub dłużej <u>Schemat leczenia:</u> PPX: 0,125–1,5 mg 3x/d + LD PLC: 3x/d + LD Dawkę LD dostosowywano w razie konieczności <u>Okres leczenia:</u> 15 tyg. (w tym 7 tyg fazy dopasowania dawki) <u>Kointerwencje:</u> dopuszczano stabilną terapię selegiliną, lekami antycholinergicznymi lub amantadyną <u>Oceniane punkty końcowe:</u> zmiana wyniku w skali UPDRS II, zmiana wyniku w skali UPDRS III
	Średni wiek (lata)	58,84	60,94	
	Płeć (% mężczyzn)	66	73	
	Czas choroby (średnia; lata)	4,49	4,33	
	Średni czas trwania fazy off (godz.)	bd	bd	
	Średni UPDRS II	10,74	10,78	
	Średni UPDRS III	26,69	26,58	
Średnia dawka LD (mg/d)	bd	bd		
Komentarz				
1. Metoda randomizacji: brak opisu (1 pkt w skali Jadad). 2. Metoda zaślepienia: brak opisu (1 pkt w skali Jadad). Ukrycie kodu alokacji: prawidłowe. 3. Grupy porównywalne pod względem podanych cech demograficznych i klinicznych. 4. Utrata z badania ogółem: PPX vs PLC: 13% vs 10%. 5. Analiza wyników została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia w odniesieniu do pacjentów, którzy byli randomizowani i odbyli choć jedną wizytę po zastosowaniu leku.				

15.7. Skala oceny snu (wersja klasyczna i zmodyfikowana)

Tabela 37. Porównanie pomiędzy klasyczną wersją skali oceny snu u osób z chorobą Parkinsona [68] oraz jej zmodyfikowaną wersją

PDSS	PDSS-2
Skala zastosowana w badaniu Pahwa 2007	Skala zastosowana w badaniu RECOVER (Trenkwalder 2011)
Podstawowe informacje:	
Liczba pytań: 15	Liczba pytań: 15
Skala: liniowa, 0–10 pkt. za każde z pytań, można wybierać wartości z dokładnością do 1 miejsca po przecinku (chory zaznacza odpowiedź na 10 cm linii, badacz przy pomocy podziałki odczytuje wynik – w mm przeliczanych na punkty)	Skala: 0–4 pkt. za każde z pytań, chory zakreśla kwadrat z wybraną liczbą punktów
Maksymalna liczba punktów: 150	Maksymalna liczba punktów: 60
Im wyższy wynik punktowy, tym lepsza jakość oraz rzadziej występujące zaburzenia snu u pacjenta	Im wyższy wynik punktowy, tym gorsza jakość oraz częściej występujące zaburzenia snu u pacjenta
Ocena na podstawie ostatniego tygodnia.	Ocena na podstawie ostatniego tygodnia.
Różnice w pytaniach:^a	
5. Pytanie dotyczy problemów ze snem związanych z ciągłym poruszaniem się/ wierceniem się (<i>fidget</i>) w łóżku	5. Pytanie dotyczy zaburzeń snu spowodowanych odczuwanym przymusem do poruszania kończynami
9. Pytanie dotyczy problemu nietrzymania moczu spowodowanego z trudnościami lub niemożnością poruszania się spowodowanymi fazą „off”	9. Pytanie dotyczy dyskomfortu związanego z trudnościami w poruszaniu się w łóżku (np. obrócenie się pacjenta na „drugą stronę”) spowodowanego unieruchomieniem ciała (<i>immobility</i>)
10. Pytanie dotyczy zdrętwienia kończyn lub odczuwania mrowienia powodujących przerwanie snu w nocy	10. Pytanie dotyczy odczuwania bólu kończyn, który powoduje przerwanie snu w nocy
15. Pytanie dotyczy nieoczekiwanego zapadnięcia w sen podczas dnia	15. Pytanie dotyczy przerwania snu z powodu chrapania lub trudności z oddychaniem

a – pytania 1–4, 6–8 oraz 12–14 nie różnią się pomiędzy skalami

15.8. Charakterystyki i wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Metodyka	Przeszukane bazy/limit czasowy	Porównania	Liczba badań/ Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Okres obserwacji [mies.]	Wyniki
Talati 2009 [63]	Przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą	MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science, Cochrane Database, analiza referencji odnalezionych badań i przeglądów / 1990–lipiec 2007	Populacja: PD Interwencja: DA (pergolid, brokomryptyna, kabergolina, PPX, pirybedyl, ROT, ROP, sumanirol) + LD vs PLC + LD	15/4391	Redukcja dawki LD; poprawa wyniku w skali UPDRS II i III; redukcja fazy „off”; utrata pacjentów z badania; działania niepożądane: dyskinezy, halucynacje, śmiertelność	3–10	Poprawa wyniku w skali UPDRS II: WMD = -2,20 [-2,64; -1,76], p < 0,0001 Poprawa wyniku w skali UPDRS III: WMD = -5,56 [-6,82; -4,31], p < 0,0001 Redukcja fazy „off”: WMD = -1,20 [-1,78; -0,62], p < 0,0001 Redukcja dawki LD: WMD = -128,5 [-175,0; -0,82], p < 0,0001 Utrata pacjentów z badania: OR = 0,92 [0,74; 1,13]; p = 0,423 Dyskinezy: OR = 3,27 [2,65; 4,03], p < 0,0001 Halucynacje: OR = 3,34 [2,44; 4,58], p < 0,0001 Śmiertelność: OR = 0,48 [0,19; 1,23], p = 0,125

Autor	Metodyka	Przeszukane bazy/limit czasowy	Porównania	Liczba badań/ Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Okres obserwacji [mies.]	Wyniki
Stowe 2011 [62]	Przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library) MEDLINE, EMBASE, PubMed, LILACS, and Web of Science / koniec czerwca 2010	<p>Populacja: PD</p> <p>Interwencja: DA + LD vs PLC + LD oraz COMTI + LD vs PLC + LD oraz MAOBI + LD vs PLC + LD</p>	45/9000	Poprawa wyniku w skali UPDRS II, III i total score; redukcja dawki LD; redukcja fazy „off”; utrata pacjentów z badania, działania niepożądane – dyskinezy, dystonia, ogółem	2–24	<p>DA + LD vs PLC + LD:</p> <p>Redukcja fazy „off”: MD = -1,57 [-1,83; -1,31]</p> <p>Redukcja dawki LD: MD = -110,7 [-128,37; -93,12]</p> <p>Poprawa wyniku w skali UPDRS total score: MD = -10,0 [-12,76; -7,26]</p> <p>Poprawa wyniku w skali UPDRS II : MD = -2,08 [-2,56; -1,60]</p> <p>Poprawa wyniku w skali UPDRS III: MD = -4,77 [-5,71; -3,84]</p> <p>Utrata pacjentów z badania: OR = 1,01 [0,81; 1,26]</p> <p>Dyskinezy: OR = 2,66 [2,25; 3,14]</p> <p>Działania niepożądane ogółem: OR = 1,48 [1,21; 1,81]</p>

Autor	Metodyka	Przeszukane bazy/limit czasowy	Porównania	Liczba badań/ Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Okres obserwacji [mies.]	Wyniki
Stowe 2010 [9]	Przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library) MEDLINE, EMBASE, PubMed, LILACS, and Web of Science, Meta Register of Controlled Clinical Trials, ręczne przeszukiwanie literatury tematycznej analiza referencji odnalezionych publikacji / marzec 2009	Populacja: PD Interwencja: DA + LD vs PLC + LD oraz COMTI + LD vs PLC + LD oraz MAOBI + LD vs PLC + LD	44/8436	Redukcja fazy „off”, poprawa wyniku w skali UPDRS; redukcja dawki LD; utrata pacjentów: odpowiedź na leczenie; utrata pacjentów ogółem; działania niepożądane – dyskinezy; działania niepożądane ogółem, śmiertelność	1–24	DA + LD vs PLC + LD: Redukcja fazy „off”: MD = -1,52 [-1,78; -1,25] Redukcja dawki LD: MD = -110,75 [-128,37; -93,12] Poprawa wyniku w skali UPDRS II: MD = -2,05 [-2,58; -1,51] Poprawa wyniku w skali UPDRS III: MD = -4,86 [-5,90; -3,82] Poprawa wyniku w skali UPDRS total score: MD = -10,01 [-12,76; -7,26] Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych: Peto OR = 0,97 [0,76; 1,23] Utrata pacjentów z badania z powodu braku odpowiedzi na leczenie Peto OR = 0,18 [0,12; 0,28] Utrata pacjentów z badania: Peto OR = 0,55 [0,46; 0,65] Dyskinezy: Peto OR = 2,67 [2,25; 3,17] Działania niepożądane ogółem: Peto OR = 1,53 [1,23; 1,90] Śmiertelność: Peto OR = 0,35 [0,09; 1,41]

15.9. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych

Tabela 38.
Wyniki pozostałych punktów końcowych dla porównania ROT z PLC

Oceniany punkt końcowy	Liczba badań	Liczebność ROT vs PLC	Wynik metaanalizy [CI _{95%}]	GRADE
Zmiana długości fazy <i>on</i>	1	222 vs 119	WMD = 1,47 [0,88; 2,06]	średni
Zmiana długości fazy <i>on</i> bez dokuczliwych dyskinez	2	426 vs 220	WMD = 1,46 [0,94; 1,98]	wysoki
Zmiana długości fazy <i>on</i> z dokuczliwymi dyskinezami	1	222 vs 119	WMD = -0,23 [-0,55; 0,09]	średni
Zmiana liczby epizodów <i>off</i>	2	426 vs 220	WMD = -0,74 [-1,01; -0,47]	wysoki
Liczba pacjentów bez fazy <i>off</i>	1	222 vs 119	RR = 2,35 [1,13; 4,90] NNT = 11,02 [6,39; 40,10]	średni
Status <i>off</i> po przebudzeniu	1	204 vs 101	WMD = -11,90 [-22,33; -1,47]	średni
Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie	2	423 vs 219	RR = 1,66 [1,36; 2,03] NNT = 4,36 [3,25; 6,64]	wysoki
Status <i>on</i> bez dokuczliwych dyskinez	1	204 vs 101	WMD = 12,20 [2,82; 21,58]	średni

Tabela 39.
Wyniki pozostałych punktów końcowych dla porównania PPX z PLC

Oceniany punkt końcowy	Liczba badań	Liczebność PPX vs PLC	Wynik metaanalizy [CI _{95%}]	GRADE
Zgony	3	120 vs 131	nd (0 zdarzeń w obu grupach)	niski
Zmiana długości fazy <i>on</i> bez dokuczliwych dyskinez	1	201 vs 101	WMD = 1,30 [0,49; 2,11]	średni
Wynik w skali UPDRS ogółem	3	243 vs 257	WMD = -10,01 [-12,72; -6,08]	wysoki
Wynik w skali UPDRS I	1	33 vs 44	MD = -0,80 [-1,42; -0,18]	średni
Wynik w skali UPDRS IV	2	207 vs 224	WMD = -0,73 [-1,16; -0,30]	wysoki
Zmiana liczby epizodów <i>off</i>	1	201 vs 101	WMD = -0,80 [-1,24; -0,36]	średni
Zmiana długości fazy <i>off</i> po przebudzeniu	1	174 vs 180	WMD = -15,20 [-20,16; -10,24]	średni
Zmiana statusu <i>off</i> po przebudzeniu	1	201 vs 101	WMD = -10,40 [-20,96; 0,16]	średni
Poprawa wyniku w skali Hoehn&Yahr	2	69 vs 77	RR = 0,93 [0,57; 1,52]	wysoki
Poprawa wyniku w skali Schwab-England	1	36 vs 33	RR = 1,15 [0,63; 2,08]	średni
Status <i>on</i> bez dokuczliwych dyskinez po przebudzeniu	1	201 vs 101	WMD = 10,50 [0,86; 20,14]	średni
Test prędkości chodu	1	174 vs 180	WMD = -6,70 [-16,04; 2,64]	średni
Wynik w skali UPDRS II + III	2	383 vs 228	WMD = -6,39 [-8,04; -4,74]	średni
Zaburzenia końca dawki	1	36 vs 33	RR = 0,02 [0,00; 0,32] NNH = 1,50 [1,20; 2,01]	średni

Tabela 40.
Wyniki pozostałych punktów końcowych dla porównania ROP z PLC

Oceniany punkt końcowy	Liczba badań	Liczebność ROP vs PLC	Wynik metaanalizy [CI _{95%}]	GRADE
Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem	2	512 vs 505	RR = 2,78 [0,95; 8,11]	wysoki
Faza <i>off</i> po przebudzeniu	3	421 vs 382	WMD = -5,82 [-8,79; -2,84]	wysoki
Faza <i>on</i>	1	201 vs 190	WMD = 1,70 [0,81; 2,59]	średni
Faza <i>on</i> bez dokuczliwych dyskinez	1	201 vs 190	WMD = 1,50 [0,61; 2,39]	średni
Poprawa wyniku w skali CGI	2	216 vs 174	RR = 1,92 [1,48; 2,49]	wysoki
Redukcja dawki LD	2	504 vs 495	RR = 1,58 [0,35; 7,08]	wysoki
Wynik w skali UPDRS II + III	1	303 vs 305	WMD = -8,80 [-13,23; -4,37]	średni

Tabela 41.
Wyniki pozostałych punktów końcowych dla porównania ROT z PPX

Oceniany punkt końcowy	Liczba badań	Liczebność ROT vs PPX	Wynik metaanalizy [CI _{95%}]	GRADE
Liczba epizodów fazy <i>off</i>	1	204 vs 201	MD = 0,00, [-0,36; 0,36]	średni
Status <i>off</i> po przebudzeniu	1	204 vs 201	MD = -1,50, [-10,42; 7,42]	średni
Status <i>on</i> bez dokuczliwych dyskinez po przebudzeniu	1	204 vs 101	MD = 1,70, CI _{95%} [-7,06; 10,46]	średni
Faza <i>on</i> bez dokuczliwych dyskinez	1	204 vs 201	MD = 0,10, CI _{95%} [-0,57; 0,77]	średni

15.10. Wyniki badania Trenkwalder 2011 (RECOVER)

Tabela 42.
Wyniki głównych punktów końcowych badania Trenkwalder 2011

Oceniany punkt końcowy	Liczebność ROT vs PLC	Wynik [CI _{95%}]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


































[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15.11. Wyniki szczegółowej analizy bezpieczeństwa

Tabela 43.
Wyniki szczegółowej analizy bezpieczeństwa dla porównania ROT z PLC

Badanie	ROT		PLC		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Bezsenność										
LeWitt 2007 (8 mg/d)	10/118	8	3/60	5	b.d.	1,69 [0,48; 5,93]	0,03 [-0,04; 0,11]	NS	30 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (12 mg/d)	16/111	14	4/60	7	b.d.	2,16 [0,76; 6,18]	0,08 [-0,01; 0,17]	NS	30 tyg.	5/5
Łącznie	26/229	11	7/120	6	n.d.	1,96 [0,88; 4,37]	0,06 [-0,00; 0,11]	n.d.	n.d.	n.d.
										
Biegunka										
										
Ból brzucha										
										
Ból głowy										
Poewe 2007	8/204	4	5/101	5	b.d.	0,79 [0,27; 2,36]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	28 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (8 mg/d)	12/118	10	5/60	8	b.d.	1,22 [0,45; 3,30]	0,02 [-0,07; 0,11]	NS	30 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (12 mg/d)	9/111	8	5/60	8	b.d.	0,97 [0,34; 2,77]	-0,00 [-0,09; 0,08]	NS	30 tyg.	5/5
Łącznie	29/433	7	15/221	7	n.d.	0,99 [0,55; 1,81]	-0,00 [-0,04; 0,04]	n.d.	n.d.	n.d.

Badanie	ROT		PLC		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
██████████	████	█	████	█	████	██████████	██████████	████	████	████
Ból pleców										
Poewe 2007	12/204	6	4/101	4	b.d.	1,49 [0,49; 4,49]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	28 tyg.	5/5
██████████	████	█	████	█	████	██████████	██████████	████	████	████
Depresja										
██████████	████	█	████	█	████	██████████	██████████	████	████	████
Halucynacje										
Poewe 2007	10/204	5	1/101	1	b.d.	4,95 [0,64; 38,14]	0,04 [0,004; 0,07]	25,56 [13,43; 266,40]	28 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (8 mg/d)	8/118	7	2/60	3	b.d.	2,03 [0,45; 9,28]	0,03 [-0,03; 0,10]	NS	30 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (12 mg/d)	15/111	14	2/60	3	b.d.	4,05 [0,96; 17,14]	0,10 [0,02; 0,18]	9,82 [5,56; 42,28]	30 tyg.	5/5
Łącznie	33/433	8	5/221	2	n.d.	3,42 [1,36; 8,62]	0,05 [0,02; 0,09]	18,33 [11,60; 43,76]	n.d.	n.d.
██████████	████	█	████	█	████	██████████	██████████	████	████	████
Niedociśnienie ortostatyczne										
Poewe 2007	7/204	3	5/101	5	b.d.	0,69 [0,23; 2,13]	-0,02 [-0,06; 0,03]	NS	28 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (8 mg/d)	2/118	2	4/60	7	b.d.	0,25 [0,05; 1,35]	-0,05 [-0,12; 0,02]	NS	30 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (12 mg/d)	2/111	2	4/60	7	b.d.	0,27 [0,05; 1,43]	-0,05 [-0,12; 0,02]	NS	30 tyg.	5/5
Łącznie	11/433	3	13/221	6	n.d.	0,43 [0,20; 0,95]	-0,03 [-0,07; 0,00]	NS	n.d.	n.d.
██████████	████	█	████	█	████	██████████	██████████	████	████	████

Badanie	ROT		PLC		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Nudności										
Poewe 2007	35/204	17	11/101	11	b.d.	1,58 [0,84; 2,97]	0,06 [-0,02; 0,14]	NS	28 tyg.	5/5
██████	████	█	████	█	█	████████	████████	█	████	█
Nudności i wymioty										
LeWitt 2007 (8 mg/d)	33/118	28	12/60	20	b.d.	1,40 [0,78; 2,51]	0,08 [-0,05; 0,21]	NS	30 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (12 mg/d)	27/111	24	12/60	20	b.d.	1,22 [0,67; 2,22]	0,04 [-0,09; 0,17]	NS	30 tyg.	5/5
Łącznie	60/229	26	24/120	20	n.d.	1,31 [0,86; 1,99]	0,06 [-0,03; 0,15]	n.d.	n.d.	n.d.
██████	████	█	████	█	█	████████	████████	█	████	█
Obrzęk obwodowy										
LeWitt 2007 (8 mg/d)	11/118	9	0/60	0	b.d.	11,79 [0,71; 196,72]	0,09 [0,04; 0,15]	10,73 [6,63; 28,16]	30 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (12 mg/d)	15/111	14	1/60	2	b.d.	8,11 [1,10; 59,90]	0,12 [0,05; 0,19]	8,44 [5,27; 21,23]	30 tyg.	5/5
Łącznie	26/229	11	1/120	1	n.d.	9,35 [1,83; 47,76]	0,11 [0,06; 0,15]	9,46 [6,59; 16,76]	n.d.	n.d.
██████	████	█	████	█	█	████████	████████	█	████	█
Reakcje w miejscu podania leku – rumień										
Poewe 2007	18/204	9	5/101	5	b.d.	1,78 [0,68; 4,66]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	28 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (8 mg/d)	24/118	20	2/60	3	b.d.	6,10 [1,49; 24,96]	0,17 [0,08; 0,26]	5,88 [3,91; 11,85]	30 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (12 mg/d)	21/111	19	2/60	3	b.d.	5,68 [1,38; 23,39]	0,16 [0,07; 0,24]	6,42 [4,14; 14,29]	30 tyg.	5/5
Łącznie	63/433	15	9/221	4	n.d.	3,59 [1,82; 7,08]	0,11 [0,06; 0,15]	9,47 [6,77; 15,73]	n.d.	n.d.

Badanie	ROT		PLC		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
██████	████	█	████	█	████	██████████	██████████	████	████	████
Reakcje w miejscu podania leku – świąd										
Poewe 2007	18/204	9	4/101	4	b.d.	2,23 [0,77; 6,41]	0,05 [-0,01; 0,10]	NS	28 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (8 mg/d)	15/118	13	2/60	3	b.d.	3,81 [0,90; 16,13]	0,09 [0,02; 0,17]	10,66 [5,91; 54,20]	30 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (12 mg/d)	21/111	19	2/60	3	b.d.	5,68 [1,38; 23,39]	0,16 [0,07; 0,24]	6,42 [4,14; 14,29]	30 tyg.	5/5
Łącznie	54/433	12	8/221	4	n.d.	3,47 [1,68; 7,15]	0,09 [0,05; 0,13]	11,18 [7,74; 20,09]	n.d.	n.d.
██████	████	█	████	█	████	██████████	██████████	████	████	████
Reakcje w miejscu podania leku – zapalenie skóry										
LeWitt 2007 (8 mg/d)	7/118	6	0/60	0	b.d.	7,69 [0,45; 132,40]	0,06 [0,01; 0,11]	16,86 [9,16; 105,67]	30 tyg/	5/5
LeWitt 2007 (12 mg/d)	8/111	7	1/60	1	b.d.	4,32 [0,55; 33,76]	0,06 [-0,003; 0,113]	NS	30 tyg.	5/5
Łącznie	15/229	7	1/120	1	n.d.	5,46 [1,03; 28,81]	0,06 [0,02; 0,10]	17,43 [10,46; 52,08]	n.d.	n.d.
██████	████	█	████	█	████	██████████	██████████	████	████	████
Senność										
Poewe 2007	25/204	12	8/101	8	b.d.	1,55 [0,72; 3,31]	0,04 [-0,03; 0,11]	NS	28 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (8 mg/d)	38/118	32	16/60	27	b.d.	1,21 [0,74; 1,98]	0,06 [-0,08; 0,20]	NS	30 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (12 mg/d)	36/111	32	17/60	28	b.d.	1,14 [0,71; 1,86]	0,04 [-0,10; 0,18]	NS	30 tyg.	5/5
Łącznie	99/433	23	41/221	19	n.d.	1,25 [0,91; 1,72]	0,05 [-0,02; 0,11]	n.d.	n.d.	n.d.
██████	████	█	████	█	████	██████████	██████████	████	████	████

Badanie	ROT		PLC		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Zaparcia										
LeWitt 2007 (8 mg/d)	10/118	8	4/60	7	b.d.	1,27 [0,42; 3,88]	0,02 [-0,06; 0,10]	NS	30 tyg.	5/5
LeWitt 2007 (12 mg/d)	6/111	5	3/60	5	b.d.	1,08 [0,28; 4,17]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS	30 tyg.	5/5
Łącznie	16/229	7	7/120	6	n.d.	1,19 [0,50; 2,81]	0,01 [-0,04; 0,06]	n.d.	n.d.	n.d.
██████████	████	█	████	█	████	██████████	██████████	████	████	████
Zawroty głowy										
Poewe 2007	12/204	6	4/101	4	b.d.	1,49 [0,49; 4,49]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	28 tyg.	0/5
LeWitt 2007 (8 mg/d)	27/118	23	9/60	15	b.d.	1,53 [0,77; 3,03]	0,08 [-0,04; 0,20]	NS	30 tyg.	0/5
LeWitt 2007 (12 mg/d)	17/111	15	9/60	15	b.d.	1,02 [0,48; 2,15]	0,00 [-0,11; 0,12]	NS	30 tyg.	0/5
Łącznie	56/433	13	22/221	10	n.d.	1,31 [0,83; 2,08]	0,03 [-0,02; 0,08]	n.d.	n.d.	n.d.
██████████	████	█	████	█	████	██████████	██████████	████	████	████
Zmęczenie										
██████████	████	█	████	█	████	██████████	██████████	████	████	████

Tabela 44.
Wyniki szczegółowej analizy bezpieczeństwa dla porównania PPX z PLC

Badanie	PPX		PLC		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Bezobjawowe niedociśnienie ortostatyczne										
Moller 2005	41/174	24	36/180	20	b.d.	1,18 [0,79; 1,75]	0,04 [-0,05; 0,12]	NS	31 tyg.	3/5
Lieberman 1997	87/181	48	86/179	48	b.d.	1,00 [0,81; 1,24]	0,00 [-0,10; 0,10]	NS	32 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-ER)	55/165	33	26/89	29	b.d.	1,14 [0,77; 1,68]	0,04 [-0,08; 0,16]	NS	34 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-IR)	72/175	41	26/89	29	b.d.	1,41 [0,97; 2,04]	0,12 [-0,00004; 0,24]	NS	34 tyg.	5/5
Łącznie	255/695	37	174/537	32	n.d.	1,13 [0,97; 1,32]	0,04 [-0,01; 0,10]	n.d.	n.d.	n.d.
Bezsenność										
Wermuth 1998	8/36	22	2/33	6	b.d.	3,67 [0,84; 16,04]	0,16 [0,003; 0,32]	6,19 [3,13; 304,97]	12 tyg.	3/5
Pinter 1999	2/34	6	4/44	9	b.d.	0,65 [0,13; 3,33]	-0,03 [-0,15; 0,08]	NS	12 tyg.	3/5
Lieberman 1997	41/181	23	28/179	16	b.d.	1,45 [0,94; 2,23]	0,07 [-0,01; 0,15]	NS	32 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-ER)	9/165	5	2/89	2	b.d.	2,43 [0,54; 10,99]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS	34 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-IR)	8/175	5	2/89	2	b.d.	2,03 [0,44; 9,38]	0,02 [-0,02; 0,07]	NS	34 tyg.	5/5
Łącznie	68/591	12	38/434	9	n.d.	1,6 [1,10; 2,33]	0,05 [0,01; 0,08]	20,78 [11,80; 86,91]	n.d.	n.d.
Biegunka										
Wermuth 1998	3/36	8	0/33	0	b.d.	6,43 [0,34; 120,03]	0,08 [-0,02; 0,19]	NS	12 tyg.	3/5
Ból										
Wermuth 1998	2/36	6	3/33	9	b.d.	0,61 [0,11; 3,43]	-0,04 [-0,16; 0,09]	NS	12 tyg.	3/5
Ból brzucha										
Wermuth 1998	0/36	0	3/33	9	b.d.	0,13 [0,01; 2,45]	-0,09 [-0,20; 0,02]	NS	12 tyg.	3/5
Ból głowy										

Badanie	PPX		PLC		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Wermuth 1998	3/36	8	0/33	0	b.d.	6,43 [0,34; 120,03]	0,08 [-0,02; 0,19]	NS	12 tyg.	3/5
Pinter 1999	2/34	6	8/44	18	b.d.	0,32 [0,07; 1,43]	-0,12 [-0,26; 0,02]	NS	12 tyg.	3/5
Poewe 2007	14/201	7	5/101	5	b.d.	1,41 [0,52; 3,80]	0,02 [-0,03; 0,08]	NS	28 tyg.	5/5
Łącznie	19/271	7	13/178	7	n.d.	1,06 [0,51; 2,18]	0,00 [-0,04; 0,05]	n.d.	n.d.	n.d.
Depresja										
Wermuth 1998	1/36	3	4/33	12	b.d.	0,23 [0,03; 1,95]	-0,09 [-0,22; 0,03]	NS	12 tyg.	3/5
Trial 248.525 (PPX-ER)	1/165	1	1/89	1	b.d.	0,54 [0,03; 8,52]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS	34 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-IR)	3/175	2	2/89	2	b.d.	0,76 [0,13; 4,48]	-0,01 [-0,04; 0,03]	NS	34 tyg.	5/5
Łącznie	5/375	1	7/211	3	n.d.	0,45 [0,14; 1,48]	-0,02 [-0,04; 0,01]	n.d.	n.d.	n.d.
Drżenie										
Wermuth 1998	2/36	6	1/33	3	b.d.	1,83 [0,17; 19,29]	0,03 [-0,07; 0,12]	NS	12 tyg.	3/5
Halucynacje										
Pinter 1999	2/34	6	0/44	0	b.d.	6,43 [0,32; 129,65]	0,06 [-0,03; 0,15]	NS	12 tyg.	3/5
Moller 2005	19/174	11	8/180	4	b.d.	2,46 [1,10; 5,46]	0,06 [0,01; 0,12]	15,44 [8,33; 105,38]	31 tyg.	3/5
Lieberman 1997	38/181	21	10/179	6	b.d.	3,76 [1,93; 7,31]	0,15 [0,09; 0,22]	6,49 [4,50; 11,65]	32 tyg.	5/5
Poewe 2007	14/201	7	1/101	1	b.d.	7,03 [0,94; 52,75]	0,06 [0,02; 0,10]	16,74 [10,01; 50,99]	28 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-IR)	9/165	5	26/89	29	b.d.	0,19 [0,09; 0,38]	-0,24 [-0,34; -0,14]	4,21 [2,96; 7,30]	34 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-ER)	11/175	6	26/89	29	b.d.	0,22 [0,11; 0,42]	-0,23 [-0,33; -0,13]	4,36 [3,03; 7,80]	34 tyg.	5/5
Łącznie	93/930	10	71/682	10	n.d.	1,31 [0,33; 5,22]	-0,02 [-0,13; 0,09]	n.d.	n.d.	n.d.
Nadciśnienie										
Wermuth 1998	2/36	6	1/33	3	b.d.	1,83 [0,17; 19,29]	0,03 [-0,07; 0,12]	NS	12 tyg.	3/5

Badanie	PPX		PLC		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Niedociśnienie ortostatyczne										
Wermuth 1998	7/36	19	3/33	9	b.d.	2,14 [0,60; 7,60]	0,10 [-0,06; 0,27]	NS	12 tyg.	3/5
Pinter 1999	3/34	9	1/44	2	b.d.	3,88 [0,42; 35,69]	0,07 [-0,04; 0,17]	NS	12 tyg.	3/5
Poewe 2007	10/201	5	5/101	5	b.d.	1,00 [0,35; 2,86]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS	28 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-ER)	3/165	2	1/89	1	b.d.	1,62 [0,17; 15,33]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	34 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-IR)	3/175	2	1/89	1	b.d.	1,53 [0,16; 14,46]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS	34 tyg.	5/5
Łącznie	26/611	4	11/356	3	n.d.	1,57 [0,81; 3,07]	0,02 [-0,01; 0,04]	n.d.	n.d.	n.d.
Niezborność ruchów										
Pinter 1999	3/34	9	2/44	5	b.d.	1,94 [0,34; 10,97]	0,04 [-0,07; 0,16]	NS	12 tyg.	3/5
Nudności										
Wermuth 1998	7/36	19	5/33	15	b.d.	1,28 [0,45; 3,65]	0,04 [-0,14; 0,22]	NS	12 tyg.	3/5
Pinter 1999	3/34	9	3/44	7	b.d.	1,29 [0,28; 6,02]	0,02 [-0,10; 0,14]	NS	12 tyg.	3/5
Moller 2005	28/174	16	22/180	12	b.d.	1,32 [0,78; 2,21]	0,04 [-0,03; 0,11]	NS	31 tyg.	3/5
Lieberman 1997	32/181	18	30/179	17	b.d.	1,05 [0,67; 1,66]	0,01 [-0,07; 0,09]	NS	32 tyg.	5/5
Poewe 2007	26/201	13	11/101	11	b.d.	1,19 [0,61; 2,31]	0,02 [-0,06; 0,10]	NS	28 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-ER)	18/165	11	9/89	10	b.d.	1,08 [0,51; 2,30]	0,01 [-0,07; 0,09]	NS	34 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-IR)	20/175	11	10/89	11	b.d.	1,02 [0,50; 2,08]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS	34 tyg.	5/5
Łącznie	134/966	14	90/715	13	n.d.	1,15 [0,89; 1,47]	0,02 [-0,01; 0,05]	n.d.	n.d.	n.d.
Objawowe niedociśnienie ortostatyczne										
Lieberman 1997	29/181	16	20/179	11	b.d.	1,43 [0,84; 2,44]	0,05 [-0,02; 0,12]	NS	32 tyg.	5/5
Pogorszenie PD										

Badanie	PPX		PLC		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Wermuth 1998	6/36	17	1/33	3	b.d.	5,50 [0,70; 43,31]	0,14 [0,001; 0,27]	7,33 [3,68; 766,77]	12 tyg.	3/5
Pinter 1999	1/34	3	6/44	14	b.d.	0,22 [0,03; 1,71]	-0,11 [-0,22; 0,01]	NS	12 tyg.	3/5
Moller 2005	13/174	7	46/180	26	b.d.	0,29 [0,16; 0,52]	-0,18 [-0,26; -0,11]	5,53 [3,91; 9,42]	31 tyg.	3/5
Łącznie	20/244	8	53/257	21	n.d.	0,61 [0,11; 3,52]	-0,06 [-0,24; 0,12]	n.d.	n.d.	n.d.
Senność										
Wermuth 1998	2/36	6	0/33	0	b.d.	4,59 [0,23; 92,33]	0,06 [-0,03; 0,15]	NS	12 tyg.	3/5
Pinter 1999	2/34	6	4/44	9	b.d.	0,65 [0,13; 3,33]	-0,03 [-0,15; 0,08]	NS	12 tyg.	3/5
Moller 2005	3/174	2	4/180	2	b.d.	0,78 [0,18; 3,42]	-0,00 [-0,03; 0,02]	NS	31 tyg.	3/5
Poewe 2007	24/201	12	8/101	8	b.d.	1,51 [0,70; 3,24]	0,04 [-0,03; 0,11]	NS	28 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-ER)	24/165	15	14/89	16	b.d.	0,92 [0,50; 1,70]	-0,01 [-0,10; 0,08]	NS	34 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-IR)	30/175	17	15/89	17	b.d.	1,02 [0,58; 1,79]	0,00 [-0,09; 0,10]	NS	34 tyg.	5/5
Łącznie	85/785	11	45/536	8	n.d.	1,07 [0,76; 1,51]	0,01 [-0,03; 0,04]	n.d.	n.d.	n.d.
Skurcze										
Pinter 1999	3/34	9	2/44	5	b.d.	1,94 [0,34; 10,97]	0,04 [-0,07; 0,16]	NS	12 tyg.	3/5
Wymioty										
Trial 248.525 (PPX-IR)	10/175	6	3/89	3	b.d.	1,70 [0,48; 6,00]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	34 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-ER)	2/165	1	2/89	2	b.d.	0,54 [0,08; 3,76]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS	34 tyg.	5/5
Łącznie	12/340	4	5/178	3	n.d.	1,24 [0,44; 3,46]	0,01 [-0,02; 0,04]	n.d.	n.d.	n.d.
Zawroty głowy										
Wermuth 1998	8/36	22	3/33	9	b.d.	2,44 [0,71; 8,45]	0,13 [-0,04; 0,30]	NS	12 tyg.	3/5
Pinter 1999	1/34	3	12/44	27	b.d.	0,11 [0,01; 0,79]	-0,24 [-0,39; -0,10]	4,11 [2,59; 10,00]	12 tyg.	3/5

Badanie	PPX		PLC		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Moller 2005	18/174	10	13/180	7	b.d.	1,43 [0,72; 2,83]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS	31 tyg..	3/5
Lieberman 1997	66/181	36	57/179	32	b.d.	1,15 [0,86; 1,53]	0,05 [-0,05; 0,14]	NS	32 tyg.	5/5
Poewe 2007	20/201	10	4/101	4	b.d.	2,51 [0,88; 7,16]	0,06 [0,004; 0,12]	16,69 [8,61; 270,81]	28 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-ER)	9/165	5	4/89	4	b.d.	1,21 [0,38; 3,83]	0,01 [-0,05; 0,06]	NS	34 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-IR)	20/175	11	5/89	6	b.d.	2,03 [0,79; 5,24]	0,06 [-0,01; 0,13]	NS	34 tyg.	5/5
Łącznie	142/966	15	98/715	14	n.d.	1,25 [0,99; 1,58]	0,03 [-0,00; 0,06]	n.d.	n.d.	n.d.
Zmęczenie										
Pinter 1999	10/34	29	2/44	5	b.d.	6,47 [1,52; 27,60]	0,25 [0,08; 0,41]	4,02 [2,42; 11,96]	12 tyg.	3/5
Zmieszanie										
Trial 248.525 (PPX-IR)	1/165	1	0/89	0	b.d.	1,63 [0,07; 39,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	34 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-ER)	0/175	0	0/89	0	b.d.	0,51 [0,01; 25,56]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	34 tyg.	5/5
Łącznie	1/340	0	0/178	0	n.d.	1,06 [0,10; 11,55]	0,00 [-0,01; 0,02]	n.d.	n.d.	n.d.
Zwiększona potliwość										
Wermuth 1998	3/36	8	3/33	9	b.d.	0,92 [0,20; 4,23]	-0,01 [-0,14; 0,13]	NS	12 tyg.	3/5
Pinter 1999	3/34	9	3/44	7	b.d.	1,29 [0,28; 6,02]	0,02 [-0,10; 0,14]	NS	12 tyg.	3/5
Łącznie	6/70	9	6/77	8	n.d.	1,09 [0,37; 3,20]	0,01 [-0,08; 0,10]	n.d.	n.d.	n.d.
Żywe sny										
Pinter 1999	4/34	12	0/44	0	b.d.	11,57 [0,64; 207,83]	0,12 [0,003; 0,23]	8,50 [4,30; 384,16]	12 tyg.	3/5
Trial 248.525 (PPX-ER)	0/165	0	1/89	1	b.d.	0,18 [0,01; 4,39]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	34 tyg.	5/5
Trial 248.525 (PPX-IR)	1/175	1	2/89	2	b.d.	0,25 [0,02; 2,77]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS	34 tyg.	5/5

Badanie	PPX		PLC		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Łącznie	5/374	1	3/222	1	n.d.	0,8 [0,06; 11,32]	0,00 [-0,04; 0,05]	n.d.	n.d.	n.d.

Tabela 45.

Wyniki szczegółowej analizy bezpieczeństwa dla porównania ROP z PLC

Badanie	ROP		PLC		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Bezsennaść										
Lieberman 1998	13/95	14	11/54	20	0,29	0,67 [0,32; 1,39]	-0,07 [-0,19; 0,06]	NS	6 miesięcy	5/5
Ból brzucha										
Rascol 1996	3/23	13	3/23	13	b.d.	1,00 [0,22; 4,45]	0,00 [-0,19; 0,19]	NS	12 tyg.	4/5
Mizuno 2007	6/121	5	1/122	1	b.d.	6,05 [0,74; 49,50]	0,04 [-0,0005; 0,08]	NS	16 tyg.	4/5
Łącznie	9/144	6	4/145	3	n.d.	2,26 [0,73; 7,03]	0,03 [-0,01; 0,08]	n.d.	n.d.	n.d.
Ból głowy										
Rascol 1996	5/23	22	2/23	9	b.d.	2,50 [0,54; 11,60]	0,13 [-0,07; 0,33]	NS	12 tyg.	4/5
Mizuno 2007	9/121	7	5/122	4	b.d.	1,81 [0,63; 5,26]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS	16 tyg.	4/5
Łącznie	14/144	10	7/145	5	n.d.	2,01 [0,84; 4,81]	0,05 [-0,01; 0,11]	n.d.	n.d.	n.d.
Halucynacje										
Pahwa 2007	12/202	6	2/191	1	b.d.	5,67 [1,29; 25,02]	0,05 [0,01; 0,08]	20,44 [11,82; 75,28]	24 tyg.	5/5
Barone 2007	10/310	3	6/314	2	b.d.	1,69 [0,62; 4,59]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	40 tyg.	5/5
Mizuno 2007	12/121	10	2/122	2	b.d.	6,05 [1,38; 26,46]	0,08 [0,02; 0,14]	12,08 [7,11; 40,08]	16 tyg.	4/5
Łącznie	34/633	5	10/627	2	n.d.	3,37 [1,68; 6,79]	0,04 [0,02; 0,06]	26,5 [17,33; 56,31]	n.d.	n.d.
Niedociśnienie ortostatyczne										
Lieberman 1998	16/95	17	10/54	19	0,80	0,91 [0,44; 1,86]	-0,02 [-0,14; 0,11]	NS	6 miesięcy	5/5
Rascol 1996	4/23	17	1/23	4	b.d.	4,00 [0,48; 33,12]	0,13 [-0,05; 0,31]	NS	12 tyg.	4/5

Badanie	ROP		PLC		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Pahwa 2007	11/202	5	3/191	2	b.d.	3,47 [0,98; 12,24]	0,04 [0,003; 0,07]	25,81 [13,39; 353,33]	24 tyg.	5/5
Łącznie	31/320	10	14/268	5	n.d.	1,56 [0,88; 2,77]	0,03 [-0,01; 0,07]	n.d.	n.d.	n.d.
Niezborność ruchów										
Lieberman 1998	19/95	20	7/54	13	0,28	1,54 [0,69; 3,43]	0,07 [-0,05; 0,19]	NS	6 miesięcy	5/5
Nudności										
Lieberman 1998	19/95	20	6/54	11	0,16	1,80 [0,77; 4,23]	0,09 [-0,03; 0,21]	NS	6 miesięcy	5/5
Rascol 1996	7/23	30	3/23	13	b.d.	2,33 [0,69; 7,93]	0,17 [-0,06; 0,41]	NS	12 tyg.	4/5
Pahwa 2007	23/202	11	7/191	4	b.d.	3,11 [1,36; 7,07]	0,08 [0,03; 0,13]	12,95 [7,78; 38,55]	24 tyg.	5/5
Barone 2007	44/310	14	26/314	8	b.d.	1,71 [1,08; 2,71]	0,06 [0,01; 0,11]	16,91 [9,22; 102,53]	40 tyg.	5/5
Mizuno 2007	30/121	25	14/122	11	b.d.	2,16 [1,21; 3,87]	0,13 [0,04; 0,23]	7,51 [4,37; 26,53]	16 tyg.	4/5
Łącznie	123/751	16	56/704	8	n.d.	2,04 [1,51; 2,75]	0,08 [0,05; 0,12]	12,05 [8,62; 19,98]	n.d.	n.d.
Pogorszenie PD										
Lieberman 1998	20/95	21	12/54	22	0,87	0,95 [0,50; 1,78]	-0,01 [-0,15; 0,13]	NS	6 miesięcy	5/5
Senność										
Lieberman 1998	18/95	19	6/54	11	0,21	1,71 [0,72; 4,04]	0,08 [-0,04; 0,19]	NS	6 miesięcy	5/5
Rascol 1996	6/23	26	2/23	9	b.d.	3,00 [0,67; 13,34]	0,17 [-0,04; 0,39]	NS	12 tyg.	4/5
Pahwa 2007	14/202	7	7/191	4	b.d.	1,89 [0,78; 4,58]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS	24 tyg.	5/5
Barone 2007	28/310	9	14/314	4	b.d.	2,03 [1,09; 3,77]	0,05 [0,01; 0,08]	21,86 [11,77; 153,79]	40 tyg.	5/5
Mizuno 2007	15/121	12	10/122	8	b.d.	1,51 [0,71; 3,23]	0,04 [-0,03; 0,12]	NS	16 tyg.	4/5
Łącznie	81/751	11	39/704	6	n.d.	1,86 [1,29; 2,69]	0,05 [0,02; 0,08]	20,51 [13,10; 47,32]	n.d.	n.d.
Wymioty										
Rascol 1996	3/23	13	0/23	0	b.d.	7,00 [0,38; 128,33]	0,13 [-0,02; 0,28]	NS	12 tyg.	4/5
Mizuno 2007	7/121	6	4/122	3	b.d.	1,76 [0,53; 5,87]	0,03 [-0,03; 0,08]	NS	16 tyg.	4/5

Badanie	ROP		PLC		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Łącznie	10/144	7	4/145	3	n.d.	2,35 [0,80; 6,93]	0,04 [-0,01; 0,09]	n.d.	n.d.	n.d.
Zaparcia										
Barone 2007	10/310	3	13/314	4	b.d.	0,78 [0,35; 1,75]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	40 tyg.	5/5
Zawroty głowy										
Lieberman 1998	19/95	20	6/54	11	0,16	1,80 [0,77; 4,23]	0,09 [-0,03; 0,21]	NS	6 miesięcy	5/5
Rascol 1996	9/23	39	7/23	30	b.d.	1,29 [0,58; 2,86]	0,09 [-0,19; 0,36]	NS	12 tyg.	4/5
Pahwa 2007	16/202	8	6/191	3	b.d.	2,52 [1,01; 6,31]	0,05 [0,003; 0,09]	20,92 [10,81; 324,18]	24 tyg.	5/5
Barone 2007	35/310	11	13/314	4	b.d.	2,73 [1,47; 5,05]	0,07 [0,03; 0,11]	13,99 [8,85; 33,39]	40 tyg.	5/5
Mizuno 2007	7/121	6	10/122	8	b.d.	0,71 [0,28; 1,79]	-0,02 [-0,09; 0,04]	NS	16 tyg.	4/5
Łącznie	86/751	11	42/704	6	n.d.	1,84 [1,30; 2,62]	0,05 [0,02; 0,08]	19,57 [12,64; 43,35]	n.d.	n.d.
Zmęczenie										
Rascol 1996	2/23	9	4/23	17	b.d.	0,50 [0,10; 2,47]	-0,09 [-0,28; 0,11]	NS	12 tyg.	4/5
Zmieszanie										
Rascol 1996	1/23	4	1/23	4	b.d.	1,00 [0,07; 15,04]	0,00 [-0,12; 0,12]	NS	12 tyg.	4/5

Tabela 46.
Wyniki szczegółowej analizy bezpieczeństwa dla porównania ROT z PPX

Badanie	ROT		PPX		Wartość p	RR/RB [95% CI]	RD [CI _{95%}]	NNT/NNH [95% CI]	Okres obserwacji	Jadad
	n/N	%	n/N	%						
Ból głowy										
Poewe 2007	8/204	4	14/201	7	0,00	0,56 [0,24; 1,31]	-0,03 [-0,07; 0,01]	NS	28 tyg.	5/5
Halucynacje										
Poewe 2007	10/204	5	14/201	7	0,00	0,70 [0,32; 1,55]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	28 tyg.	5/5
Niedociśnienie ortostatyczne										
Poewe 2007	7/204	3	10/201	5	0,00	0,69 [0,27; 1,78]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS	28 tyg.	5/5
Nudności										
Poewe 2007	35/204	17	26/201	13	0,00	1,33 [0,83; 2,12]	0,04 [-0,03; 0,11]	NS	28 tyg.	5/5
Senność										
Poewe 2007	25/204	12	24/201	12	0,00	1,03 [0,61; 1,74]	0,00 [-0,06; 0,07]	NS	28 tyg.	5/5
Zawroty głowy										
Poewe 2007	12/204	6	20/201	10	0,00	0,59 [0,30; 1,18]	-0,04 [-0,09; 0,01]	NS	28 tyg.	5/5

15.12. Badania nieuwzględnione w analizie klinicznej

Tabela 47.
Badania nieuwzględnione w analizie klinicznej

Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
Barone 2006 [70]	populacja	wczesne stadium PD
Barone 2010 [71]	populacja	wczesne stadium PD
Bódi 2009 [72]	populacja	wczesne stadium PD
Braun 1987 [73]	metodyka	7 pacjentów
Brodsky 2010 [74]	metodyka	cross-over, brak wyników po I etapie
Brooks 1998 [75]	populacja	wczesne stadium PD
Brunt 2002 [76]	interwencja	ROP vs. BROM
Cada 2007 [77]	metodyka	praca pogładowa
Caraceni 2001 [78]	populacja	wczesne stadium PD
Castro-Caldas 2006 [79]	populacja	wczesne i późne stadium PD
Constantinescu 2007 [80]	populacja	wczesne stadium PD
de Mey 2006 [81]	metodyka	badanie biorównoważności
Etminan 2001 [82]	metodyka	opracowanie wtórne
Etminan 2003 [83]	metodyka	opracowanie wtórne
Giladi 2007 [84]	populacja	wczesne stadium PD
Guttman 2001 [85]	populacja	wczesne stadium PD
Hauser 2000 [86]	metodyka	opracowanie wtórne
Hauser 2006 [87]	populacja	wczesne stadium PD
Hauser 2007 [88]	metodyka	nRCT
Hutton 2001 [89]	metodyka	czas trwania badania wynosił 21 dni
Im 2003 [90]	interwencja	ROP vs. BROM
Jankovic 2007 [91]	populacja	wczesne stadium PD
Kunig 1999 [92]	metodyka	brak analizowanych punktów końcowych
Leentjens 2009 [93]	metodyka	przeгляд niesystematyczny
Lieberman 1975 [94]	metodyka	nRCT
Malik 2008 [95]	metodyka	niezgodny cel badania i brak punktów końcowych

Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
Martinez-Martin 2009 [96]	metodyka	kumulacja wyników 2 badań randomizowanych
Metman 2001 [97]	metodyka	nRCT
Mindham 1977 [98]	populacja	parkinsonizm polekowy
Mizuno 2003 [99]	populacja	wczesne i późne stadium PD
Montastruc 1999 [100]	metodyka	czas trwania badania wynosił 21 dni
Morgan 2003 [101]	populacja	wczesne stadium PD
Navan 2003 [102]	populacja	wczesne stadium PD
Navan 2003 [103]	populacja	wczesne stadium PD
Navan 2005 [104]	populacja	wczesne stadium PD
Parkinson Study Group 2007 [105]	populacja	brak fluktuacji
Pogarell 2002 [106]	metodyka	brak analizowanych punktów końcowych
Rascol 2006 [107]	populacja	wczesne stadium PD
Rascol 2010 [108]	metodyka	pojedyncze dawki PIR
Reichmann 2000 [109]	populacja	wczesne stadium PD
Rektorova 2003 [110]	interwencja	PPX vs. pergolid
Schapira 2010 [111]	populacja	wczesne stadium PD
Schrag 1998 [112]	metodyka	opracowanie wtórne
Simon 2005 [113]	metodyka	dostosowanie dawki
Splinter 2007 [114]	metodyka	praca pogładowa
Sweet 1974 [115]	metodyka	nRCT
Taylor 1999 [116]	metodyka	farmakokinetyka
The Italian Parkinson Study Group 1992 [117]	populacja	wczesne stadium PD
Thomas 2006 [118]	populacja	wczesne stadium PD
Watts 2010 [119]	populacja	wczesne stadium PD
Whone 2003 [120]	metodyka	praca pogładowa
Whone 2004 [121]	populacja	wczesne stadium PD
Ziegler 2003 [122]	populacja	wczesne stadium PD

15.13. Algorytm użyty w porównaniu pośrednim metodą MTC

Algorytm zastosowany w modelu efektów stałych (*fixed model*):

Model

```

{
  for(i in 1:N)
  {
    logit(p[i])<-mu[s[i]]+ d[t[i]] - d[b[i]]
    r[i]~dbin(p[i],n[i])
  }
  for(j in 1:NS)
  {
    mu[j]~dnorm(0,.0001)
  }
  d[1]<-0
  for (k in 2:NT)
  {
    d[k] ~ dnorm(0,.0001)
  }
  for (c in 1:(NT-1))
  {
    for (k in (c+1):NT)
    {
      lor[c,k] <- d[k] - d[c]
      log(or[c,k]) <- lor[c,k]
    }
  }
}

```

Algorytm zastosowany w modelu efektów zmiennych (*random model*):

Model

```

{
  sw[1] <- 0
  for(i in 1:N)
  {
    logit(p[i])<-mu[s[i]]+ delta[i]*(1-equals(t[i],b[i]))
    r[i]~dbin(p[i],n[i])
    delta[i] ~ dnorm(md[i],taud[i])
    taud[i] <- tau * (1 + equals(m[i],3) /3)
    md[i] <- d[t[i]] - d[b[i]] + equals(m[i],3) * sw[i]
  }
  for (i in 2:N)
  {
    sw[i] <- (delta[i-1] - d[t[i-1]] + d[b[i-1]])/2
  }
  for(j in 1:NS)
  {
    mu[j]~dnorm(0,.0001)
  }
  d[1]<-0
  for (k in 2:NT)
  {
    d[k] ~ dnorm(0,.0001)
  }
  sd~dunif(0,2)
  tau<-1/pow(sd,2)
  for (c in 1:(NT-1))

```

```
{  
  for (k in (c+1):NT)  
    {  
      lor[c,k] <- d[k] - d[c]  
      log(or[c,k]) <- lor[c,k]  
    }  
}
```

ANALIZA EKONOMICZNA

ROTYGOTYNA W ZAAWANSOWANEJ CHOROBIE PARKINSONA

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Wprowadzenie	8
1.1. Cel	8
1.2. Problem zdrowotny	8
1.3. Interwencja oceniana	9
1.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów	10
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności	11
2. Metodyka	13
2.1. Technika analityczna	13
2.2. Populacja docelowa	13
2.3. Porównywane interwencje	13
2.4. Perspektywa analizy	14
2.5. Horyzont czasowy analizy	14
2.6. Pomiar kosztów	15
2.7. Dyskontowanie	15
2.8. Analiza wrażliwości	16
3. Dane źródłowe	17
3.1. Dawkowanie leków	17
3.2. Koszty leków	23
4. Wyniki	30
4.1. ROT vs ROP ER	30
4.2. ROT vs ROP IR	32
5. Analiza wrażliwości	35
5.1. ROT vs ROP ER	37
5.2. ROT vs ROP IR	40
6. Podsumowanie	43
7. Wnioski	45
8. Ograniczenia	46

9. Dyskusja	47
10. Bibliografia	50
11. Spis tabel, wykresów i rysunków	52
12. Aneks	54
12.1. Porównanie ROT vs PPX.....	54
12.2. Wyniki dodatkowe	57
12.3. Strategie wyszukiwania.....	63
12.4. Opublikowane analizy ekonomiczne.....	64
12.5. Zgodność analizy z wytycznymi AOTM	66

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>Cost Minimization Analysis</i>)
DA	Agoniści dopaminy (<i>Dopamine Agonists</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
ER	Postać leku o przedłużonym uwalnianiu (<i>Extended Release</i>)
IR	Postać leku o natychmiastowym uwalnianiu (<i>Immediate Release</i>)
LD	Lewodopa
MTC	Porównanie pośrednie z zastosowaniem metod bayesowskich (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD	Choroba Parkinsona (<i>Parkinson's Disease</i>)
PLC	Placebo
PPX	Pramipeksol
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
ROP	Ropinirol
ROT	Rotygotyna
UPDRS	Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona (<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>)

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności rotygotyny w systemie transdermalnym (Neupro®) w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona w warunkach polskich.

Metodyka Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej, w ramach których dokonano wyboru komparatorów dla rotygotyny (ROT) oraz oceniono efektywność uwzględnionych opcji terapeutycznych w populacji chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Spośród komparatorów uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej, opłacalność ROT oceniono względem ropinirolu (ROP) oraz – dodatkowo – względem pramipeksolu (PPX). Nie przeprowadzono porównania z piribedylem, ponieważ jest to interwencja o nieudowodnionej skuteczności w zaawansowanej chorobie Parkinsona. Wszystkie leki stosowane są w skojarzeniu z lewodopą.

Pramipeksol jest co prawda interwencją o udowodnionej skuteczności w rozważanym wskazaniu, jednak lek ten nie jest refundowany w Polsce, a tym samym nie stanowi realnej opcji terapeutycznej. Wyniki dla porównania ROT vs PPX przedstawiono ze względu na istnienie badań randomizowanych bezpośrednio porównujących te interwencje.

W analizie efektywności klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROT a ROP (i PPX) dla żadnego z analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności, jak również profilu bezpieczeństwa. Dowody świadczące o braku różnic w efektywności klinicznej spowodowały, że jako metodę oceny opłacalności zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. Uwzględniono wariant analizy, w którym leczenie rozpoczynane jest od fazy dostosowywania dawki leków (dawki leków są zwiększane do osiągnięcia dawki zapewniającej oczekiwane efekty leczenia), jak również wariant, w którym przez cały okres objęty horyzontem czasowym pacjenci przyjmują ustabilizowane dawki leków.

Dane dotyczące dawkowania porównywanych interwencji uzyskano z charakterystyk produktów leczniczych oraz z badań klinicznych.

Ponieważ dostępne są dwie postacie farmaceutyczne ropinirolu (ropinirol o przedłużonym – ROP ER – i natychmiastowym uwalnianiu – ROP IR), które różnią się między sobą kosztem jednostkowym substancji czynnej oraz sposobem dawkowania, przeprowadzono oddzielne porównanie rotygotyny z każdą z tych postaci farmaceutycznych ROP.

Ze względu na zakładany sposób finansowania rotygotyny oraz głównego komparatora w analizie – ropinirolu (wykaz leków refundowanych, współpłacenie Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjentów), analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika

publicznego (NFZ + pacjenci).

Porównano wyłącznie koszty związane z zastosowaniem poszczególnych interwencji (koszty leków). W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztowych związanych ze stosowaniem ocenianych interwencji, traktując je, na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, jako koszty nieróżniące.

Koszty rotygotyny uzyskano od Zamawiającego, a koszty pozostałych substancji czynnych z obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego w dniu zakończenia analizy. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wyniki ROT vs ROP ER

W przypadku uwzględnienia okresu miareczkowania średnioroczny koszt terapii ponoszony przez płatnika publicznego i pacjentów wynosi [REDACTED] w przypadku ROT oraz [REDACTED] w przypadku ROP ER. Różnica pomiędzy kosztami terapii wynosi [REDACTED]. Roczny koszt z perspektywy płatnika publicznego wynosi [REDACTED] dla ROP ER. Różnica pomiędzy kosztami terapii wynosi [REDACTED].

W przypadku nieuwzględnienia okresu miareczkowania średnioroczny koszt terapii ponoszony przez płatnika publicznego i pacjentów wynosi [REDACTED] w przypadku ROT [REDACTED] w przypadku ROP ER. Różnica pomiędzy kosztami terapii wynosi [REDACTED]. Roczny koszt z perspektywy płatnika publicznego wynosi [REDACTED] dla ROP ER. Różnica pomiędzy kosztami terapii [REDACTED].

ROT vs ROP IR

W przypadku uwzględnienia okresu miareczkowania średnioroczny koszt terapii ponoszony przez płatnika publicznego i pacjentów wynosi [REDACTED] w przypadku ROT oraz [REDACTED] w przypadku ROP IR. Różnica pomiędzy kosztami terapii wynosi [REDACTED]. Roczny koszt z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED].

W przypadku nieuwzględnienia okresu miareczkowania średnioroczny koszt terapii ponoszony przez płatnika publicznego i pacjentów wynosi [REDACTED] [REDACTED]. Różnica pomiędzy kosztami terapii wynosi [REDACTED].

Wnioski Stosowanie rotygotyny u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności rotygotyny w systemie transdermalnym (Neupro®) w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (PD) w warunkach polskich. Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja: pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Interwencja: rotygotyna w skojarzeniu z lewodopą (ROT + LD).

Komparator: ropinirol o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z lewodopą (ROP ER + LD), ropinirol o natychmiastowym uwalnianiu w skojarzeniu z lewodopą (ROP IR + LD).

Wyniki: koszty z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci – współpłacenie za leki) wyrażone w polskich złotych.

1.2. Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona to przewlekłe, postępujące zaburzenie hipokinetyczne pozapiramidowego ośrodkowego układu nerwowego, wywołane degeneracją komórek dopaminergicznych istoty czarnej śródmózgowia, odpowiedzialnych za produkcję dopaminy. Do podstawowych objawów choroby Parkinsona zalicza się zaburzenia ruchowe: spowolnienie (bradykinezja, akinezja), sztywność mięśniowa, drżenie spoczynkowe i zaburzenia stabilności postawy, a także szereg zaburzeń pozaruchowych, w tym zaburzenia neuropsychiatryczne, sensoryczne, autonomiczne, żołądkowo-jelitowe i snu. [1, 2]

W chorobie Parkinsona wyróżnia się dwa stadia rozwoju choroby: wczesne oraz późne (zaawansowane). Na początku choroby dominują objawy ruchowe charakterystyczne dla zespołów parkinsonowskich: drżenie spoczynkowe, sztywność, bradykinezja, problemy z zachowaniem równowagi. Przejście z pierwszego do drugiego stadium nie jest warunkowane czasem trwania choroby, lecz faktem występowania charakterystycznych powikłań ruchowych, dyskinez i fluktuacji związanych ze stosowaniem lewodopy. [3] Ponadto w późnym etapie choroby Parkinsona dochodzi także do zaostrzania szeregu innych objawów choroby (m.in. lęku, apatii, depresji, otępienia, omamów, zaburzeń snu) [4].

Wśród opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona wyróżnić można postępowanie ogólne, leczenie farmakologiczne oraz metody chirurgiczne, fizykoterapię i rehabilitację. Podstawą leczenia farmakologicznego objawów choroby Parkinsona od ponad 30 lat jest lewodopa. Jako prekursor dopaminy, przyczynia się do zwiększenia poziomu tego neuroprzekaźnika w mózgu, jednak stosunkowo krótki okres półtrwania (ok. 1,5 godziny) oraz pulsacyjne stymulowanie neuronów dopaminergicznych prowadzi z czasem do wystąpienia powikłań ruchowych, takich jak dyskinezy oraz fluktuacje. [5] Zjawiska te nasilają się wraz z wielkością dawki oraz wydłużaniem okresu leczenia. W celu opóźnienia bądź złagodzenia stopnia nasilenia tych powikłań, pacjentom z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona podaje się obok lewodopy preparaty zawierające agonistów receptorów dopaminowych (DA, m.in. bromokryptyna, ropinirol, pramipeksol, rotygotyna), inhibitory monoaminooksydazy B, inhibitory katecholo-O-transferazy, leki antycholinergiczne lub blokery receptora *N*-metylo-D-asparaginianowego. [5]

W Polsce, oprócz lewodopy, refundowane są leki z grupy DA (bromokryptyna, piribedyl, ropinirol), inhibitory katecholo-O-transferazy (selegilina), leki antycholinergiczne (biperiden) oraz blokery receptora *N*-metylo-D-asparaginianowego (amantadyna). W praktyce klinicznej leki z różnych grup nie są bezpośrednimi alternatywami, gdyż zazwyczaj najpierw podejmuje się decyzję o wyborze grupy leków, a dopiero w drugiej kolejności dobiera się konkretny preparat.

Agonistów receptorów dopaminowych podzielić można na dwie grupy – związki będące pochodną ergoliny oraz pochodne nieergolinowe. Do pierwszej grupy zalicza się m.in. bromokryptynę, kabergolinę i pergolid. Pochodnymi nieergolinowymi są natomiast m.in. ropinirol, rotygotyna, pramipeksol i piribedyl. [5] Pochodne nieergolinowe mają korzystniejszy profil bezpieczeństwa, stąd zaleca się w pierwszej kolejności wybierać leki z tej grupy.

Spośród opcji chirurgicznych wyróżnić można zabiegi stereotaktyczne, głęboką stymulację mózgu oraz przeszczepy domózgowe. [5]

Szczegółowy opis problem zdrowotnego przedstawiono w analizie efektywności klinicznej [6].

1.3. Interwencja oceniana

Rotygotyna (Neupro[®]) jest lekiem przeciwparkinsonowym z grupy nieergolinowych agonistów receptorów dopaminowych. Wskazana jest w monoterapii objawów wczesnej choroby Parkinsona lub w terapii skojarzonej z lewodopą przez cały okres trwania choroby, poprzez późne jej stadia, gdy efekt lewodopy słabnie i pojawiają się powikłania związane z farmakoterapią (fluktuacje *on-off*, efekt końca dawki). Rotygotyna jest wskazana także w leczeniu objawowym idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Rotygotyna dostępna jest w postaci systemów transdermalnych uwalniających 2 mg/24h, 4 mg/24h, 6 mg/24h lub 8 mg/24h. W leczeniu zespołu niespokojnych nóg stosuje się ponadto rotygotynę w dawkach 1 mg/24h i 3 mg/24h. Zdefiniowana dawka dobową (DDD) rotygotyny wynosi 6 mg.

Przezskórny sposób podawania leku może być szczególnie korzystny u pacjentów stanowiących populację docelową przedstawianej analizy. Pacjenci ci przyjmują średnio ok. 10 tabletek dziennie [7], co w połączeniu z możliwymi trudnościami z połykaniem – konsekwencja zaawansowanego stadium choroby oraz wieku chorego – może się przekładać na obniżenie stosowania się pacjentów do zaleceń lekarzy odnośnie przyjmowania leków (*compliance*). [8, 9]

W Polsce pierwsze pozwolenie na dopuszczenie rotygotyny do obrotu wydano 15 lutego 2006 r. W związku z rekomendacją Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania rotygotyny w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, rotygotyna nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce.

1.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wybór komparatorów dla rotygotyny poprzedzony został analizą problemu decyzyjnego (APD), która została przeprowadzona w oparciu o analizę wytycznych postępowania w zaawansowanej postaci choroby Parkinsona. Oceniano również dostępność dowodów naukowych, rozpowszechnienie oraz rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych będących przedmiotem niniejszego porównania. [10]

Na podstawie APD zdecydowano, że komparatorami dla rotygotyny będą leki z grupy agonistów receptora dopaminy, spośród których wytyczne zalecają wybór pochodnych nieergolinowych. Z tej grupy substancji w Polsce refundowane są ropinirol (w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu oraz tabletek o przedłużonym uwalnianiu) i piribedyl.

Ropinirol jest najpowszechniej stosowanym lekiem z grupy DA w chorobie Parkinsona w Polsce. W ramach analizy efektywności klinicznej [6] nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność rotygotyny i ropinirolu u pacjentów z zaawansowaną postacią PD, jednak przeprowadzono porównanie pośrednie obu leków poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie ROT + LD w porównaniu z ROP + LD. Ponieważ dostępne są dwie postacie farmaceutyczne ropinirolu (ropinirol o przedłużonym i natychmiastowym uwalnianiu), które różnią się między sobą kosztem jednostkowym substancji czynnej oraz sposobem dawkowania, przeprowadzono oddzielne porównanie rotygotyny z każdą z tych postaci farmaceutycznych.

Piribedyl jest lekiem finansowanym ze środków publicznych w Polsce, jednak w ramach analizy efektywności klinicznej nie zidentyfikowano badań oceniających jego skuteczność w zaawansowanej chorobie Parkinsona (lek o nieudowodnionej skuteczności w tej populacji), w związku z czym lek ten nie został uwzględniony w niniejszej analizie jako komparator dla rotygotyny.

W analizie uwzględniono natomiast pramipeksol, lek należący do grupy nieergolinowych pochodnych agonistów receptorów dopaminy, który wprawdzie nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych, jednak jest to lek o udowodnionej skuteczności i dostępne są wyniki badania

bezpośrednio porównującego pramipeksol z rotygotyną, które wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między tymi interwencjami. Ze względu na fakt, iż wg danych portalu internetowego Medycyna Praktyczna i danych sprzedażowych otrzymanych od Zamawiającego w Polsce pramipeksol dostępny jest wyłącznie w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, tylko taka postać leku została uwzględniona w analizie. Ponieważ z powodu braku refundacji PPX nie stanowi w chwili obecnej realnego komparatora dla ROT, szczegółowe założenia odnośnie dawkowania i kosztów terapii pramipeksolem, jaki i wyniki analizy dla porównania ROT vs PPX przedstawiono w aneksie (rozdział 12.1).

Ponieważ niniejsza analiza dotyczy pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, w analizie uwzględniono stosowanie wszystkich ocenianych leków (rotygotyna, ropinirol, pramipeksol) w skojarzeniu z lewodopą (wśród finansowanych ze środków publicznych w Polsce preparatów lewodopy wszystkie zawierają lewodopę w skojarzeniu z karbidopą lub benserazydem).

W celu uproszczenia zapisu, w dalszej części dokumentu w sformułowaniach odnoszących się do terapii skojarzonej rotygotyną (względnie ropinirolem, pramipeksolem) i lewodopą często pomijana będzie lewodopa (w przypadku, gdy dane sformułowanie odnosi się do monoterapii wspomnianymi lekami jest to wyraźnie zaznaczone).

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności

Celem leczenia choroby Parkinsona jest zapewnienie odpowiedniej kontroli objawów choroby. Ponadto istotnym aspektem choroby są powikłania wynikające ze stosowania lewodopy (dyskinezy, fluktuacje ruchowe). Wydaje się zatem, że najistotniejszymi z punktu widzenia pacjenta i mającymi bezpośrednie przełożenie na jego jakość życia są punkty końcowe dotyczące stopnia kontroli objawów choroby, ryzyka wystąpienia powikłań terapii oraz działań niepożądanych.

W badaniach klinicznych stopień kontroli objawów choroby oraz nasilenie powikłań oceniane są najczęściej za pomocą:

- komponentów skali UPDRS (najczęściej II i III komponent),
- zmiany długości fazy *on*,
- zmiany długości fazy *off*,
- liczby epizodów *off*,
- występowania dyskinez,
- objawów pozaruchowych.

Wyżej wymienione punkty końcowe, a także punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa (działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane), ze względu na ich bezpośredni wpływ na jakość życia pacjenta i, co za tym idzie, ich istotność kliniczną oraz istotność dla pacjenta, uwzględnione zostały w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej, w której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji [6].

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono porównanie bezpośrednie rotygotyny z pramipeksolem oraz porównanie pośrednie metodą MTC rotygotyny z ropinirolem (bez rozróżnienia na postać farmaceutyczną leku) oraz rotygotyny z pramipeksolem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rotygotyną a pramipeksolem oraz ropinirolem dla żadnego z analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności (redukcja fazy *off*, objawy ruchowe, objawy związane z codzienną aktywnością), jak również profilu bezpieczeństwa (dyskinezy, działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).

W jedynym zidentyfikowanym badaniu porównującym dwie postacie farmaceutyczne ropinirolu [11], wykazano, że ropinirol ER w porównaniu z ropinirolem IR cechuje się zbliżoną skutecznością i nieznacznie gorszym profilem bezpieczeństwa. Różnica pomiędzy obiema postaciami farmaceutycznymi ropinirolu w wynikach ogólnego stanu zdrowia pacjentów (ocenianego za pomocą kwestionariusza EQ-5D) nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Biorąc pod uwagę spostrzeżenia przedstawione w powyższych akapitach, jako metodę oceny opłacalności zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA). Analiza minimalizacji kosztów przeprowadzana jest w przypadku, gdy wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii) są równe. W takim przypadku analiza polega tylko na porównaniu kosztów. [12]

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych wskazuje, że w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi technologiami dopuszcza się przedstawienie różnic pomiędzy kosztami tych technologii, zamiast oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (§5 ust 3 [13]). Tym samym wyniki analizy ekonomicznej nie są porównywane z progiem opłacalności, określającym maksymalny koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY – rok życia skorygowany jakością / LY – rok życia).

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Porównywano wyłącznie koszty związane z zastosowaniem poszczególnych interwencji.

2.2. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona. W zaawansowanej PD leki z grupy agonistów receptorów dopaminowych stosowane są w z lewodopą.

2.3. Porównywane interwencje

W analizie porównano rotygotynę (ROT) z ropinirolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (ROP IR) oraz ropinirolem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (ROP ER). Przeprowadzono ponadto porównanie ROT z pramipeksolem (PPX) (szczegółowe założenia odnośnie dawkowania i kosztów terapii PPX oraz wyników porównania ROT vs PPX przedstawiono w aneksie – rozdział 12.1).

Uwzględniono stosowanie wszystkich ocenianych leków w terapii skojarzonej z lewodopą, przy czym założono, że dawkowanie lewodopy jest niezależne od stosowanego w skojarzeniu z nią leku (pacjenci przez cały okres terapii przyjmują stałe dawki lewodopy).

Poniżej przedstawiono informacje odnośnie wskazań oraz dawkowania ROP, ROT IR oraz ROP ER (informacje dotyczące PPX przedstawiono w aneksie – rozdział 12.1).

Rotygotyna

Rotygotyna wskazana jest m.in. w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych we wczesnej, idiopatycznej chorobie Parkinsona w ramach monoterapii, lub w skojarzeniu z lewodopą przez cały okres trwania choroby, aż po późne jej stadia, kiedy efekt leczniczy lewodopy słabnie i pojawiają się wahania efektu terapeutycznego (efekt końca dawki lub fluktuacje *on/off*). [14, 15]

W zaawansowanej postaci choroby Parkinsona z fluktuacjami dawkowanie rotygotyny należy rozpocząć od plastra 4 mg/24h przyklejanego raz na dobę, dawkę substancji należy zwiększać w odstępach tygodniowych o 2 mg/24h, aż do ustalenia dawki skutecznej, nie przekraczającej maksymalnej dawki 16 mg/24h. [15]

Ropinirol

Ropinirol wskazany jest w leczeniu m. in. choroby Parkinsona w monoterapii, w celu odsunięcia w czasie konieczności wprowadzenia lewodopy; oraz w terapii skojarzonej z lewodopą w okresie choroby, kiedy działanie lewodopy wygasa lub staje się zmienne oraz pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (efekt końca dawki lub fluktuacje typu *on/off*). [16]

Dawkowanie ropinirolu uzależnione jest od postaci farmaceutycznej stosowanego leku:

- ropinirol o natychmiastowym uwalnianiu: podawany jest 3 razy na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 0,75 mg/dobę zwiększając ją cotygodniowo o 0,75 mg/dobę, aż do osiągnięcia dawki 3 mg/dobę. Dalszy schemat leczenia zakłada możliwość zwiększania dawki co tydzień o 1,5–3,0 mg/dobę. Dawka terapeutyczna mieści się w zakresie 3–9 mg/dobę. W razie braku odpowiedzi na leczenie dawkę można stopniowo zwiększać do 24 mg/dobę. [16]
- ropinirol o przedłużonym uwalnianiu podawany jest 1 raz na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg/dobę; w drugim tygodniu dawkę należy zwiększyć do 4 mg/dobę. Przy niewystarczającej kontroli objawów choroby dawka może być stopniowo zwiększana o 2 mg/dobę w odstępach cotygodniowych lub dłuższych, aż do osiągnięcia 8 mg/dobę. Dalszy brak odpowiedzi na leczenie upoważnia zwiększanie stosowanej dawki o 2–4 mg/dobę w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych. Maksymalna dawka wynosi 24 mg/dobę. [17]

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie efektywności klinicznej [6].

2.4. Perspektywa analizy

Ze względu na zakładany sposób finansowania rotygotyny oraz głównego komparatora w analizie – ropinirolu (wykaz leków refundowanych, współpłacenie NFZ oraz pacjentów) analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci). Podejście to jest zgodne z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. [12]

2.5. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Choroba Parkinsona jest chorobą przewlekłą, jednak ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CMA), w analizie uwzględniono wyłącznie koszty ocenianych interwencji (nie zostały uwzględnione długoterminowe efekty zdrowotne i związane z nimi koszty), a w takiej sytuacji roczny horyzont czasowy jest okresem wystarczającym, aby w sposób wiarygodny porównać analizowane interwencje.

2.8. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- dawkowanie ROT,
- dawkowanie ROP ER,
- dawkowanie ROP IR,
- koszt jednostkowy ROP ER,
- koszt jednostkowy ROP IR.

Szczegółowy opis uwzględnionych w analizie wrażliwości wariantów przedstawiono w dalszej części dokumentu.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Dawkowanie leków

W analizie uwzględniono dwa warianty dotyczące wielkości stosowanych przez pacjentów dawek leków:

- terapia zapoczątkowana zostaje okresem dostosowywania dawek leków (wariant A),
- przez cały okres objęty analizą pacjenci przyjmują ustabilizowane dawki leku (wariant B).

W przypadku każdego z analizowanych leków założono, że dostosowywanie dawki odbywa się zgodnie ze wskazaniami zawartymi w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) – dotyczy wariantu A, szczegóły dotyczące miareczkowania przedstawiono w rozdziale 2.3 – natomiast wielkość dawek leków stosowanych po zakończeniu okresu dostosowywania ustalono jako średnią ważoną dawkę z badań uwzględnionych w analizie.

Rotygotyna

W celu ustalenia stosowanych przez pacjentów w zaawansowanej postaci choroby Parkinsona wielkości dawek rotygotyny przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy MEDLINE (przez PubMed [24]). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (szczegóły w aneksie – rozdział 12.3.1) zidentyfikowano 5 badań, których wyniki zostały uwzględnione w analizie: 2 prace z analizy efektywności klinicznej [25, 26] oraz 3 badania dostępne tylko w formie abstraktów konferencyjnych [27, 28].

Pierwsze z uwzględnionych w analizie badań – CLEOPATRA PD [25], jest jednym z trzech randomizowanych badań klinicznych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej dla ROT [6]. W badaniu tym porównano skuteczność ROT oraz PPX. Okres leczenia w badaniu wynosił 24 tygodnie, a stosowane przez pacjentów dawki leków ustalone były zgodnie ze wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego (szczegóły w rozdziale 2.3).

W drugim uwzględnionym w analizie klinicznej badaniu RCT dla ROT – PREFER [29] – maksymalna dawka ROT dopuszczona w protokole badania wynosiła 8 bądź też 12 mg (w zależności od ramienia). Uwzględnienie wyników uzyskanych w badaniu (średnia wielkość dawek – odpowiednio 7,16 i 9,24 mg) w kalkulacjach średniej dawki, biorąc pod uwagę fakt, iż maksymalna dopuszczalna dawka ROT wynosi 16 mg, mogłoby skutkować niedoszacowaniem rzeczywistego zużycia leku. Z tego względu w analizie nie uwzględniono danych z badania PREFER [29] (założenie konserwatywne).

W analizie uwzględniono natomiast wyniki kontynuacji badania PREFER, jak również kontynuacji badania CLEOPATRA PD. Przedłużenia wspomnianych badań (wyniki dostępne tylko w formie

abstraktów konferencyjnych [28]) obejmowały okres odpowiednio 4 i 6 lat, a wszyscy włączeni do nich pacjenci przyjmowali ROT w dawce 4–16 mg/dobę.

W kolejnym uwzględnionym w analizie badaniu – RECOVER [26] – udział wzięli zarówno pacjenci we wczesnym, jak i zaawansowanym PD, jednak zdecydowana większość pacjentów (>80%) stosowała ROT w skojarzeniu LD. Początkowa dawka ROT w badaniu wynosiła 2 mg/dobę i była zwiększana przez 8 tygodni do dawki optymalnej, jednak nie wyższej niż 16 mg/dobę. Następnie ustalona w opisany powyżej sposób dawka ROT podawana była pacjentom przez kolejne 4 tygodnie. Wyniki dotyczące wielkości dawek leku stosowanych przez pacjentów w momencie zakończenia fazy dostosowywania dawki wskazują, że średnia dawka była wyższa w grupie pacjentów we wczesnej fazie choroby (zdefiniowanej jako wartość III domeny kwestionariusza UPDRS ≤ 30) niż w grupie pacjentów w zaawansowanej fazie choroby (UPDRS III > 30), i wynosiła odpowiednio 11,56 i 10,71 mg/dobę. W związku z tym w analizie wykorzystano dane dotyczące wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu (średnia dawka na poziomie 11,21 mg/dobę). Jest to założenie konserwatywne wpływające prawdopodobnie na przeszacowanie wielkości stosowanych dawek ROT (i kosztów ROT). Uwzględnienie wszystkich pacjentów z badania RECOVER powoduje, że przy obliczaniu średniej dawki brani są pod uwagę także pacjenci stosujący plastry 2 mg – które zgodnie z ChPL nie są stosowane w zaawansowanej PD. Odsetek pacjentów stosujących tą dawkę w momencie zakończenia miareczkowania był niewielki (ok. 2%) i z tego względu ma niewielki wpływ na wartość średniej dawki. Przy obliczaniu kosztów terapii zakłada się, że refundowane będą wyłącznie opakowania zawierające plastry 4 mg, 6 mg i 8 mg .

Ostatnim źródłem danych o dawkowaniu ROT w analizie jest kontynuacja badania RCT Watts 2007 [27] (wyniki dostępne w formie abstraktu konferencyjnego). Do badania włączani byli wprawdzie pacjenci w łagodnej fazie choroby, poddawani monoterapii ROT (i dlatego badanie to nie zostało uwzględnione w analizie efektywności klinicznej), jednak wykorzystane w analizie wyniki dotyczą stosowanych przez pacjentów dawek leku po 5 latach badania, kiedy to zdecydowana większość pacjentów (ok. 85%) stosowała terapię skojarzoną z LD, a maksymalna dopuszczalna wielkość dawki ROT wynosiła 16 mg/dobę.

Dane dotyczące wykorzystanych w analizie danych z opisanych powyżej badań oraz średnie dawki ROT po zakończeniu okresu miareczkowania zestawiono w Tabela 2.

Tabela 2.
Wielkość stosowanych dawek ROT po zakończeniu okresu dostosowywania dawki

Badanie	Liczba pacjentów	Średnia dawka
CLEOPATRA-PD ^a [25]	201	13,08 mg
CLEOPATRA-PD extension [28]	189	11,60 mg
PREFER extension [28]	115	10,10 mg
RECOVER ^a [26]	170	11,21 mg
Watts 2007 extension [27]	177	10,00 mg
Wartość średnia		11,34 mg

a) dostępny rozkład pacjentów stosujących poszczególne dawki ROT w badaniu

W analizie podstawowej przyjęto, że rotygotyna stosowana jest przeciętnie w dawce 11,34 mg/dobę (w wariancie uwzględniającym miareczkowanie dawkę tę traktuje się jako dawkę optymalną po zakończeniu miareczkowania). W analizie wrażliwości uwzględniono wartość maksymalną oraz minimalną średniej dawki ROT z powyższych badań, tj. 10 mg/dobę oraz 13,08 mg/dobę.

Ropinirol ER

W wyniku systematycznego przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed [24]) zidentyfikowano 2 badania, których wyniki uwzględnione zostały w analizie (szczegóły dotyczące przeprowadzonego wyszukiwania przedstawiono w aneksie – rozdział 12.3.1), w tym 1 badanie z analizy efektywności klinicznej (Pahwa 2007, wyniki opublikowane w pracy Hersh 2010 [30]). W pozostałych 4 badaniach z analizy efektywności klinicznej ograniczono protokołem maksymalną / minimalną dawkę ropinirolu albo nie podano średniej dawki, dlatego też prace te nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

W pracy Stocchi 2011 [11] opisującej 24-tygodniowe badanie RCT porównujące skuteczność dwóch postaci farmaceutycznych ROP w zaawansowanej postaci choroby Parkinsona, lek w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (ROP ER) podawany był w dawkach od 2 do 24 mg/dobę. Przez pierwsze 4 tygodnie badania u wszystkich pacjentów dawka leku zwiększana była obowiązkowo do 8 mg, natomiast dalsze dostosowywanie dawki leku uzależnione było od indywidualnej oceny klinicznej każdego z pacjentów.

W pracy Hersh 2010 [30] opisującej badanie RCT porównujące skuteczność ROP ER z placebo, trwające podobnie jak badanie Stocchi 2011 [11] 24 tygodnie, początkowa dawka leku wynosiła 2 mg/dobę i była zwiększana przez cały okres badania do uzyskania dawki optymalnej, jednak nie większej niż 24 mg/dobę.

Dane dotyczące wielkości stosowanych przez pacjentów dawek ROP ER z opisanych powyżej badań oraz średnie dawki ROP ER przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3.
Wielkość stosowanych dawek ROP ER po zakończeniu okresu dostosowywania dawki

Badanie	N	Średnia dawka
Stocchi 2011 [11]	174	18,60 mg
Hersh 2010 [30]	202	18,80 mg
Wartość średnia		18,71 mg

W analizie podstawowej przyjęto, że ROP ER stosowany jest przeciętnie w dawce 18,71 mg/dzień (w wariancie uwzględniającym miareczkowanie dawkę tę traktuje się jako dawkę optymalną po zakończeniu miareczkowania). Ze względu na zbliżone wielkości dawek w obu odnalezionych badaniach, w analizie wrażliwości rozważono scenariusze analizy, w których średnia dawka ROP ER jest o 15% niższa w stosunku do wartości podstawowej (15,90 mg) oraz o 15% wyższa w stosunku do wartości podstawowej (21,51 mg).

Zakres zmienności dawek w analizie wrażliwości ustalono na podstawie danych dla ROP IR. Dla tego preparatu średnia dzienna dawka wynosi 11,34 mg, a jej zakres zmienności wynosi od 10,0 do 13,1 mg (88–115% średniej, Tabela 4). Minimalną i maksymalną wartość średniej dawki ROP ER ustalono przyjmując większe z obserwowanych odchyłeń dla ROP IR, tj. 15%.

Ropinirol IR

W wyniku systematycznego przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed [24]) zidentyfikowano 3 badania, które były źródłem danych o wielkości stosowanych przez pacjentów dawek ROP IR (szczegóły dotyczącej wykorzystanej strategii wyszukiwania przedstawiono w aneksie – rozdział 12.3.1).

W pracy Valldeoriola 2009 [31] przedstawiono wyniki wielośrodkowego badania retrospektywnego, w którym średnia wielkość stosowanych dawek ROP IR oszacowana została w oparciu o dane pochodzące z 317 zarejestrowanych wizyt pacjentów. Wprawdzie w badaniu nie podano szczegółów dotyczących sposobu dawkowania ROP IR, jednak dane z badania zostały uwzględnione w analizie jako odzwierciedlające praktykę kliniczną.

W badaniu Stocchi 2011 [11] (wykorzystanym również przy szacowaniu dawki ROP ER, szczegóły w sekcji dotyczącej dawkowania ROP ER), ROP IR podawany był w dawkach od 0,75 do 24 mg/dobę. Przez pierwsze 4 tygodnie badania u wszystkich pacjentów dawka leku zwiększana była obowiązkowo do 3 mg, natomiast dalsze dostosowywanie dawki leku uzależnione było od indywidualnej oceny klinicznej każdego z pacjentów.

Badanie Brunt 2002 [32] było badaniem RCT porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ROP IR oraz bromokryptyny. Czas trwania badania wynosił 6 miesięcy. W ciągu pierwszych 5 tygodni dawka ROP IR była zwiększana do 4,5 mg/dobę, natomiast w dalszym etapie

badania dawkę ROP IR zwiększano do uzyskania dawki optymalnej, przy czym maksymalna wielkość stosowanej dawki nie mogła przekraczać 24 mg/dobę. Wprawdzie nie podano informacji odnośnie dawki początkowej ROP IR, jednak wielkość stosowanej w 5. tygodniu badania dawki (4,5 mg/dobę) wskazuje, iż dawkowanie odbywało się zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w ChPL [16]. Średnia wielkość dawki ROP IR zaczerpnięta z badania jest dawką stosowaną przez pacjentów w momencie zakończenia badania.

Dane dotyczące dawek ROP IR z opisanych powyżej badań oraz średniej dawki ROP IR przyjętej w analizie przedstawiono w Tabeli 4. W analizie podstawowej przyjęto, że ropinirol IR stosowany jest przeciętnie w dawce 10,40 mg/dzień (w wariancie uwzględniającym miareczkowanie dawkę tę traktuje się jako dawkę optymalną po zakończeniu miareczkowania).

Tabela 4.
Wielkość stosowanych dawek ROP IR po zakończeniu okresu dostosowywania dawki

Badanie	N	Średnia dawka
Valdeoriola 2009 [31]	317	9,40 mg
Stocchi 2011 [11]	169	10,40 mg
Brunt 2002 [32]	367	11,26 mg
Wartość średnia		10,40 mg

Odnaleziono ponadto pracę poglądową Schrag 1998 [33], w której raportowano wyniki badań obejmujących łącznie 849 pacjentów przyjmujących ROP IR w skojarzeniu z LD. Oszacowana w analizie średnia wielkość dawki ROP IR wyniosła 8,2 mg/dobę, jednak nie podano informacji odnośnie sposobu jej kalkulacji (czy była to np. średnia w momencie zakończenia badań, czy też z całego okresu badania) ani też nie wskazano referencji do badań, będących źródłem danych w analizie. Podano jedynie informację odnośnie czasu trwania terapii – 65,5% pacjentów otrzymywało ROP IR przez co najmniej 6 miesięcy, a 39,1% – przez ponad 12 miesięcy. Dostosowywanie dawki przeprowadzane było co tydzień w zależności od indywidualnej oceny klinicznej pacjenta, a maksymalna dozwolona dawka ROP IR wynosiła 24 mg/dobę.

Ze względu na brak możliwości weryfikacji jakości badań stanowiących źródło danych w analizie (brak referencji), dane z publikacji Schrag 1998 [33] nie zostały uwzględnione w głównej analizie. Wykorzystano je natomiast w analizie wrażliwości, w scenariuszu zakładającym minimalne dawkowanie ROP IR (średnia dawka ROP IR równa 8,2 mg). Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz zakładający maksymalne dawkowanie ROP IR, w którym wykorzystano dane z badania Brunt 2002 [32] (dawka 11,26 mg).

Lewodopa

Wyniki przeprowadzonych w ramach analizy klinicznej porównań bezpośrednich DA z PLC [6] wskazują, że w porównaniu z placebo agonści receptorów dopaminy prowadzą do zmniejszenia dawki lewodopy.

W żadnym z uwzględnionych w kalkulacjach średniej dawki ROT badań nie zgłaszano danych dotyczących redukcji dawki LD związanej ze stosowaniem ROT. Spośród badań uwzględnionych w analizie klinicznej [6] dane dotyczące redukcji dawki LD raportowano w 7 badaniach porównujących DA z PLC, spośród których jedno dotyczyło ROT, cztery PPX oraz dwa ROP. W pracy dotyczącej ROT (badanie PREFER [29]) raportowano zmianę względną (wyrażoną w procentach), w publikacjach dotyczących pozostałych leków podawano zmianę bezwzględną (w mg/dobę). W badaniu PREFER [29] dopuszczalne było stosowanie dawek ROT maksymalnie wynoszących 8 bądź 12 mg (w zależności od grupy pacjentów). Są to dawki niższe od uwzględnionych w niniejszej analizie (zakres 4–16 mg), a ponieważ na wielkość stosowanych przez pacjentów dawek LD (i na wielkość redukcji dawki LD) wpływ ma dawkowanie stosowanych w skojarzeniu z LD leków z grupy DA, redukcja dawki LD zaobserwowana w badaniu PREFER [29] może odbiegać od wyniku, który mógłby zostać uzyskany w przypadku stosowania wyższych dawek ROT.

Biorąc pod uwagę powyższe zastrzeżenia, w analizie nie uwzględniono zróżnicowania redukcji dawki LD w zależności od stosowanego w skojarzeniu z nią leku. Założono, że wielkość stosowanych przez pacjentów dawek LD jest stała przez cały okres terapii i równa dla wszystkich analizowanych leków. Tym samym wielkość stosowanych przez pacjentów dawek LD nie wpływa na wyniki inkrementalne analizy, a koszty LD przedstawione zostały w celach wyłącznie poglądowych (aby pokazać łączne koszty terapii oraz wskazać na relacje między kosztami analizowanych leków a stosowanymi w skojarzeniu z nimi LD). Przyjęto, że średnia wielkość stosowanych przez pacjentów dawek LD (LD finansowana ze środków publicznych w Polsce w postaci preparatów zawierających lek w skojarzeniu z karbidopą lub benserazydem) odpowiada średniej dawce początkowej leku w badaniach uwzględnionych w oszacowaniach dawek leków ocenianych w analizie (694 mg/dobę).

Podsumowanie

Podsumowanie dawkowania ROT, ROP oraz LD zawiera kolejna Tabela (Tabela 5). Dawki stosowane u chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona są znacznie wyższe niż DDD odpowiednich substancji. Dla rotygotyny przeciętna dawka z badań jest 1,9 razy większa od DDD, dla ROP IR 1,7 razy większa, a dla ROP ER 3,1 razy większa.

Tabela 5.
Podsumowanie dawek leków uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	DDD	Średnia dawka z badań
Rotygotyna	6 mg	11,34 mg
Ropinirol ER	6 mg	18,71 mg
Ropinirol IR	6 mg	10,40 mg
Lewodopa	600 mg	694 mg/dobę

3.2. Koszty leków

W niniejszym rozdziale przedstawiono koszty ROT, ROP ER, ROP IR oraz stosowanej w skojarzeniu z nimi LD. Koszty PPX przedstawione zostały w aneksie (rozdział 12.1.1.).

Rotygotyna

Ceny zbytu netto (ang. *ex-factory price*) poszczególnych opakowań ROT uzyskano od Zamawiającego. Urzędową cenę zbytu wyznaczono dla obowiązującej stawki VAT na leki, tj. 8%. Marżę hurtową przyjęto na poziomie obowiązującym w 2012 roku, tj. 7%. Przyjęto ponadto, że rotygotyna stworzy odrębną grupę limitową, a limit w grupie wyznaczać będzie opakowanie o najniższej cenie hurtowej za DDD. [REDACTED]

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [34], [REDACTED]

Ceny opakowań rotygotyny oraz limity finansowania i odpłatności pacjentów wynikające z opisanych wyżej założeń przedstawiono w kolejnych tabelach ([REDACTED], [REDACTED]).

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty jednostkowe ROT (za mg) różnią się w zależności od dawki oraz opakowania leku (7 lub 28 plastrów). Ponieważ ROT nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych, a jej sprzedaż w Polsce jest marginalna, w celu wyznaczenia przeciętnego kosztu jednostkowego leku wykorzystano dane sprzedażowe za 2011 rok pochodzące z państw europejskich, w których ROT finansowana jest ze środków publicznych. Przeanalizowano dane sprzedażowe z następujących państw: Niemcy, Belgia, Węgry, Czechy, Francja, Finlandia, Irlandia, Włochy, Norwegia, Rumunia, Słowacja, Hiszpania, Szwajcaria. Nie uwzględniono danych z 4 państw, w których ROT finansowane jest także w zespole niespokojnych nóg: Niemcy, Irlandia, Hiszpania, Szwajcaria. Dla pozostałych 9 państw wyznaczono udział sprzedaży plastrów zawierających 4 mg, 6 mg i 8 mg (nie uwzględniono plastrów 2 mg). Dodatkowo, dla państw w których w sprzedaży dostępne są opakowania zawierające 7 i 28 plastrów, wyznaczono udział sprzedaży przypadający na mniejsze i większe opakowania. Wyniki obliczeń zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 8).

Tabela 9.
Ceny preparatów ROP ER [zł]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ropinirol IR

Ceny poszczególnych opakowań ROP ER ustalono na podstawie wykazu leków refundowanych obowiązującego w kwietniu 2012 roku [18]. W Polsce refundowany jest zarówno preparat oryginalny – Requip®, jak i preparaty generyczne: Aropilo, Parnirol oraz Ceuronex. Średnią cenę jednostkową ROP IR wyznaczono na podstawie polskich danych sprzedażowych z okresu od marca 2011 do lutego 2012 roku (Tabela 11). W analizie wrażliwości przedstawiono ponadto wyniki w przypadku uwzględnienia wyłącznie leków generycznych. Rozważanie takiego wariantu jest warunkowane zwiększającym się udziałem preparatów generycznych w sprzedaży ROP IR, a tym samym obniżającą się średnią ceną za mg ROP IR [35]. Porównanie cen ROP IR w podstawowym scenariuszu analizy i w analizie wrażliwości zawarto w kolejnej tabeli (Tabela 12).

W aneksie przedstawiono ceny leków i wyniki analizy zgodne z projektem obwieszczenia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które ma obowiązywać od maja 2012 roku (rozdział 12.2).

Tabela 13.

<hr/>					
<hr/>					

4. WYNIKI

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania:

- rototygotyny i ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (ROT vs ROP ER),
- rototygotyny i ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (ROT vs ROP IR)

w rocznym horyzoncie czasowym (wszystkie leki stosowane w skojarzeniu z LD).

Szczegółowy opis założeń podstawowego wariantu analizy przedstawiono w rozdziale 2.

4.1. ROT vs ROP – wyniki kliniczne

Wyniki kliniczne dla porównania ROT i ROP (porównanie pośrednie metodą MTC – *mixed treatment comparison*) przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 15). Brak różnic istotnych statystycznie uzasadnia, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia o minimalnych wymaganiach dla analiz HTA, porównanie wyłącznie kosztów ROT i ROP.

Tabela 15.
Wyniki zdrowotne dla ROP i ROT na podstawie porównania pośredniego

Punkt końcowy [jednostka]	Wyniki porównania		Model
	Miara	ROT vs ROP	
Odpowiedź na leczenie [% pacjentów]	RR	-	stały
Zmiana długości fazy „off”[godz.]	WMD	0,22 [-1,51; 1,95]	stały
Wynik w skali UPDRS II [punkty]	WMD	0,04 [-2,27; 3,25]	losowy
Wynik w skali UPDRS III [punkty]	WMD	0,72 [-2,46; 3,90]	losowy
Dyskinezy [% pacjentów]	RR	0,83 [0,45; 1,54]	stały
AE [% pacjentów]	RR	0,96 [0,86; 1,07]	stały
Ciężkie AE [% pacjentów]	RR	0,75 [0,27; 2,10]	stały
Utrata z badania [% pacjentów]	RR	1,41 [0,73; 2,72]	losowy
Utrata z powodu AE [% pacjentów]	RR	1,32 [0,58; 2,96]	losowy
Utrata z powodu braku skuteczności [% pacjentów]	RR	1,42 [0,60; 3,35]	stały

4.2. ROT vs ROP ER – wyniki ekonomiczne

W przypadku **uwzględnienia okresu miareczkowania**, w rocznym horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony przez płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjenci – współpłacenie) na leczenie jednego pacjenta z zaawansowaną chorobą Parkinsona, uwzględniający wyłącznie koszty leków,

[Redacted text block]

Tabela 16.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ceny zbytu netto rotygotyny, dla których koszt terapii jest równy kosztom ROP ER w wariancie uwzględniającym okres miareczkowania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17). Przy wyznaczaniu cen progowych założono, że cena zbytu netto każdego opakowania zostanie obniżona o taki sam procent.

Tabela 17.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ceny zbytu netto rotygotyny, dla których koszt terapii jest równy kosztom ROP ER w wariantcie nieuwzględniającym okresu miareczkowania przedstawiono w poniższej tabeli ([REDACTED]). Przy wyznaczaniu cen progowych założono, że cena zbytu netto każdego opakowania zostanie obniżona o taki sam procent.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.3. ROT vs ROP IR – wyniki ekonomiczne

W przypadku **uwzględnienia okresu miareczkowania**, w rocznym horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony przez płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjenci – współpłacenie) na leczenie jednego pacjenta z zaawansowaną chorobą Parkinsona, uwzględniający wyłącznie koszty leków, wynosi [REDACTED].

[REDACTED]

Roczny koszt z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ceny zbytu netto rototygotyny, dla których koszt terapii jest równy kosztom ROP IR w wariancie uwzględniającym okres miareczkowania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 21). Przy wyznaczaniu cen progowych założono, że cena zbytu netto każdego opakowania zostanie obniżona o taki sam procent.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku **niewzględnienia okresu miareczkowania**, w rocznym horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony przez płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjenci – współpłacenie) na leczenie jednego pacjenta z zaawansowaną chorobą Parkinsona, uwzględniający wyłącznie koszty leków, wynosi [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 22.

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ceny zbytu netto rotygotyny, dla których koszt terapii jest równy kosztom ROP IR w wariantcie nieuwzględniającym okresu miareczkowania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29). Przy wyznaczaniu cen progowych założono, że cena zbytu netto każdego opakowania zostanie obniżona o taki sam procent.

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W jednokierunkowych analizach wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- dawkowanie ROT (domyślnie 11,3 mg/dobę):
 - minimalna wartość średniej dawki – scenariusz 1a,
 - maksymalna wartość średniej dawki – scenariusz 1b;
- dawkowanie ROP ER (domyślnie 18,7 mg/ dobę):
 - średnia dawka leku niższa o 15% w stosunku do wartości podstawowej – scenariusz 2a,
 - średnia dawka leku wyższa o 15% w stosunku do wartości podstawowej – scenariusz 2b;
- dawkowanie ROP IR (domyślnie 10,4 mg/dobę):
 - minimalna wartość średniej dawki – scenariusz 3a,
 - maksymalna wartość średniej dawki – scenariusz 3b;
- koszt jednostkowy ROP ER ([REDACTED])
 - przy uwzględnieniu wyłącznie preparatów generycznych – scenariusz 4;
- koszt jednostkowy ROP IR [REDACTED]
 - przy uwzględnieniu wyłącznie preparatów generycznych – scenariusz 5.

Tabela 24.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr i domyślna wartość	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
1a	Dawkowanie ROT, domyślnie 11,3 mg / dobę	10,0 mg/dobę	Watts 2007
1b		13,1 mg/dobę	CLEOPATRA-PD
2a	Dawkowanie ROP ER, domyślnie 18,7 mg/ dobę	15,9 mg/dobę	Average -15%
2b		21,5 mg/dobę	Average +15%
3a	Dawkowanie ROP IR, domyślnie 10,4 mg/dobę	8,2 mg/dobę	Schrag 1998
3b		11,3 mg/dobę	Bunt 2002
4	Koszt jednostkowy ROP ER, domyślnie [REDACTED]	[REDACTED]	User defined ROP ER generics market share = 100%
5	Koszt jednostkowy ROP IR, domyślnie [REDACTED]	[REDACTED]	Generics Average

ROT vs ROP ER

Zmiana przeciętnej dawki rotygotyny w zakresie od 10,0 do 13,1 mg powoduje zmianę różnicy w kosztach do [REDACTED]

Zmiana przeciętnej dawki ROP ER w zakresie od 15,9 do 21,5 mg powoduje zmianę różnicy w kosztach do [REDACTED]

Porównanie rottygotyny z preparatami generycznymi ROP ER (niższe koszty terapii) powoduje wzrost różnicy w kosztach o [REDACTED] w przypadku perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz [REDACTED] w przypadku perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ROT vs ROP ER przedstawiono w kolejnych tabelach ([REDACTED], [REDACTED]) i na wykresie ([REDACTED]).

ROT vs ROP IR

Zmiana przeciętnej dawki rottygotyny w zakresie od 10,0 do 13,1 mg powoduje zmianę różnicy w kosztach do [REDACTED] w przypadku obu rozważanych perspektyw.

Zmiana przeciętnej dawki ROP IR w zakresie od 8,2 do 11,3 mg powoduje zmianę różnicy w kosztach [REDACTED] w przypadku obu rozważanych perspektyw.

Porównanie rottygotyny z preparatami generycznymi ROP IR (niższe koszty terapii) powoduje wzrost różnicy w kosztach o [REDACTED] w przypadku perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz nie powoduje zmian w przypadku perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ROT vs ROP IR przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 27 [REDACTED], [REDACTED]) i na wykresach ([REDACTED]).

5.1. ROT vs ROP ER

[Redacted]							
[Redacted]				[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

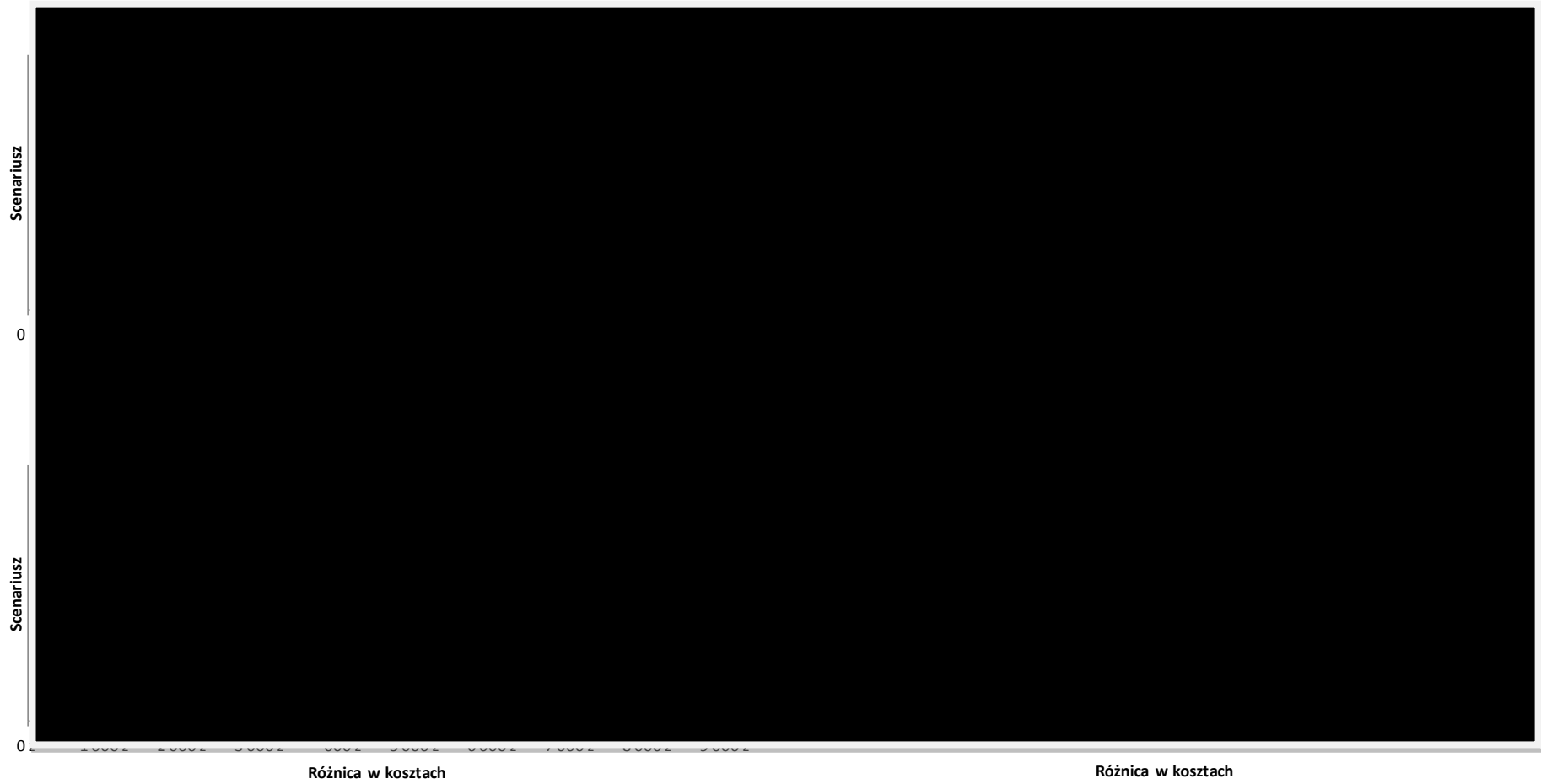


5.2. ROT vs ROP IR

Tabela 27.

		[Redacted]			[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text]



[Redacted text]

6. PODSUMOWANIE

ROT vs ROP ER

W przypadku uwzględnienia okresu miareczkowania średnioroczny koszt terapii ponoszony przez płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

7. WNIOSKI

Stosowanie rotygotyny u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona jest [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

8. OGRANICZENIA

- Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, z której wynika brak różnic w efektywności oraz bezpieczeństwie ocenianych interwencji. Wszystkie ograniczenia analizy efektywności klinicznej są także ograniczeniami niniejszej analizy.
- Nie zidentyfikowano badań randomizowanych porównujących rotygotynę z ropinirolem w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Wnioskowanie o braku różnic w efektywności przeprowadzone jest na podstawie porównania pośredniego tych interwencji.
- Wielkości dawek leków ustalono na podstawie danych pochodzących z badań randomizowanych i kontynuacji badań randomizowanych. Dawki te mogą różnić się od dawek stosowanych w praktyce klinicznej.
- Założono, że dawki ocenianych leków po zakończeniu okresu miareczkowania utrzymują się na stałym poziomie.
- Nie uwzględniono redukcji dawki lewodopy związanej ze stosowaniem ocenianych leków.
- Średnią cenę jednostkową porównywanych interwencji wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych za 2011 i 2012 rok (lewodopa, ropinirol) oraz danych sprzedażowych z państw europejskich za 2011 rok (rotygotyna).
- Wyniki analizy przedstawiono dla cen leków obowiązujących w kwietniu 2012 roku.

9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania rotygotyny w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona w warunkach polskich. Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o przeprowadzoną uprzednio analizę problemu decyzyjnego. W analizie porównano rotygotynę z ropinirolem. Przeprowadzono ponadto porównanie rotygotyny z pramipeksolem. Ponieważ populację docelową w analizie stanowili pacjenci z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona, uwzględniono stosowanie wszystkich ocenianych leków w skojarzeniu z lewodopą. Analiza efektywności klinicznej nie wykazała istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie rotygotyny w porównaniu z ropinirolem i pramipeksolem. W związku z tym jako metodę oceny opłacalności zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Ponieważ ropinirol dostępny jest w dwóch postaciach farmaceutycznych (tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, tabletki o przedłużonym uwalnianiu) różniących się między sobą kosztami jednostkowymi oraz sposobem dawkowania (skuteczność i bezpieczeństwo obu postaci farmaceutycznych jest podobne), analizę przeprowadzono oddzielnie dla obu postaci leku. Za takim podejściem przemawia również kwestia dawkowania rotygotyny i ropinirolu: ROP IR przyjmuje się trzy razy dziennie, a ROT i ROP ER – raz dziennie. Aspekt ten jest szczególnie istotny w chorobie Parkinsona, gdzie jednym z problemów terapeutycznych jest niski poziom stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich odnośnie przyjmowania leków (*compliance*) w różnych dawkach i o różnych porach dnia, co może wpływać na skuteczność leczenia [36, 37]. Z tego punktu widzenia uzasadniona wydaje się być większa różnica w kosztach ROT vs ROP IR w porównaniu z ROT vs ROP ER. Różnica w kosztach między refundowanymi terapiami ROP ER oraz ROP IR uzasadniona jest bardziej przystępnym sposobem dawkowania w przypadku ROP ER. Podobny argument ma zastosowanie w przypadku różnicy w kosztach między ROT a ROP ER.

W kontekście oceny opłacalności stosowania rotygotyny warto zwrócić uwagę na potencjalne korzyści wynikające z przezskórnej drogi podania leku. W porównaniu z lekami doustnymi, stosowanie systemów transdermalnych związane jest z poprawą stopnia stosowania się chorych do zaleceń lekarskich (*compliance*). [38] Przezskórny sposób podawania leku może być szczególnie korzystny u pacjentów stanowiących populację docelową przedstawianej analizy. Pacjenci ci przyjmują średnio ok. 10 tabletek dziennie [7], co w połączeniu z możliwymi trudnościami z polykaniem – konsekwencja zaawansowanego wieku i stopnia choroby – może się przekładać na obniżenie *compliance*. [8, 9] Grupa chorych u których występują problemy z przetykaniem (dysfagia) będzie szczególnym beneficjentem wprowadzenia refundacji rotygotyny. Zaburzenia przetykania dotyczą 15-55% osób z chorobą Parkinsona [10]. Transdermalny system podawania leków w znaczący sposób przyczynia się u takich chorych do poprawy komfortu terapii. Pomijanie dawek i/lub przyjmowanie ich w niewłaściwym czasie, stanowiące istotny problem w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona,

może prowadzić do zmniejszenia skuteczności terapii. Ponadto przeskórna droga podania rototygotyny umożliwia ominięcie przewodu pokarmowego, co w przypadku pacjentów z wydłużonym czasem pasażu żołądkowego pozwala na szybsze osiągnięcie efektu terapeutycznego. Występowanie fluktuacji rychowych i dyskinez u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona jest pochodną pulsacyjnej stymulacji receptorów dopaminergicznych. Stosowanie u takich pacjentów rototygotyny w postaci systemów transdermalnych zapewniających ciągłą stymulację dopaminergiczną pozwala ograniczyć objawy związane z tymi powikłaniami. Korzyści wynikające z przeskórnej drogi podania rototygotyny odnieść mogą również pacjenci poddawani zabiegom operacyjnym oraz pacjenci w terminalnym stadium choroby (ostatnie 4 tygodnie życia).

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty ocenianych leków oraz stosowanej w skojarzeniu z nimi lewodopy. Nie uwzględniono innych kategorii kosztowych, gdyż ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie wykazany w analizie efektywności klinicznej, nie stanowią one kosztów różniących. Przy zbliżonych efektach terapeutycznych i bezpieczeństwie główną determinantą różnicy w kosztach terapii są koszty leków.

Wielkości stosowanych przez pacjentów dawek leków ustalono na podstawie danych pochodzących z badań RCT (oraz kontynuacji badań RCT). Dawki te mogą różnić się od dawek stosowanych w praktyce klinicznej, jednak nie odnaleziono badań oceniających zużycie leków w rzeczywistej praktyce klinicznej, które mogłyby posłużyć jako podstawowe źródło danych o dawkowaniu. W przypadku znacznego udziału pacjentów w kosztach terapii (30% odpłatność pacjentów za ropinirol) – jeżeli koszt leku okaże się być zbyt wysoki dla pacjentów (w przypadku stosowania wysokich dawek), rzeczywiste dawki mogą być niższe niż te zakładane w analizie, bądź też kwestia finansowa może spowodować zmianę przyjmowanego leku.

Stosowanie analizowanych interwencji wpływa na zmniejszenie dawki lewodopy. Ze względu na brak danych umożliwiających w wiarygodny sposób porównać redukcję dawki lewodopy związaną z prowadzeniem terapii ocenianymi lekami, w analizie nie uwzględniono tego parametru, zakładając, że przez cały okres terapii, niezależnie od stosowanego w skojarzeniu z lewodopą leku, dawka lewodopy jest stała. Nieuwzględnienie redukcji dawki lewodopy, biorąc pod uwagę stosunkowo niewielki koszt leku (w porównaniu z lekami ocenianymi) oraz wyniki badań wskazujące na prawdopodobnie niewielkie różnice w redukcji dawki LD związane ze stosowaniem ocenianych leków, pozostaje bez istotnego wpływu na uzyskane wyniki analizy.

Choroba Parkinsona jest chorobą przewlekłą, jednak ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CMA), w analizie uwzględniono wyłącznie koszty ocenianych interwencji (nie zostały uwzględnione długoterminowe efekty zdrowotne i związane z nimi koszty), a w takiej sytuacji roczny horyzont czasowy jest okresem wystarczającym, aby w sposób wiarygodny porównać analizowane interwencje.

W 2009 r. Rada Konsultacyjna AOTM zarekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych rototygotyny w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona. Uznano wówczas, że analizy ekonomiczne

zamieszczone w złożonym wniosku refundacyjnym dla rotygotyny są niewiarygodne i nie pozwalają na wnioskowanie co do kosztów terapii rotygotyną. Ponadto w przedłożonym wniosku refundacyjnym nie przedstawiono dowodów wskazujących, iż odmienna od innych leków stosowanych w chorobie Parkinsona droga podania, przekłada się na dodatkowy efekt terapeutyczny lub jest bezpieczniejsza dla pacjenta.

W rekomendacji zwrócono uwagę na niższą od ropinirolu skuteczność rotygotyny. Wnioskowanie o niższej skuteczności rotygotyny oparte było na wynikach badania RCT przeprowadzonego wśród pacjentów we wczesnej postaci choroby Parkinsona [39]. Na wyniki uzyskane we wspomnianym badaniu istotny wpływ mogły mieć stosowane przez pacjentów dawki rotygotyny. Protokół badania uniemożliwiał pacjentom stosowanie optymalnych dawek leku (ich wielkość była ograniczona z góry przez 8 mg/dobę, a znaczna część pacjentów osiągnęła w badaniu dawkę maksymalną). Jednocześnie ropinirol mógł być stosowany w maksymalnej dopuszczalnej dawce, do 24 mg/dobę. Analizy post hoc wykazały, że rotygotyna w dawce ≤ 8 mg/dobę miała podobną skuteczność jak ropinirol w dawce ≤ 12 mg/dobę [39]. Niezależnie od tego, niniejsza analiza dotyczy wyłącznie pacjentów w zaawansowanej chorobie Parkinsona. Jak wspomniano wcześniej, w tej populacji pacjentów nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie rotygotyny i ropinirolu (także pramipeksolu).

Innym zarzutem wobec przedłożonego w 2009 r. wniosku refundacyjnego był brak zasadności przyjętych w analizie ekonomicznej założeń odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ropinirolu. Zastosowana w niniejszym opracowaniu technika analityczna znajduje uzasadnienie w wynikach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. 2010.
2. The Professional's Guide to Parkinson's Disease. Parkinson's Disease Society. http://www.parkinsons.org.uk/pdf/B126_professionalsguide.pdf (4.2.2011).
3. Friedman A. Choroby układu pozapiramidowego w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.
4. Sławek J. Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008; 4(3):119–124.
5. The Professional's Guide to Parkinson's Disease. Parkinson's Disease Society. http://www.parkinsons.org.uk/pdf/B126_professionalsguide.pdf (24.5.2011).
6. [REDACTED]
7. Fargel M, Grobe B, Oesterle E, et al. Treatment of Parkinson's disease: a survey of patients and neurologists. *Clinical Drug Investigation*. 2007; 27(3):207–218.
8. Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2004; 19(5):513–517.
9. Grosset KA, Bone I, Grosset DG. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2005; 20(11):1502–1507.
10. [REDACTED]
11. Stocchi F, Giorgi L, Hunter B, et al. PREPARED: Comparison of prolonged and immediate release ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(7):1259–1265.
12. AOTM; Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa, Kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (14.11.2010).
13. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf (21.5.2012).
14. Neupro system transdermalny. Charakterystyka produktu leczniczego. Zespół niespokojnych nóg. http://ucb.pl/_up/ucb_pl/documents/Neupro%203%20mg24h%20system%20transdermalny,%20plaster_Charakterystyka..pdf (17.2.2011).
15. Neupro system transdermalny. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ucb.pl/_up/ucb_pl/documents/Neupro%201,2,4,6,8%20system%20transdermalny,%20plaster_charakterystyka.pdf (8.2.2011).
16. Requip (ropinirol). Charakterystyka produktu leczniczego.
17. Requip-Modutab (ropinirol). Charakterystyka produktu leczniczego.
18. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&mt=&my=0&ma=019409> (15.3.2012).
19. Indeks leków MP. <http://indeks.mp.pl/> (29.9.2011).
20. Ceuronex (ropinirol) - charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/CEURONEX_2.pdf (16.4.2012).
21. Parnirol (ropinirol) - charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Parnirol_1.pdf (16.4.2012).
22. Aropilo (ropinirol) - charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Aropilo_1.pdf (16.4.2012).
23. Rolpryna (ropinirol) - charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Rolpryna_SR_4_ChPL.pdf (16.4.2012).
24. PubMed. U.S. National Library of Medicine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (29.9.2011).

25. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2007; 6(6):513–520.
26. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(1):90–99.
27. Watts RL, Borojerdi B, Jankovic J. Open-label extension trial assessing the effects of long-term treatment with rotigotine in subjects with early-stage, idiopathic Parkinson's disease: Results from up to 7 years. 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders in Buenos Aires, Argentina, czerwiec 2010.
28. LeWitt PA, Borojerdi B, Poewe W. Long-Term Treatment of Advanced Parkinson's Disease with Rotigotine. The 62nd American Academy of Neurology annual meeting, Toronto, Canada, kwiecień 2010.
29. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology*. 2007; 68(16):1262–1267.
30. Hersh BP, Earl NL, Hauser RA, et al. Early treatment benefits of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2010; 25(7):927–931.
31. Valdeoriola F, Cobaleda S, Lahuerta J. A multicentre retrospective study of the clinical use of ropinirole in the treatment of Parkinson's disease: the ROPI-PARK study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2009; 111(9):742–747.
32. Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*. 2002; 109(4):489–502.
33. Schrag AE, Brooks DJ, Brunt E, et al. The safety of ropinirole, a selective nonergoline dopamine agonist, in patients with Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*. 1998; 21(3):169–175.
34. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=2>.
35. [REDACTED]
36. Grosset D, Antonini A, Canesi M, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2009; 24(6):826–832.
37. Grosset KA, Bone I, Grosset DG. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2005; 20(11):1502–1507.
38. Grosset D.G., Grosset K.A., Hastedt C.E., et al. Improved self-reported compliance with Transdermal (patch) versus oral medication in parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology*. 2006; (13):89.
39. Giladi N, Borojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Movement Disorders*. 2007; 22(16):2398–2404.
40. Pramipeksol - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000940/WC500041128.pdf (20.4.2011).
41. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology*. 1997; 49(4):1060–1065.
42. Möller JC, Oertel WH, Köster J, et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2005; 20(5):602–610.
43. FDA. Pramipexole dihydrochloride Extended-release – Label and Approval History. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022421s000TOC.cfm (30.9.2011).
44. Projekt obwieszczenia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 18 kwietnia 2012 roku. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=19726> (19.4.2012).
45. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. <http://www.ispor.org/Default.asp> (30.9.2011).
46. CEA Registry Website. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (30.9.2011).
47. Aguirre A, Benitez A. Cost- effectiveness of transdermal patch (rotigotine) in patients with Parkinson disease in Mexico. *ISPOR 13th Annual European Congress, Prague, Czech Republic*. 2010;

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. ANEKS

12.1. Porównanie ROT vs PPX

Wszystkie założenia dotyczące dawkowania oraz kosztów terapii ROT oraz LD są zgodne z tymi przedstawionymi w rozdziałach 3.1 oraz 3.2. Założenia przyjęte dla PPX oraz wyniki analizy dla porównania ROT vs PPX przedstawiono w dalszej części rozdziału.

Pramipeksol jest wskazany w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania – zjawisko *on-off*). [40]

Leczenie pramipeksolem należy rozpocząć od dawki 0,375 mg w trzech podaniach w ciągu doby, zwiększając dawkę stopniowo co 5–7 dni. Dawkę należy zwiększać w celu osiągnięcia największej skuteczności leczenia (do łącznej dawki 0,75 mg/d w drugim oraz 1,50 mg/d w trzecim tygodniu). W razie konieczności dalszego zwiększania dawki dobowej, należy ją zwiększać o 0,75 mg w odstępach tygodniowych, do osiągnięcia maksymalnej dawki 4,5 mg na dobę. [40]

12.1.1. Dane źródłowe

Dawkowanie

Zalecenia zawarte w ChPL [40] wskazują, że dawkę PPX należy zwiększać co 5–7 dni. W analizie przyjęto, że dawka leku zwiększana jest co 7 dni. Założenie to pozostaje bez wpływu na wyniki analizy w przypadku wariantu zakładającego stosowanie ustabilizowanych dawek leków (wariant B). W przypadku wariantu, w którym uwzględniony jest okres dostosowywania dawek leków (wariant A), założenie to konserwatywne i wpływa na zmniejszenie całkowitej średniej dawki PPX stosowanej przez pacjentów w całym okresie terapii (i tym samym na zmniejszenie kosztów leku).

Selekcji badań będących źródłem dawkowania PPX (po stabilizacji dawki) w analizie dokonano spośród badań dotyczących PPX uwzględnionych w przeprowadzonej analizie klinicznej [6]. Spośród 8 badań (7 dotyczących porównania PPX z placebo, 1 dotyczące porównania ROT z PPX oraz placebo), w analizie wykorzystano 4. Ze względu na fakt, iż PPX nie jest głównym komparatorem w analizie, nie przeprowadzono systematycznego wyszukiwania w celu identyfikacji badań, w których raportowano średnie dawki leku stosowane przez pacjentów.

W pierwszym z uwzględnionych badań – CLEOPATRA PD [25] (będącym również źródłem danych o wielkości dawek ROT) – okres leczenia wynosił 24 tygodnie, a stosowane przez pacjentów dawki leków ustalane były zgodnie ze wskazaniami zawartymi w ChPL.

W badaniu RCT Guttman 1997 [41] porównano skuteczność PPX oraz bromokryptyny. Okres badania wynosił łącznie 38 tygodni, przy czym w ciągu pierwszych 12 tygodni dawka leku była dostosowywana średnio co 2 tygodnie, w zakresie 0,375–4,5 mg/dobę. Pozostałą część badania stanowił okres podtrzymania dawki. Średnia wielkość dawki zaczerpnięta z badania jest średnią z okresu podtrzymania dawki.

W badaniu RCT Moller 2005 [42] porównano skuteczność PPX oraz placebo. Badanie obejmowało 7-tygodniowy okres dostosowania dawki oraz 24-tygodniowy okres podtrzymania dawki. PPX podawany był w dawkach 0,375–4,5 mg/dobę. Średnia wielkość dawki zaczerpnięta z badania jest średnią z okresu podtrzymania dawki.

TRIAL 248.525 [43] było badaniem RCT porównującym skuteczność i bezpieczeństwo dwóch postaci farmaceutycznych PPX (ER i IR) z placebo. W niniejszej analizie uwzględniona została wyłącznie postać leku o natychmiastowym uwalnianiu (IR). Pierwsze 7 tygodni badania stanowił okres dostosowywania dawki, kolejne 18 tygodni – okres podtrzymania dawki. Wykorzystane w analizie wyniki dotyczyły średniej wielkości stosowanych przez pacjentów dawek PPX w momencie zakończenia badania. PPX w badaniu dawkowany był zgodnie z ChPL [40].

Dane dotyczące dawek PPX z opisanych powyżej badań przedstawiono w Tabeli 29. W analizie przyjęto najniższą średnią dzienną dawkę PPX z wspomnianych badań – dawka 2,77 mg. Jest to założenie konserwatywne.

Tabela 29.
Wielkość stosowanych dawek PPX po zakończeniu okresu dostosowywania dawki

Badanie	N	Średnia dawka
CLEOPATRA PD* [25]	201	3,21 mg
Guttman 1997 [41]	79	3,36 mg
Moller 2005 [42]	133	3,70 mg
TRIAL 248.525* [43]	175	2,77 mg

*dostępny rozkład pacjentów stosujących poszczególne dawki PPX w badaniu

Koszt leku

PPX nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych. Cenę za opakowanie PPX ustalono na podstawie danych z portalu internetowego Medycyna Praktyczna [19] (Tabela 30).

Tabela 30.
Koszt jednostkowy PPX

12.1.2. Wyniki

Wyniki kliniczne dla porównania ROT vs PPX przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 31). Jedynym punktem końcowym, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę między tymi interwencjami jest utrata z powodu braku skuteczności. Równocześnie nie wykazano istotnych różnic w skuteczności ROT i PPX.

Tabela 31.
Wyniki zdrowotne dla ROP i PPX na podstawie porównania pośredniego

Punkt końcowy [jednostka]	Wyniki porównania		Model
	Miara	ROT vs PPX	
Odpowiedź na leczenie [% pacjentów]	RR	0,90 [0,79; 1,03]	stały
Zmiana długości fazy „off”[godz.]	WMD	0,26 [-0,94; 1,45]	stały
Wynik w skali UPDRS II [punkty]	WMD	0,08 [-1,91; 2,07]	losowy
Wynik w skali UPDRS III [punkty]	WMD	1,41 [-1,07; 3,89]	losowy
Dyskinezy [% pacjentów]	RR	0,87 [0,60; 1,28]	stały
AE [% pacjentów]	RR	0,99 [0,90; 1,08]	stały
Ciężkie AE [% pacjentów]	RR	1,27 [0,67; 2,39]	stały
Utrata z badania [% pacjentów]	RR	1,45 [0,80; 2,63]	losowy
Utrata z powodu AE [% pacjentów]	RR	1,64 [0,80; 3,39]	losowy
Utrata z powodu braku skuteczności [% pacjentów]	RR	3,93 [1,12; 13,74]	stały

Ponieważ PPX nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych, wyniki porównania ROT vs PPX przedstawiono wyłącznie z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci – współpłacenie za leki).

_____)

Tabela 32.

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

12.2. Wyniki dodatkowe

17 kwietnia 2012 roku opublikowano projekt obwieszczenia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które ma obowiązywać od maja 2012 roku [44]. W dalszej części rozdziału (Tabela 34) przedstawiono główne wyniki analizy dla cen preparatów ropinirolu i lewodopy, które będą obowiązywać od maja 2012 roku. Ceny leków uwzględnionych w analizie zgodnie z cytowanym projektem obwieszczenia przedstawiono w następnym tabeli ([REDACTED]).

W obrębie preparatów lewodopy zmianie uległa jedynie cena detaliczna Madopar 100 + 25 mg (100 tabletek), cena detaliczna zwiększyła się o 3,14 zł, znacząco zmieniła się odpłatność pacjenta – spadła o 70%, a także kwota refundacji – wzrosła o 90% za opakowanie.

W grupie preparatów ropinirolu o natychmiastowym uwalnianiu pojawiły się dwa nowe preparaty: Ceuronex 0,5 mg x 21 oraz Ceuronex 1 mg x 21. W grupie preparatów ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu pojawił się nowy preparat generyczny – Aparxon PR. W związku z refundacją tańszych preparatów generycznych znacznej obniżce uległa cena preparatu Requip Modutab – o ok. 30%. Ponadto – w związku ze zmianą podstawy limitu w grupie (teraz limit wyznacza piribedyl – Pronoran) – uległy obniżeniu ceny detaliczne leków, wzrosła odpłatność pacjentów i spadły kwoty refundacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 34.

[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kod	Nazwa	Jedn.	Kategoria			Podkategoria			Inne			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	
A	A1											
	A2											
	A3											
	A4											
	A5											
B	B1											
	B2											
	B3											
	B4											
C	C1											
	C2											
	C3											
	C4											
	C5											
D	D1											
	D2											
	D3											
	D4											
E	E1											
	E2											
	E3											
	E4											

[Redacted]

Kod	Nazwa	Jednostka	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3		
			Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3
Kategoria 1											
K1	K1.1	J1	K1.1.1	K1.1.2	K1.1.3	K1.1.4	K1.1.5	K1.1.6	K1.1.7	K1.1.8	K1.1.9
	K1.1.1		K1.1.2	K1.1.3	K1.1.4	K1.1.5	K1.1.6	K1.1.7	K1.1.8	K1.1.9	
	K1.1.1		K1.1.2	K1.1.3	K1.1.4	K1.1.5	K1.1.6	K1.1.7	K1.1.8	K1.1.9	
K2	K2.1	J2	K2.1.1	K2.1.2	K2.1.3	K2.1.4	K2.1.5	K2.1.6	K2.1.7	K2.1.8	K2.1.9
	K2.1.1		K2.1.2	K2.1.3	K2.1.4	K2.1.5	K2.1.6	K2.1.7	K2.1.8	K2.1.9	
	K2.1.1		K2.1.2	K2.1.3	K2.1.4	K2.1.5	K2.1.6	K2.1.7	K2.1.8	K2.1.9	
K3	K3.1	J3				K3.1.4	K3.1.5	K3.1.6			
	K3.1					K3.1.4	K3.1.5	K3.1.6			
	K3.1					K3.1.4	K3.1.5	K3.1.6			
	K3.1					K3.1.4	K3.1.5	K3.1.6			

12.3. Strategie wyszukiwania

12.3.1. Dawkowanie leków

W celu zidentyfikowania badań umożliwiających oszacowanie przeciętnych dawek rotygotyny oraz ropinirolu stosowanych przez pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy MEDLINE (przez PubMed [24]).

W niniejszym rozdziale przedstawiono strategie wyszukiwania (w bazie MEDLINE) wykorzystane w celu identyfikacji badań stanowiących źródło danych o średnich dawkach rotygotyny (Tabela 36) oraz ropinirolu (Tabela 37).

Tabela 36.
Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE – dawkowanie rotygotyny

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Rotigotine	278
Data przeszukania: 17 sierpnia 2011		

Tabela 37.
Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE – dawkowanie ropinirolu

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Ropinirole*	576
Data przeszukania: 17 sierpnia 2011		

12.3.2. Analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych, porównujących koszty i efekty zdrowotne stosowania rotygotyny z kosztami i efektami zdrowotnymi stosowania technologii opcjonalnych, przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy MEDLINE (przez PubMed [24]). Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Tabeli 38.

Tabela 38.
Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE – analizy ekonomiczne

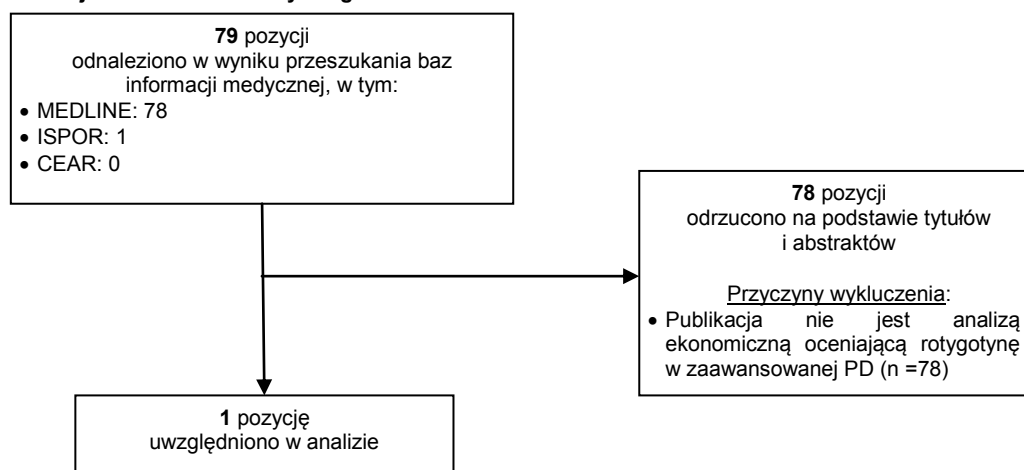
L.p.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	"Parkinson Disease"[Mesh] OR parkinson disease OR parkinson's disease OR parkinson* OR shaking palsy OR akinetic-rigid OR paralysis agitans	77 291
#2	dopamine agonists OR dopamine agonist OR mao-b inhibitors OR mao-b inhibitor OR comt inh bitors OR comt inh bitor OR rotigotine OR Neupro	52 419
#3	cost-utility OR cost-effectiveness OR "cost utility" OR "cost effectiveness" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR CEA OR CUA OR CMA OR economic OR pharmacoeconomic OR markov OR decision tree	668 869
#4	polish[Language] OR english[Language]	17 481 954
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	78

Data przeszukania: 14 marca 2012

Dodatkowo w celu identyfikacji analiz ekonomicznych przeszukano strony internetowe ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [45] oraz CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry*) [46].

Proces selekcji badań – liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyny wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów przedstawiono na kolejnym rysunku (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z QUOROM



12.4. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazie MEDLINE (szczegóły w rozdziale 12.3.2) odnaleziono 78 publikacji. W wyniku wstępnej selekcji w oparciu o tytuły i abstrakty do dalszej weryfikacji (na podstawie pełnych tekstów) nie zakwalifikowano żadnej z odnalezionych publikacji. W wyniku przeszukania stron internetowych CEAR również nie zidentyfikowano publikacji kwalifikujących się do poddania dalszej analizie. W wyniku przeszukania stron internetowych ISPOR

zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną dotyczącą stosowania rotygotyny w populacji pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona – Aguirre 2010 [47].

Odnaleziona praca jest analizą kosztów-efektywności, porównującą terapię rotygotyną z terapią pramipeksolem w Meksyku. W analizie uwzględniono stosowanie ROT w dawkach 4, 6, 8 i 12 mg/dobę oraz stosowanie PPX w dawkach 3 i 4,5 mg/dobę. Oszacowane zostały koszty ocenianych leków oraz związanych z ich stosowaniem działań niepożądanych w okresie 22 tygodni, z perspektywy instytucji ubezpieczeń społecznych (*Mexican Social Security Institute*). Miarą skuteczności w analizie było stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarzy odnośnie przyjmowania leków (*compliance*).

Oszacowane w analizie *compliance* wyniosło 81% w przypadku ROT oraz 61% w przypadku PPX. Koszty wyniosły US\$ 748, US\$ 920, US\$ 1 113 i US\$ 1 701 w przypadku ROT podawanej w dawkach odpowiednio 4, 6, 8 and 12 mg/dobę, oraz US\$ 670 i US\$ 967 w przypadku PPX podawanego w dawkach 3 i 4,5 mg/dobę. Koszt skutecznie leczonego pacjenta był niższy w przypadku ROT w dawkach 4, 6 and 8 mg/dobę (odpowiednio US\$ 923, US\$ 1 136 and US\$ 1 374) niż w przypadku PPX w dawce 4,5 mg/d (US\$ 1 585).

Podawanie ROT w dawkach 4, 6, 8 i 12 mg/dobę uznane zostało za strategię wysoce efektywne kosztowo w porównaniu do stosowania PPX w dawkach 3 i 4,5 mg/dobę.

12.5. Zgodność analizy z wytycznymi AOTM

Tabela 39.
Zgodność analizy z wytycznymi AOTM

Przedmiot oceny	Zasady dobrej praktyki	Założenia analizy
Stany zdrowia	Struktura modelu powinna być tak prosta, jak to możliwe, ale jednocześnie musi odpowiadać problemowi decyzyjnemu i musi być zgodna z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby oraz związków przyczynowo-skutkowych między zmiennymi. Brak danych nie uzasadnia eliminowania stanów lub upraszczania modelu.	Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy ocenianymi lekami, jako metodę oceny opłacalności zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA). Obliczenia nie zostały przeprowadzone w oparciu o modelowanie, w związku z czym ocena tej kwestii nie jest możliwa.
Komparatory	W modelu należy uwzględnić komparatory zdefiniowane w wytycznych AOTM, szczególnie stosowane aktualnie w praktyce.	Komparatorami dla ROT powinny być nieergolinowe pochodne DA. W Polsce lekami refundowanymi z tej grupy są ROP i piribedyl. Ropinirol został uwzględniony w analizie ekonomicznej. Piribedyl nie został uwzględniony w analizie, gdyż brak jest dowodów naukowych na skuteczność tej interwencji w zaawansowanej chorobie Parkinsona. Uwzględniono natomiast PPX, który wprawdzie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, jednak jest lekiem o udowodnionej skuteczności i dostępne są wyniki porównania bezpośredniego ROT vs PPX.
Horyzont czasowy	Horyzont czasowy modelu powinien być wystarczający, by wykazać trwałe różnice w kosztach i wynikach porównywanych strategii.	Ze względu na brak danych długoterminowych dotyczących przebiegu PD u pacjentów poddawanych terapii analizowanymi lekami, modelowanie w horyzoncie czasowym dłuższym niż 1 rok nie wpłynęłoby na zmianę jakościową wyników (uwzględnienie dalszego przebiegu choroby z wykorzystaniem danych ogólnych – takich samych dla wszystkich interwencji, niezależnych od stosowanej terapii – nie wpłynęłoby na inkrementalne wyniki analizy). Niniejsza analiza została przeprowadzona w jednorocznym horyzoncie czasowym, który wydaje się wystarczająco długi do wiarygodnego porównania kosztów leków.
Długość cykli (jeśli używa się modelu Markowa)	Cykl powinien być najkrótszym przedziałem czasowym, w którym oczekuje się zmian badanych parametrów, odpowiadającym charakterystyce procesu chorobowego.	Ze względu na stosunkowo krótki horyzont czasowy analizy (1 rok) wprowadzanie cykli nie jest konieczne. Terapia podzielona jest na dwie fazy: miareczkowanie, okres podtrzymania dawki. Obliczenia nie zostały przeprowadzone z wykorzystaniem modelu Markowa.
Identyfikacja danych wejściowych	W modelu należy wykorzystać najlepsze dostępne dane. Dla uzyskania kluczowych danych wejściowych modelu należy przeprowadzić systematyczny przegląd literatury. Należy przedstawić dowody, że taki przegląd został przeprowadzony, lub uzasadnić jego brak. Jeśli źródłem danych są opinie ekspertów, należy opisać metody ich uzyskania.	W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków. W celu identyfikacji badań będących źródłem danych odnośnie średnich dawek ROT i ROP przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie bazy MEDLINE, uwzględniono ponadto badania omawiane w analizie efektywności klinicznej.

Przedmiot oceny	Zasady dobrej praktyki	Założenia analizy
Modelowanie danych	W modelowaniu danych należy stosować ogólnie akceptowane metody biostatystyczne i epidemiologiczne.	Wie kości średnich dawek leków wyznaczono jako średnie ważone dawek z poszczególnych badań. Założono, że dawki leków dostosowywane są zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich ChPL (badania uwzględniające takie dawkowanie uwzględniono w analizie).
Włączanie danych do modelu	Jednostki pomiaru, przedziały czasowe, charakterystyki populacji muszą być w całym modelu wzajemnie zgodne. Akceptowana jest zarówno symulacja deterministyczna, jak i probabilistyczna. W celu wyregulowania zależnych od czasu oszacowań należy użyć korekty połowy cyklu.	Średnie dawki leków w analizie wyznaczono w oparciu o dane z badań przeprowadzonych na populacjach pacjentów w zaawansowanej PD (stosujących oceniane leki w skojarzeniu z lewodopą). Obliczenia nie zostały przeprowadzone w oparciu o modelowanie, w związku z czym ocena tej kwestii nie jest możliwa.
Analiza wrażliwości	Każdy model musi zawierać analizę wrażliwości kluczowych parametrów oraz uzasadnienie analizowanego zakresu zmienności tych parametrów.	W analizie wrażliwości uwzględniono zmienność wszystkich parametrów mających wpływ na uzyskiwane wyniki (średnie dawki leków, koszty jednostkowe leków). W analizie wrażliwości wykorzystano skrajne wartości poszczególnych parametrów spośród danych zawartych w uwzględnionych źródłach danych.
Walidacja wewnętrzna	W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu należy model systematycznie testować, np. sprawdzić, czy w przypadku użycia zerowych lub skrajnych wartości wejściowych uzyska się oczekiwane wyniki, analizować kod programu pod kątem błędów syntaktycznych lub testować powtarzalność przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Jeśli istnieją zewnętrzne (niezależne od użytych w modelu) źródła danych wejściowych i wyjściowych, model powinien być kalibrowany.	Walidacja wewnętrzna została przeprowadzona.
Walidacja konwergencji	Model należy porównać z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu i w przypadku różnic w wynikach, wyjaśnić ich przyczynę.	Obliczenia nie zostały przeprowadzone w oparciu o modelowanie, w związku z czym walidacja konwergencji nie została przeprowadzona.
Walidacja zewnętrzna	Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją).	Ze względu na brak modelowania oraz brak pośrednich danych wyjściowych, walidacja zewnętrzna nie została przeprowadzona.

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

ROTYGOTYNA W ZAAWANSOWANEJ CHOROBIE PARKINSONA

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	7
1. Wprowadzenie do analizy	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Stan aktualny	12
1.4. Technologia oceniana	14
1.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej.....	15
1.6. Założenia analizy	16
1.7. Sposób przeprowadzenia analizy	17
2. Metodyka i dane źródłowe	19
2.1. Perspektywa	19
2.2. Horyzont czasowy.....	19
2.3. Populacja docelowa	19
2.4. Rozważane interwencje – leki z grupy nER DA	21
2.5. Prognoza sprzedaży	21
2.6. Rozpowszechnienie rotygotyny	27
2.7. Zastępowanie alternatywnych interwencji	29
2.8. Koszty	31
2.9. Analiza wrażliwości	34
3. Wyniki analizy głównej – zaawansowana choroba Parkinsona	35
3.1. Scenariusz aktualny.....	35
3.2. Scenariusz prognozowany.....	38
3.3. Wydatki inkrementalne.....	42
4. Wyniki analizy dodatkowej – pacjenci z dysfagią	46
4.1. Scenariusz aktualny.....	46
4.2. Scenariusz prognozowany.....	47
4.3. Wydatki inkrementalne.....	49
5. Analiza wrażliwości	51
6. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	53
6.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	53
6.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	53

7. Podsumowanie i wnioski.....	55
8. Ograniczenia	56
9. Dyskusja.....	58
10. Bibliografia.....	61
11. Spis tabel, wykresów i rysunków	63
12. Aneks.....	66
12.1. Liczebność populacji docelowej.....	66
12.2. Populacja w której obecnie stosowana jest rotygotyna	76
12.3. Dane sprzedażowe	77
12.4. Prognoza sprzedaży	92
12.4.1. Wyznaczenie sprzedaży leków z grupy nER DA	92
12.5. Dodatkowe kryteria refundacyjne	105

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
DA	Agoniści dopaminy (<i>Dopamine agonists</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
DOT	Dzień terapii (<i>Day of Treatment</i>)
ER DA	Ergoliniowi agoniści dopaminy (<i>Ergoline dopamine agonist</i>)
gROP IR	Preparaty generyczne ropinirolu o natychmiastowym uwalnianiu
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
I COMT	Inhibitory katecholo-O-metylotransferazy (<i>Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor</i>)
I MAO-B	Inhibitor monoaminooksydazy B (<i>Monoamine Oxidase B Inhibitor</i>)
LD	Lewodopa (<i>Levodopa</i>)
nER DA	Nieergoliniowi agoniści dopaminy (<i>Non-ergoline dopamine agonist</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMDA	N-metylo-D-asparaginian (<i>N-Methyl D-Aspartate</i>)
oROP IR	Oryginalne preparaty ropinirolu o natychmiastowym uwalnianiu
PIR	Piribedyl
PPX	Pramipeksol

RLS	Zespół niespokojnych nóg (<i>Restless legs syndrome</i>)
ROP	Ropinirol
ROP ER	Ropinirol o przedłużonym uwalnianiu
ROP IR	Ropinirol o natychmiastowym uwalnianiu
ROT	Rotygotyna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu rotygotyny (Neupro®) ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona w Polsce.

Metodyka Rotygotyna (ROT) jest lekiem z grupy nieergolinowych agonistów dopaminy (nER DA) wskazanym m.in. w leczeniu wczesnej i zaawansowanej choroby Parkinsona i w chwili obecnej nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce.

Populację docelową dla rotygotyny – w której wnioskuje się o refundację – zdefiniowano jako pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), z perspektywy pacjentów (współpłacenie za leki) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci w przypadku współpłacenia za leki).

Rozważono dwa scenariusze: aktualny, w którym prognozowano sprzedaż leków przy założeniu braku zmian w zakresie finansowania świadczeń (rotygotyna nie jest finansowana ze środków publicznych) oraz scenariusz prognozowany, w którym założono, że refundacja rotygotyny zostanie wprowadzona z początkiem 2013 roku. W analizie oszacowano wydatki całkowite na leki w każdym scenariuszu, a następnie wyznaczono wydatki inkrementalne – jako różnicę pomiędzy wydatkami prognozowanymi i aktualnymi. Prognozę wydatków przeprowadzono w trzyletnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2013-2015.

Niniejsza analiza została wykonana w oparciu o dane epidemiologiczne (liczebność populacji) i polskie dane sprzedażowe dotyczące rynku leków stosowanych w chorobie Parkinsona z okresu od listopada 2005 do lutego 2012. Rozpowszechnienie ROT w populacji docelowej ustalono na podstawie danych sprzedażowych.

Prognozę rynku w scenariuszu aktualnym (sprzedaż w zdefiniowanych dawkach dobowych, DDD) przeprowadzono metodą ekstrapolacji trendów. [REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględniono wyłącznie koszty leków stosowanych w chorobie Parkinsona. Cenę jednostkową rotygotyny uzyskano od Zamawiającego. Ceny jednostkowe pozostałych

preparatów uzyskano z obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego w kwietniu 2012 roku (leki refundowane) oraz z portalu Medycyna Praktyczna (leki nier refundowane). Wyniki analizy efektywności klinicznej świadczą o braku istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między rotygotyną a ropinirolem i pramipeksolem, w związku z czym pominięcie pozostałych kategorii kosztowych najprawdopodobniej nie ma wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

Oprócz podstawowych wyników przedstawiono także minimalne i maksymalne oszacowania wydatków inkrementalnych wynikające ze zmiany założeń przyjętych w analizie podstawowej.

W ramach analizy dodatkowej rozważono także wariant, w którym populację docelową zawężono do populacji pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona i problemami z przełykaniem (dysfagią).

Wyniki Populacja docelowa

Liczba osób z chorobą Parkinsona w Polsce, u których rotygotyna może zostać zastosowana zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, wyniesie [REDACTED] w 2013 roku i wzrośnie do [REDACTED] w 2015 roku.

Liczebność populacji docelowej – w której wnioskuje się o refundację – wyniesie [REDACTED] osób w 2013 roku i [REDACTED] osób w 2015 roku.

[REDACTED]

Scenariusz aktualny

[REDACTED]

Scenariusz prognozowany

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text]

Wydatki inkrementalne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu rotygotyny w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona [Redacted text]

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu rotygotyny (Neupro[®]) ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona w Polsce.

1.2. Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona to przewlekłe, postępujące zaburzenie hipokinetyczne pozapiramidowego ośrodkowego układu nerwowego, wywołane degeneracją komórek dopaminergicznych istoty czarnej śródmózgowia, odpowiedzialnych za produkcję dopaminy. Do typowych objawów choroby Parkinsona zalicza się zaburzenia ruchowe (bradykineza, hipokineza, akineza), sztywność i wzmożone napięcie mięśni, drżenie spoczynkowe, pro- i retropulsje (upadanie do przodu lub do tyłu), zaburzenia mowy, węchu lub połykania, zaburzenia psychiczne (depresja, zespoły otępienne) [1, 2]. Objawom tym często towarzyszą również zaburzenia wegetatywne. [1]

W chorobie Parkinsona wyróżnia się dwa stadia rozwoju choroby: wczesne oraz późne (zaawansowane). Na początku choroby dominują objawy ruchowe charakterystyczne dla zespołów parkinsonowskich: drżenie spoczynkowe, sztywność, bradykineza, problemy z zachowaniem równowagi. Przejście z pierwszego do drugiego stadium nie jest warunkowane wyłącznie czasem trwania choroby, lecz w szczególności faktem występowania charakterystycznych powikłań ruchowych, dyskinez i fluktuacji związanych ze stosowaniem lewodopy (LD). [3] Ponadto w późnym etapie choroby Parkinsona dochodzi także do występowania szeregu innych zaburzeń (m.in. lęku, apatii, depresji, otępienia, omamów, zaburzeń snu). [4]

Rozpowszechnienie choroby Parkinsona w populacji ogólnej wynosi w Polsce około 0,3%. W krajach europejskich wskaźniki chorobowości utrzymują się na zbliżonym poziomie. Roczna zapadalność na chorobę Parkinsona wynosi ok. 5-24 przypadków na 100 000 osób. Chorobę diagnozuje się głównie u osób powyżej 50 roku życia (rozpowszechnienie w tej grupie chorych wynosi ok. 1%), a ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Z wyjątkiem grupy pacjentów w wieku od 50 do 59 lat, współczynniki chorobowości zależne od wieku i płci wskazują na wyższe ryzyko zachorowania w grupie mężczyzn niż u kobiet (Tabela 1). Ze względu jednak na różnice w strukturze wiekowej kobiet i mężczyzn, blisko 60% wszystkich chorych stanowią kobiety.

Tabela 1.
Rozpowszechnienie choroby Parkinsona w Polsce [5]

Wiek	Rozpowszechnienie		
	Mężczyźni	Kobiety	Razem
50-59	0,1%	0,2%	0,2%
60-69	0,7%	0,5%	0,6%
70+	2,0%	1,7%	1,8%
Ogółem w całej populacji	0,2%	0,3%	0,3%

Wśród opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona wyróżnić można leczenie farmakologiczne oraz metody chirurgiczne. Podstawą leczenia farmakologicznego objawów choroby Parkinsona od ponad 30 lat jest lewodopa. Jako prekursor dopaminy, przyczynia się do zwiększenia poziomu tego neurotransmitera w mózgu, jednak stosunkowo krótki okres półtrwania (ok. 1,5 godziny) oraz pulsacyjne stymulowanie neuronów dopaminergicznych, prowadzi z czasem do wystąpienia powikłań takich jak dyskinezy oraz fluktuacje. [6] Zjawiska te nasilają się wraz z wielkością dawki oraz wydłużaniem okresu leczenia. W celu opóźnienia bądź złagodzenia stopnia nasilenia powikłań choroby Parkinsona, pacjentom z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona podaje się obok LD preparaty zawierające agonistów receptorów dopaminowych (DA), m.in. bromokryptynę, ropinirol (ROP), pramipeksol (PPX), rotygotynę (ROT), a także leki z grupy inhibitorów monoaminoooksydazy B (I MAO-B), inhibitorów katecholo-O-metylo-transferazy (I COMT), leki antycholinergiczne lub blokery receptora N-metylo-D-asparagianu (NMDA) [6].

W Polsce, oprócz lewodopy, refundowane są leki z grupy DA (bromokryptyna, piribedyl, ropinirol), I MAO-B (selegilina), leki antycholinergiczne (biperiden) oraz blokery receptora NMDA (amantadyna). W praktyce klinicznej leki z poszczególnych grup nie są bezpośrednimi alternatywami, gdyż zazwyczaj najpierw podejmuje się decyzję o wyborze grupy leków, a dopiero w drugiej kolejności dobiera się konkretny preparat.

DA dzielą się na dwie grupy – związki będące pochodną ergoliny (ER DA), oraz pochodne nieergolinowe (nER DA). Do pierwszej grupy zalicza się m.in. bromokryptynę, kabergolinę i pergolid. Pochodnymi nieergolinowymi są natomiast m.in. ROP, ROT, PPX i PIR. Pochodne nieergolinowe mają korzystniejszy profil bezpieczeństwa, stąd zaleca się w pierwszej kolejności wybierać leki z tej grupy. [6]

Spośród opcji chirurgicznych wyróżnić można zabiegi stereotaktyczne, głęboką stymulację mózgu oraz przeszczepy domózgowe. [6]

Istotną kwestią w terapii choroby Parkinsona, mającą wpływ na skuteczność leczenia, jest *compliance*, czyli stopień, w jakim pacjenci stosują się do zaleceń lekarzy w kwestii dawkowania leków, tj. częstości ich stosowania, liczby przyjmowanych leków oraz czasu przyjmowania kolejnych dawek leku. Szacuje się, że we wczesnym stadium choroby Parkinsona pacjenci

przyjmują średnio 3,2 tabletki dziennie, a w stadium zaawansowanym ok. 10 tabletek [7]. Pomijanie dawek skutkuje wahaniami poziomu substancji w organizmie, co z kolei przyczynia się do występowania fluktuacji ruchowych i dyskinez. We wczesnym stadium choroby Parkinsona, kiedy czas trwania odpowiedzi na leki dopaminergiczne jest długi, okazjonalne pominięcie dawki lub przyjęcie dawki dodatkowej leku może mieć niewielki wpływ na kontrolę funkcji motorycznych. Niemniej jednak niestosowanie się do zalecanego dawkowania i niewłaściwa stymulacja dopaminergiczna mogą wpłynąć na rozwój i nasilenie powikłań ruchowych na późniejszym etapie choroby. [8, 9]

1.3. Stan aktualny

Aktualne sposoby postępowania terapeutycznego w chorobie Parkinsona ustalono w oparciu o stanowisko eksperta klinicznego. Szczegółowy opis aktualnej praktyki klinicznej zawarto w analizie problemu decyzyjnego [10].

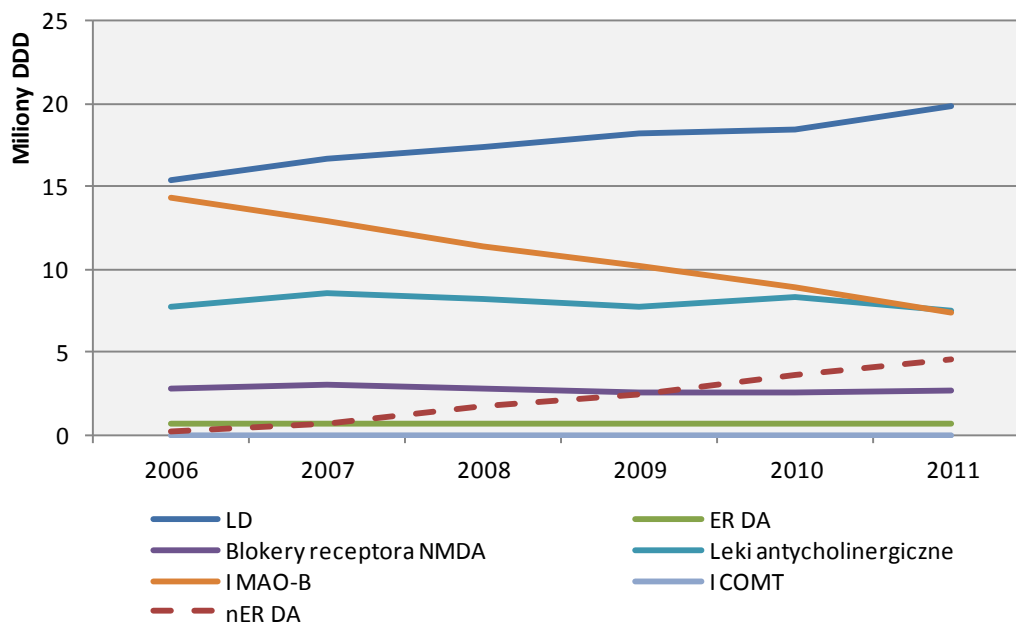
W praktyce klinicznej w Polsce wykorzystywane są następujące grupy leków przeciwparkinsonowych:

- preparaty LD,
- leki z grupy DA,
- I MAO-B,
- I COMT.

Leki cholinolityczne oraz amantadyna mają mniejsze znaczenie w terapii choroby Parkinsona. Spośród agonistów receptora dopaminowego, preferowana jest grupa nER DA (najczęściej ROP, PIR lub PPX). Zdarza się również, że pacjenci stosują ER DA, i w takiej sytuacji jest to najczęściej bromokryptyna. [10]

Największy udział w sprzedaży leków przeciwparkinsonowych w Polsce mają preparaty LD. W ostatnich latach widoczny jest stały wzrost sprzedaży tego leku. Analizując dane sprzedażowe można ponadto zaobserwować systematyczny spadek udziałów leków z grupy I MAO-B, rośnie natomiast sprzedaż leków z grupy nER DA. Sprzedaż wyrażoną w DDD w latach 2006–2011 powyższych grup leków przedstawiono na wykresie (Wykres 1).

Wykres 1.
Sprzedż grup leków stosowanych w chorobie Parkinsona w Polsce, 2006–2011



Przedstawiono całkowitą sprzedaż leków, tj. bez wyodrębniania sprzedaży w chorobie Parkinsona.

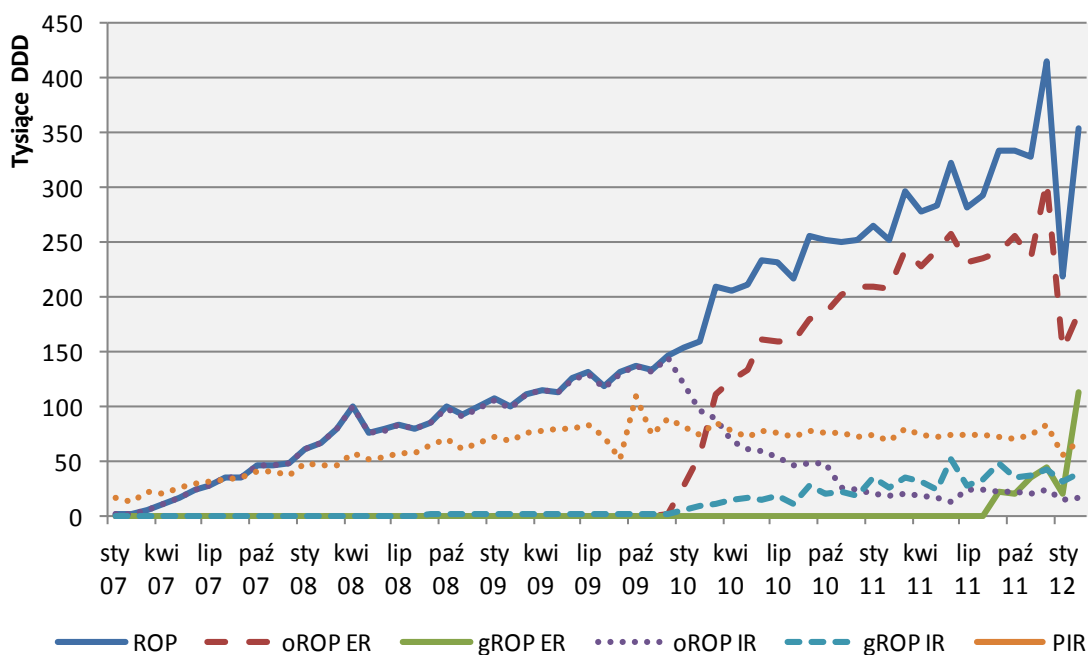
W chwili obecnej (kwiecień 2012) ROP oraz PIR są jedynymi lekami z grupy nER DA, które są finansowane ze środków publicznych w Polsce. Obie substancje znajdują się we wspólnej grupie limitowej (170.0, leki stosowane w chorobie Parkinsona – agoniści receptorów dopaminowych) i finansowane są na zasadach odpłatności 30% [11].

W 2007 roku wprowadzono w Polsce refundację preparatu Requip (oryginalny preparat ropinirolu o natychmiastowym uwalnianiu, oROP IR), który wskazany jest w leczeniu wczesnej choroby Parkinsona (stosowany w monoterapii) oraz w fazie zaawansowanej (stosowany w skojarzeniu z LD). W styczniu 2010 na polskim rynku pojawił się generyczny preparat ROP IR (gROP IR), Aropilo (według stanu na luty 2012 na rynku sprzedawane są trzy preparaty generyczne: Aropilo, Ceuronex, Parnirol oraz Aropix), w grudniu 2009 roku wprowadzono refundację ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu (ROP ER) – preparatu Requip Modutab, a we wrześniu 2011 roku do sprzedaży wszedł preparat generyczny ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu – Rolpryna SR.

Od 2007 roku obserwuje się liniowy wzrost sprzedaży ROP, który dodatkowo został przyspieszony przez wprowadzenie finansowania za środków publicznych ROP ER. Udziały ROP ER stale rosną, w 2011 roku wyniosły 82% względem całej sprzedaży ROP liczonej wg DDD. Dostępność tańszych preparatów gROP IR oraz postaci ropinirolu o korzystniejszym sposobie przyjmowania (ROP ER: 1x dziennie zamiast 3x dziennie) spowodowało znaczący spadek sprzedaży oROP IR. Równocześnie te same czynniki przyczyniły się najprawdopodobniej do zmiany trendu sprzedaży PIR (ze wzrostowego na spadkowy).

Sprzedaż w tys. DDD ROP i PIR w Polsce z okresu od stycznia 2007 do lutego 2012 roku przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 2). Sprzedaż pozostałych substancji z grupy nER DA – PPX i ROT – nie została przedstawiona, gdyż ze względu na brak refundacji znajduje się na marginalnym poziomie.

Wykres 2.
Sprzedaż leków z grupy nER DA w Polsce, I 2007 – II 2012



1.4. Technologia oceniana

Rotygotyna (Neupro®) jest lekiem należącym do grupy nER DA i jest wskazana w leczeniu wczesnej, idiopatycznej choroby Parkinsona (PD) w ramach monoterapii, lub w skojarzeniu z lewodopą przez okres trwania choroby, aż po zaawansowane jej stadium. [12]

ROT dostępna jest w postaci systemów transdermalnych uwalniających 2 mg, 4 mg, 6 mg lub 8 mg substancji czynnej na dobę. Wysokość dawki leku zależy od stopnia zaawansowania choroby. Maksymalna dawka leku we wczesnej PD wynosi 8 mg / 24 h. W zaawansowanej postaci choroby Parkinsona maksymalna dawka wynosi 16 mg / 24 h. Zdefiniowana dawka dobową (DDD) rotygotyny wynosi 6 mg. [12]

Przezskórny sposób podawania leku może być szczególnie korzystny u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Pacjenci ci przyjmują średnio ok. 10 tabletek dziennie [7], co w połączeniu z możliwymi trudnościami z połykaniem, będącymi konsekwencją zaawansowanego wieku i postępu choroby, może się przekładać na obniżenie *compliance*. [8, 9] Poza tym system transdermalny omija układ pokarmowy, dostarczając substancję czynną

bezpośrednio do krwioobiegu, co jest szczególnie ważne w przypadku występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

ROT jest lekiem o udowodnionej skuteczności w łagodzeniu objawów późnej PD [13].

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie ROT do obrotu wydano 15 lutego 2006 roku [12]. Ze względu na negatywną rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wydaną 2 marca 2009 r. [14] ROT nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Powodem przyznania negatywnej opinii była mniejsza skuteczność od ropiniorolu (leku należącego do tej samej grupy) we wczesnej fazie choroby oraz brak badań umożliwiających takie porównanie w fazie zaawansowanej, wysoka cena w stosunku do innych terapii oraz brak dowodów na korzyści płynące z odmiennego sposobu podania leku.

1.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej

W grupie limitowej 170.0 „Leki stosowane w chorobie Parkinsona – agoniści receptorów dopaminowych” dopuszcza się możliwość stosowania leku we wczesnym oraz w późnym stadium choroby Parkinsona. Natomiast w przypadku produktu leczniczego Neupro, Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Neupro wskazuje na jego udowodnioną efektywność kliniczną w terapii zaawansowanej choroby Parkinsona [13]. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo terapii, czyli kryteria na podstawie których dokonuje się kwalifikacji produktu do danej grupy limitowej, uzasadniają wyodrębnienie węższego wskazania, obejmującego nie tylko jednostkę chorobową, ale również stadium zaawansowania.

Wyróżnienie dwóch stadiów choroby Parkinsona – wczesnego i późnego (zwanego również zaawansowanym) jest bardzo istotne z punktu widzenia klinicznego. Przejście z pierwszego do drugiego stadium nie jest warunkowane wyłącznie czasem trwania choroby, na ten fakt wpływa w szczególności występowanie charakterystycznych powikłań ruchowych, dyskinez i fluktuacji związanych ze stosowaniem lewodopy oraz innych zaburzeń - z grupy objawów psychiatrycznych (m.in. lęk, apatia, depresja, otępienie, omamy, zaburzenia snu). [3, 4, 10]

Rotygotyna jako jedyny nieergolinowy DA ma alternatywną dla doustnej postaci, transdermalną drogę podania. Dzięki temu lek ten może być jedyną alternatywą w populacji pacjentów z dysfagią, dla których dotychczasowe leczenie doustne przestaje być skuteczne, a inne metody lecznicze nie mogą być zastosowane. Istnieje również szereg innych stanów klinicznych, w których produkt leczniczy Neupro może być stosowany w pierwszej kolejności z uwagi na swoją postać farmaceutyczną i generowany efekt terapeutyczny. Szczegółowe omówienie tych stanów klinicznych zostało zawarte w aneksie w rozdziale 12.5 oraz w analizie racjonalizacyjnej.

1.6. Założenia analizy

W analizie wpływu na budżet (BIA) wydatki na leki stosowane w leczeniu PD oszacowano przy założeniu utrzymania obecnego stanu finansowania, czyli nierfundowania ROT ze środków publicznych (scenariusz aktualny), a także w przypadku wprowadzenia refundacji ROT (scenariusz prognozowany). Ponadto wyznaczono wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem prognozowanym a aktualnym, pozwalające na wnioskowanie o wpływie finansowania rotygotyny na budżet płatnika. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika, natomiast jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, świadczy to o dodatkowym obciążeniu finansowym dla płatnika. W scenariuszu prognozowanym przyjęto, że ROT będzie refundowana począwszy od 1 stycznia 2013 roku.

Niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o dane dotyczące liczebności populacji pacjentów z chorobą Parkinsona oraz szczegółowe polskie dane sprzedażowe dotyczące rynku leków stosowanych w chorobie Parkinsona uzyskane od Zamawiającego. Z uwagi na specyfikę rozważanej jednostki chorobowej (indywidualne podejście do pacjenta, zróżnicowane dawkowanie, stosowanie terapii skojarzonych) podejście oparte na prognozowaniu wydatków na podstawie wyłącznie liczebności populacji chorych z PD wiąże się ze znacznymi błędami oszacowań, wynikającymi z konieczności uwzględnienia czynników takich jak stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (*adherence, compliance*), dawkowanie leków, stosowanie terapii wielolekowej, czas terapii czy możliwości finansowe pacjentów. W niniejszej analizie dokonano zatem kompilacji dwóch źródeł danych – epidemiologicznych określających liczbę pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia oraz sprzedażowych – pozwalających na uwzględnienie niepewnych aspektów terapii takich jak dawkowanie, stosowanie terapii skojarzonych, stosowanie się do zaleceń lekarza. Na podstawie danych sprzedażowych określono rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej.

Prognoza sprzedaży poszczególnych leków przeciwparkinsonowych w scenariuszu aktualnym została wykonana na podstawie ekstrapolacji trendów sprzedaży poszczególnych substancji.

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Powyższe założenia dotyczące ewolucji rynku oraz udziały ROT w scenariuszu prognozowanym określone zostały na podstawie danych sprzedażowych z państw europejskich, w których ROT jest finansowana ze środków publicznych. Sytuacja na zagranicznych rynkach różni się od sytuacji w Polsce pod względem dostępności leków: obok ROT i ROP finansowany jest także PPX; PIR na ogół nie jest finansowany (w Polsce finansowany jest ROP i PIR, ale nie PPX). Ponadto populacja, w której refundowana jest ROT w uwzględnionych państwach, to pacjenci z dysfagią lub wszyscy chorzy z PD, niezależnie od zaawansowania. W niektórych państwach ROT finansowana jest także w zespole niespokojnych nóg (RLS, *restless leg syndrom*). W żadnym z analizowanych państw refundacja ROT nie jest ograniczona wyłącznie do zaawansowanej PD ani zaawansowanej PD z powikłaniami ruchowymi. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W niniejszej analizie do określenia udziałów ROT wykorzystano dane z państw, w których jest ona refundowana tylko u pacjentów z PD. Tak wyznaczone udziały mogą być zawyżone ze względu na ograniczenie zakresu refundacji w Polsce do zaawansowanej postaci choroby. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane dotyczące zasad refundacji nER DA (w tym ROT) w państwach europejskich, z których otrzymano dane sprzedażowe, przedstawiono w aneksie w rozdziale 12.3.2.

1.7. Sposób przeprowadzenia analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń, a także przeprowadzenie analiz wrażliwości. Obliczenia wykonywano w programie MS Excel 2007.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla ROT i oszacowano liczebność populacji wszystkich pacjentów, u których ROT może być stosowana, liczebność populacji docelowej oraz liczebność populacji w której ROT jest obecnie stosowana.
2. Oszacowano aktualne roczne wydatki na leki stosowane w chorobie Parkinsona.

3. Przeprowadzono prognozę rocznych wydatków na leki stosowane w chorobie Parkinsona przy założeniu braku refundacji ROT – scenariusz aktualny. Opis prognozy przedstawiono w rozdziale 2.5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego, pacjentów oraz wydatki łączne płatnika publicznego i pacjentów w latach 2012–2015.
4. Przeprowadzono prognozę rocznych wydatków na leki stosowane w chorobie Parkinsona przy założeniu refundacji ROT – scenariusz prognozowany. Opis prognozy przedstawiono w rozdziale 2.5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego, pacjentów oraz wydatki łączne płatnika publicznego i pacjentów w latach 2012–2015.
5. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu prognozowanym a wydatkami w scenariuszu aktualnym. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe dla płatnika.
6. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu mogą wpływać na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością i/lub rozrzutem wyników. W obrębie rozważanych scenariuszy analizy wrażliwości zdefiniowano warianty minimalne i maksymalne.

W ramach analizy dodatkowej rozważono także wariant, w którym populację docelową zawężono do populacji pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona i problemami z przełykaniem (dysfagią). Dla tak określonej populacji powtórzono kroki 2–5 z powyższej listy.

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), pacjentów (współpłacenie za leki), a także poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjenci w przypadku współpłacenia za leki).

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [15], horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej 2 lata od wprowadzenia nowej technologii.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono przy założeniu, że ROT będzie finansowana przez płatnika publicznego począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Prognozowane wydatki przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2013–2015. Należy jednak pamiętać, że wraz z wydłużaniem horyzontu czasowego analizy wzrasta niepewność odnośnie jej wyników.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową dla rotygotyny zdefiniowano jako pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania ruchowe i/lub dyskinezy wynikające ze stosowania lewodopy (fluktuacje lub dyskinezy)

Liczebność populacji PD oszacowano na podstawie danych demograficznych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) oraz badań klinicznych. W oparciu o ogólną chorobowość PD w Polsce (na podstawie badania przeprowadzonego w 2004 roku Tabela 2) oraz o prognozę liczby ludności Polski na lata 2012–2015 przeprowadzoną przez GUS [16], oszacowano liczebność populacji docelowej w tym okresie. Liczba pacjentów z chorobą Parkinsona w Polsce wyniesie ok. 101,6 tys. w 2012 roku i będzie wzrastać do 104,9 tys. chorych w roku 2015 (Tabela 3). Szczegółowy opis źródeł danych i obliczeń oraz porównanie z danymi epidemiologicznymi z innych państw przedstawiono w aneksie (rozdział 12.1).

Tabela 2.
Chorobowość PD w populacji ogólnej Polski wg GUS

Kategoria wiekowa	Mężczyźni	Kobiety	Razem
50-59	0,10%	0,20%	0,20%
60-69	0,70%	0,50%	0,60%
70+	2,00%	1,70%	1,80%
50+	0,72%	0,77%	0,77%
Ogółem	0,23%	0,30%	0,27%

Tabela 3.
Prognoza liczby pacjentów z PD w Polsce na lata 2012–2015

Rozważana populacja	Liczba pacjentów [tys.]			
	2012	2013	2014	2015
Pacjenci z PD w Polsce ^a	101,6	102,6	103,7	104,9

a) w obliczeniach wykorzystano współczynnik średni dla populacji 50+

W celu określenia liczebności populacji docelowej skorzystano z danych dotyczących liczby pacjentów stosujących lewodopę, wyznaczonej w oparciu o dane sprzedażowe. Ze względu na fakt, iż część pacjentów z PD nie stosuje się do zaleceń lekarzy, liczbę pacjentów określono przy uwzględnieniu *compliance*. Obliczenia przeprowadzono przy założeniu, że lewodopa stosowana jest przez pacjentów w dawce DDD (dawka stosowana w badaniach klinicznych jest nieznacznie wyższa niż DDD [17]). Wyniki obliczeń przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 4), a szczegóły dotyczące założeń przedstawione zostały w aneksie (rozdział 12.1.2.2.1).

W celu wyznaczenia liczby pacjentów z powikłaniami ruchowymi i/lub dyskinezami związanymi ze stosowaniem lewodopy, skorzystano z danych zawartych w publikacji Schrag 2000 [18]. Oszacowano w niej, że odsetki pacjentów, u których zaobserwowano fluktuacje ruchowe lub dyskinezy, wyniosły odpowiednio 40% i 28%. Na potrzeby oszacowania liczby pacjentów z zaawansowanym PD przyjęto zatem, że 40% pacjentów będących w trakcie terapii lewodopą znajduje się w zaawansowanym stadium choroby. Wyliczono, że liczebność populacji docelowej wyniesie 30,8 tys. w 2012 roku, 32,0 tys. w 2013 roku i wzrośnie do 34,2 tys. w 2015 roku (Tabela 4). Opis źródeł danych wykorzystanych do przeprowadzenia tego oszacowania przedstawiono w aneksie (rozdział 12.1).

Tabela 4.
Prognoza liczby pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona na lata 2012–2015

Parametr	2012	2013	2014	2015
Liczba pacjentów z chorobą Parkinsona [tys.]	101,6	102,6	103,7	104,9
Liczba pacjentów stosujących lewodopę [tys.]	72,1	74,7	77,3	80,0
Występowanie fluktuacji lub dyskinez po LD [tys.]	30,8	32,0	33,1	34,2

W ramach analizy dodatkowej rozważono także wariant, w którym populację docelową zawężono do populacji pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona i problemami z przełykaniem (dysfagią). Obliczeń dokonano przez odpowiednie zmniejszenie rozpowszechnienia ROT w populacji docelowej zdefiniowanej jako zaawansowana choroba Parkinsona (rozdział 2.6).

2.4. Rozważane interwencje – leki z grupy nER DA

W kolejnej tabeli przedstawiono dawkowanie oraz status refundacyjny leków z grupy nER DA (Tabela 5) w Polsce.

Tabela 5.
Dawkowanie leków z grupy nER DA

Substancja	Dawkowanie na podstawie CHPL	DDD	Refundacja
ROT	Zaawansowana PD: dawkowanie należy rozpocząć od plastra 4 mg/24h przyklejanego raz na dobę, dawkę substancji należy zwiększać w odstępach tygodniowych o 2 mg/24h, aż do ustalenia dawki skutecznej, nie przekraczającej maksymalnej dawki 16 mg/24h. [12]	6 mg	Brak refundacji
ROP IR	ROP IR podawany jest 3 razy na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 0,75 mg/dobę zwiększając ją cotygodniowo o 0,75 mg/dobę aż do osiągnięcia dawki 3 mg/dobę. Dalszy schemat leczenia zakłada możliwość zwiększania dawki co tydzień o 1,5-3,0 mg/dobę. Dawka terapeutyczna mieści się w zakresie 3-9 mg/dobę. W razie braku odpowiedzi na leczenie dawkę można stopniowo zwiększać do 24 mg/dobę. [19]	6 mg	Odpłatność 30%
ROP ER	ROP ER podawany jest 1 raz na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg/dobę; w drugim tygodniu dawkę należy zwiększyć do 4 mg/dobę. Przy niewystarczającej kontroli objawów choroby dawka może być stopniowo zwiększana o 2 mg/dobę w odstępach cotygodniowych lub dłuższych aż do osiągnięcia 8 mg/dobę. Dalszy brak odpowiedzi na leczenie upoważnia zwiększanie stosowanej dawki o 2-4mg/dobę w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych. Maksymalna dawka wynosi 24 mg/dobę. [20]	6 mg	Odpłatność 30%
PIR	W skojarzeniu z lewodopą dawka powinna wynosić od 100 do 150 mg, tj. od 2 do 3 tabletek na dobę w 2-3 podzielonych dawkach. Dawkę należy zwiększać stopniowo o jedną tabletkę co 3 dni. [21]	200 mg	Odpłatność 30%
PPX	PPX podawany jest 3 razy na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę. Dawki powinny być stopniowo zwiększane co 5-7 dni do osiągnięcia największej skuteczności leczenia. Maksymalna dawka leku wynosi 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę.	2,5 mg soli	Brak refundacji

2.5. Prognoza sprzedaży

Prognozę rynku w analizie wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie danych sprzedażowych z okresu od listopada 2005 do lutego 2012 roku, dotyczących rynku leków przeciwparkinsonowych w Polsce. W analizie przeprowadzono prognozę osobno dla poszczególnych substancji (za wyjątkiem ROP, którego prognozę opisano w dalszej części tego

rozdziału). Poniżej przedstawiono algorytm zastosowany w celu przeprowadzenia prognozy w scenariuszu aktualnym.

Jeżeli sprzedaż leku stanowiła znikomy odsetek (<1%) łącznej sprzedaży DDD z okresu od lipca 2010 roku do lutego 2012 roku wszystkich leków przeciwparkinsonowskich (rasagilina, entakapon, pramipeksol, triheksyfenidyl, tolkapon, apomorfina, metiksen, pergolid, kabergolina oraz rotygotyna), to na kolejne miesiące przyjęto prognozowaną sprzedaż w wysokości średniej miesięcznej sprzedaży z ostatniego roku. Dla pozostałych leków dla każdego miesiąca wyznaczono średnią sprzedaż z poprzedzających 12 miesięcy – tzw. średnia krocząca. Postępowanie to miało na celu wyrównanie przypadkowych odchyleń i określenie wyraźnego kierunku trendu. Jeżeli z czasem kształtował się rosnący lub malejący trend średniej miesięcznej sprzedaży z ostatniego roku, to dokonano regresji, wybierając dopasowanie liniowe, logarytmiczne lub wykładnicze (funkcje te pozwalają modelować z wystarczającą dokładnością pojawiające się trendy średniej sprzedaży ze względu na duży zasób możliwych do uzyskania przy ich pomocy kształtów ewolucji sprzedaży), kierując się współczynnikiem determinacji oraz w każdym przypadku oceniając prawdopodobieństwo zachowania sprzedaży zgodnie z wybranym trendem i odrzucając dopasowania, które uznano za mało wiarygodne. Trendy zastosowane do prognozy sprzedaży poszczególnych substancji czynnych to: liniowy – lewodopa, biperiden, selegilina, bromokryptyna; logarytmiczny – piribedyl. Jeżeli średnia miesięczna sprzedaż z ostatniego roku nie przyjmowała stałego trendu rosnącego ani malejącego, co charakteryzowało się występowaniem okresowych wahań (pridinol, amantadyna), to zakładano jej stabilizację. Wyznaczano przedział, w którym oscyluje średnia miesięczna sprzedaż oraz moment czasowy, od którego wszystkie jej przyszłe wartości zawierają się w nim (co określono jako początek okresu stabilizacji). Na kolejne miesiące przyjmowano stałą średnią sprzedaż z ostatnich 12 miesięcy w wysokości średniej z tego okresu. Dokładny opis wyznaczania prognozowanej sprzedaży leków przedstawiono w aneksie w rozdziałach 12.4.2 – 12.4.6.

Aby wyznaczyć sprzedaż ROP prognozowano najpierw sprzedaż nieergolinowych agonistów dopaminy. Na podstawie danych historycznych i obserwacji rozwoju rynków w innych państwach (rozdział 12.4.1) założono, że wzrost sprzedaży leków z grupy nER DA odbywa się w liniowym tempie. Umożliwiło to wyznaczenie sprzedaży ROP jako dopełnienia do sprzedaży leków z grupy nER DA (ROT, PIR i PPX). Przyjęcie takiego sposobu wyznaczania ROP w scenariuszu aktualnym podyktowane było zachowaniem spójności ze scenariuszem prognozowanym, w którym takie podejście zastosowane przy wyznaczaniu sprzedaży leków z nER DA pozwoliło na modelowanie procesu zastępowania ROP przez ROT, co dokładnie zostało opisane w rozdziale 12.4.3.

Przy wyznaczaniu sprzedaży w scenariuszu prognozowanym założono (na podstawie opisanych wcześniej założeń analizy), że sprzedaż poszczególnych grup leków (nER DA, ER DA, leki antycholinergiczne, blokery receptora NMDA, I COMT, I MAO-B) oraz lewodopy będzie taka sama, jak dla scenariusza aktualnego. Zmiany w rynku nER DA po wprowadzeniu refundacji rotygotyny określono na podstawie analizy zagranicznych danych sprzedażowych – na tej podstawie

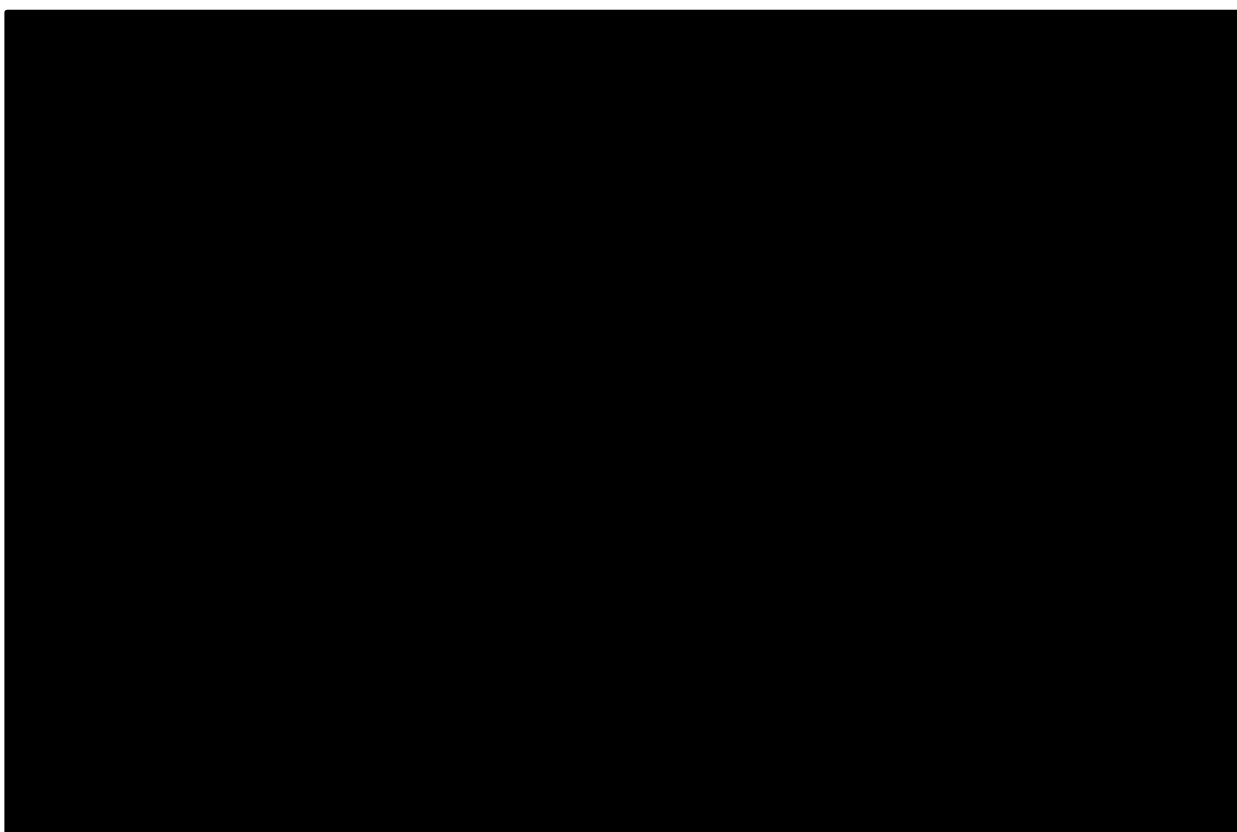
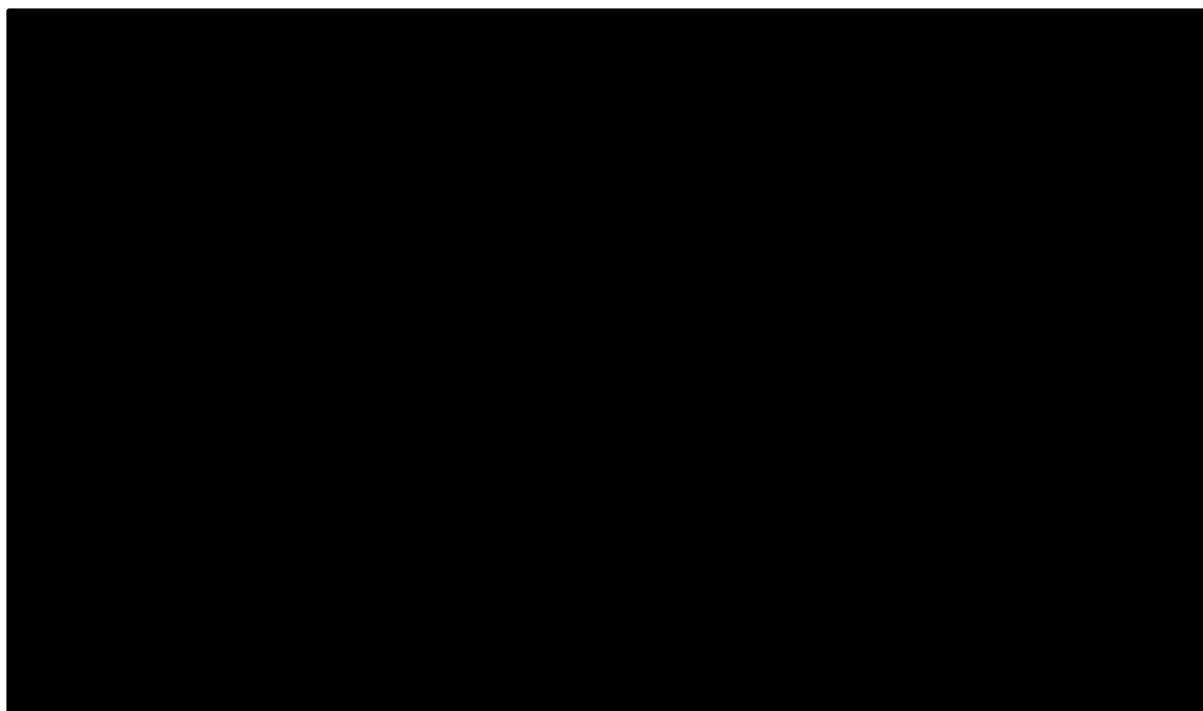
określono charakter wzrostu rynku nER DA i rozpowszechnienie ROT (a pośrednio także zastępowanie alternatywnych interwencji). [REDACTED]

[REDACTED] Przy modelowaniu tego wariantu założono, że sprzedaż leków z grupy nER DA można estymować przy pomocy funkcji liniowej zarówno w okresie do wprowadzenia refundacji ROT, jak i w okresie po jej wprowadzeniu (osobno dobierając współczynniki funkcji liniowej).

W obu scenariuszach analizy dla wszystkich leków za wyjątkiem ROT oraz ROP zakładano stałe udziały poszczególnych opakowań oraz preparatów w sprzedaży leku. Udziały te zostały wyznaczone w oparciu o polskie dane sprzedażowe z 2011 roku. Udziały poszczególnych opakowań ROP wyznaczono na podobnej zasadzie, jednak rozważono osobno grupy preparatów oryginalnych, generycznych, o natychmiastowym i przedłużonym uwalnianiu, co umożliwiło modelowanie zmieniających się udziałów tych grup preparatów w sprzedaży ROP. Wydatki na poszczególne opakowania ROT w scenariuszu aktualnym wyznaczono tak, jak w przypadku innych leków, natomiast w scenariuszu prognozowanym skorzystano z danych z wybranych państw europejskich (opis w rozdziale 12.4.7).

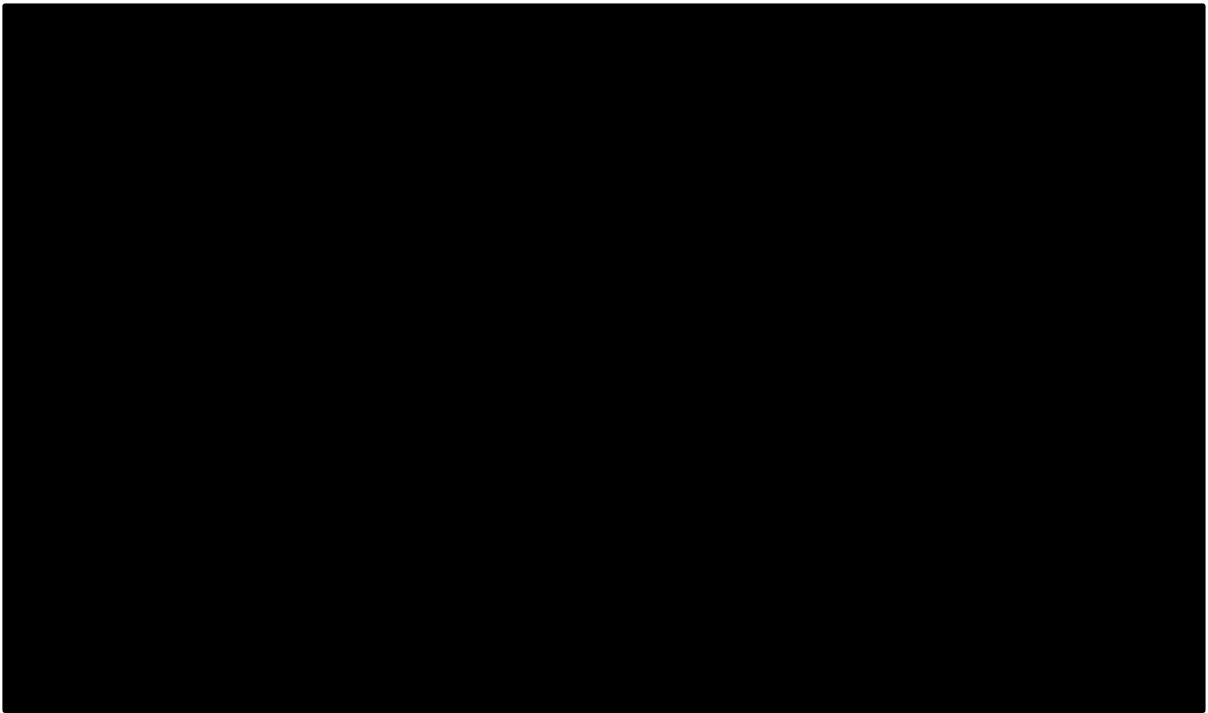
Na poniższych wykresach przedstawiono sprzedaż na podstawie danych historycznych (lata 2006–2011) oraz sprzedaż prognozowaną (2012–2014) dla uwzględnionych grup leków (Wykres 3), sprzedaż leków z grupy nER DA w scenariuszu aktualnym (Wykres 4), oraz sprzedaż leków z grupy nER DA w scenariuszu prognozowanym (Wykres 5). Historyczną i prognozowaną sprzedaż przedstawiono także w formie tabelarycznej (Tabela 6).

Wykres 3.
Historyczna i prognozowana (scenariusz aktualny) sprzedaż leków stosowanych w chorobie Parkinsona w Polsce



Wykres 5.

[Redacted text]



[Redacted text]

2.6. Rozpowszechnienie rotygotyny

Rozpowszechnienie ROT w scenariuszu prognozowanym oszacowano na podstawie dostarczonych przez Zamawiającego danych sprzedażowych leków przeciwparkinsonowych z okresu od stycznia 2006 r. do grudnia 2011 r. oraz informacji o sposobie refundacji ROT w następujących państwach europejskich: Austria, Czechy, Grecja, Hiszpania, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Słowacja, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania, Włochy. Populacje, w których refundowana jest ROT w wyżej wymienionych państwach to: chorzy z PD lub RLS (Austria, Niemcy, Grecja, Irlandia, Hiszpania), chorzy z PD (Włochy, Norwegia, Słowacja), chorzy z PD, u których występują problemy z przełykaniem / chorzy, którzy nie mogą przyjmować tabletek (Czechy, Szwecja, Wielka Brytania). Populacja, w której wnioskowana jest refundacja ROT w Polsce (zaawansowany PD), nie pokrywa się z żadną z populacji refundacyjnych powyższych państw.

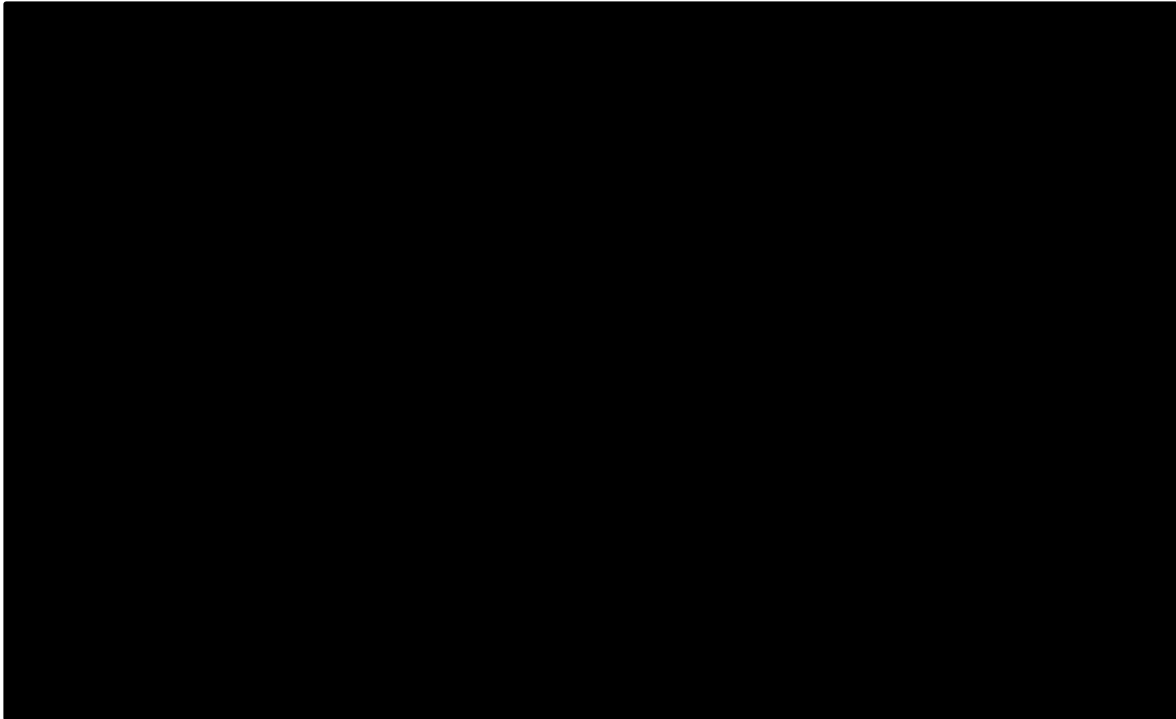
Z powodu braku odpowiednich badań nie było możliwe określenie stopnia, w jakim populacja chorych z PD u których występują problemy przełykaniem pokrywa się z populacją docelową w niniejszej analizie. Populacja chorych z problemami z przełykaniem / nie mogących przyjmować tabletek jest mniejsza niż liczba chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona i powikłaniami ruchowymi – na taką zależność wskazują dane epidemiologiczne. Wykorzystanie udziałów rynkowych wyznaczonych z państw, w których refundacja ograniczona jest do takich subpopulacji powodowałoby zatem zaniżenie rozpowszechnienia rotygotyny w Polsce.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Wydaje się, że podejście takie powoduje mniejszy błąd oszacowania niż korzystanie z danych z państw w których ROT refundowana jest w jeszcze szerszej populacji chorych z PD lub RLS lub w populacjach węższych – problemy z przełykaniem / brak możliwości stosowania tabletek. Biorąc pod uwagę tylko i wyłącznie aspekt populacyjny, podejście takie można uznać za konserwatywne. W rzeczywistości występuje wiele innych czynników powodujących ograniczenia w takim przenoszeniu danych między państwami: różnice w liczbie refundowanych leków z danej grupy, poziom współpłacenia pacjentów za poszczególne leki, lokalne uwarunkowania prawne.



██████████ Udział w pierwszym roku refundacji w Polsce wyznaczono zatem stosując odpowiednio dobraną funkcję logarymiczną (rozdział 12.4.2). Przyjęto, że udział ten realizowany będzie w pierwszej kolejności przez rozszerzenie rozpowszechnienia terapii nER DA (większe zużycie tych terapii niż scenariuszu aktualnym), natomiast pozostała część zakładanego udziału ROT w sprzedaży nER DA realizowana będzie przez zastępowanie innych terapii (patrz rozdział 2.7).

W analizie wrażliwości rozważono również scenariusze, w których udział sprzedaży ROT w nER DA stabilizuje się począwszy od drugiego roku refundacji na poziomie ██████████ Dla każdego z rozważanych wariantów analizy wrażliwości zakładano logarymiczny wzrost udziałów ROT w nER DA.

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

W ramach analizy dodatkowej rozważono także wariant, w którym populację docelową zawężono do populacji pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona i problemami

z przełykaniem (dysfagią). W scenariuszu tym przyjęto założenie, że rozpowszechnienie ROT w scenariuszu prognozowanym wyniesie kolejno [REDACTED]

Korzystając z oszacowania liczebności populacji docelowej oraz przyjętych założeń o rozpowszechnieniu rotygotyny w analizie podstawowej, oszacowano liczbę pacjentów jaka będzie stosować tę terapię w latach 2013-2015 ([REDACTED]). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.7. Zastępowanie alternatywnych interwencji

Metodykę zastępowania alternatywnych interwencji ustalono na podstawie analizy danych sprzedażowych i zachowania rynków po wprowadzeniu refundacji rotygotyny w państwach europejskich.

W analizie wpływu na budżet założono, że wprowadzenie refundacji ROT w populacji pacjentów z zaawansowanym PD przyczyni się do wzrostu sprzedaży leków z grupy nER DA. Wzrost sprzedaży oszacowano na podstawie danych z państw, w których rotygotyna jest refundowana ze

środków publicznych. W prawie wszystkich państwach z jakich posiadano dane, refundacja rotygotyny poprzedzała refundację ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu. [REDACTED]

[REDACTED]. Analiza danych sprzedażowych wskazuje, że po wprowadzeniu refundacji ROT dynamika wzrostu sprzedaży nER DA wzrosła

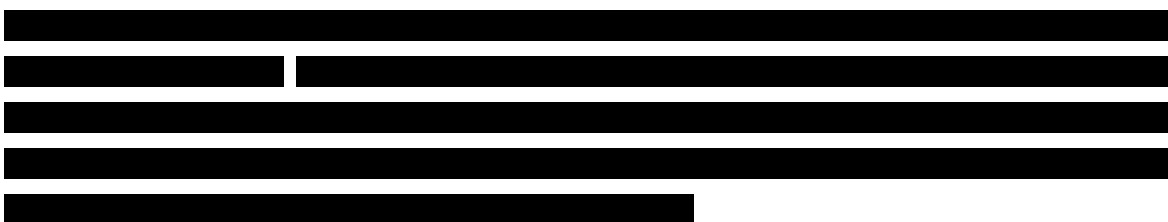
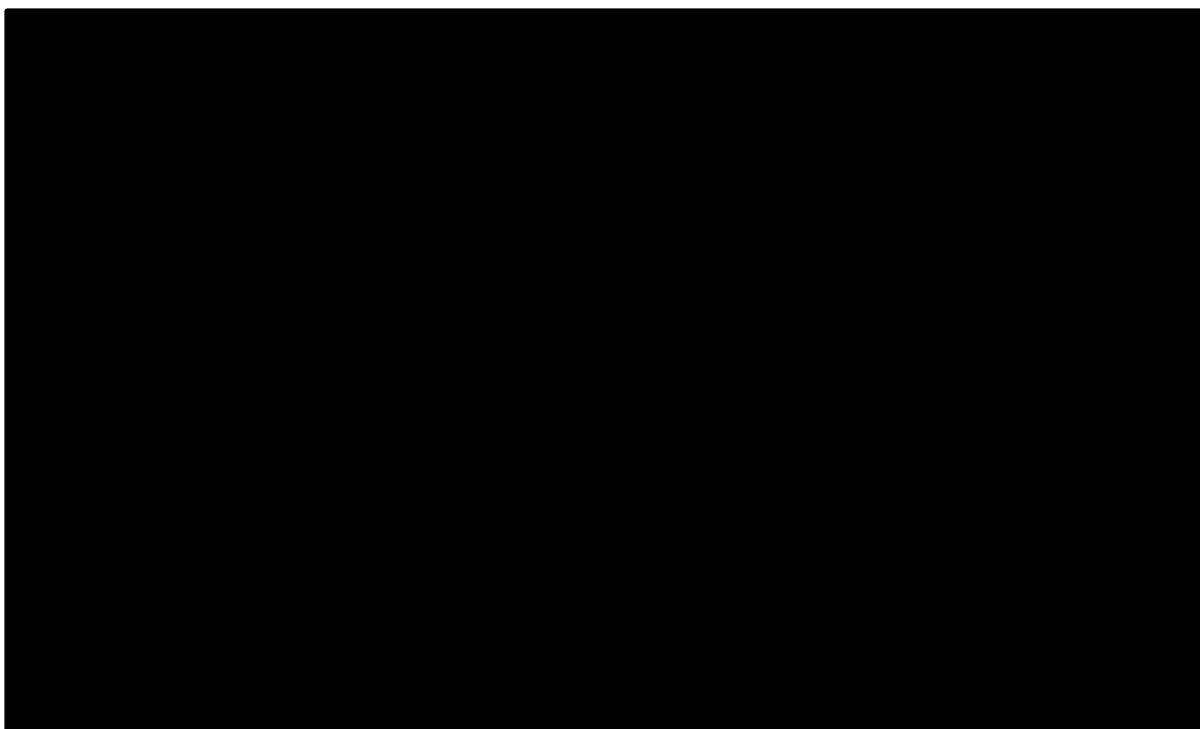
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie wydatki na leki. Różnica w kosztach leków z nER DA między scenariuszem aktualnym i prognozowanym wynikać będzie ze zwiększenia sprzedaży ROT oraz z wypierania alternatywnych interwencji (ROP). Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej, ROT stosowana w skojarzeniu z LD pozwala uzyskać zbliżony efekt terapeutyczny jak ROP skojarzony z LD, w związku z czym potencjalne przechodzenie pacjentów z ROP na ROT nie powinno wiązać się ze zmianą wydatków w obszarach innych niż leki. Brak różnic w efektywności i bezpieczeństwie między ROT a ROP i PPX w zaawansowanej chorobie Parkinsona pozwala przypuszczać, że wprowadzenie finansowania ROT ze środków publicznych nie wpłynie w istotny sposób na wzrost lub spadek wydatków w obszarach innych niż leki.

Ceny zbytu netto poszczególnych opakowań ROT uzyskano od Zamawiającego. Urzędową cenę zbytu wyznaczono dla obowiązującej stawki VAT na leki, tj. 8%. Marżę hurtową przyjęto na poziomie 6% w 2013 roku i 5% w 2014 roku i później [22].



[REDACTED]

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [22], [REDACTED]

[REDACTED]

Geny opakowań rotygotyny oraz limity finansowania i odpłatności pacjentów wynikające z opisanych wyżej założeń przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 9, Tabela 10).

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ceny pozostałych leków uwzględnionych w analizie ustalono na podstawie wykazu leków refundowanych obowiązującego w kwietniu 2012 roku [11]. W przypadku leków nierefundowanych korzystano z informacji zamieszczonych na portalu Medycyna Praktyczna [23].

Średnie ceny za DDD leków uwzględnionych w analizie wyznaczono na podstawie udziałów rynkowych poszczególnych opakowań w 2011 roku. W analizie założono, że dla wszystkich leków za wyjątkiem ROP oraz ROT udziały poszczególnych opakowań w latach 2012–2015 nie zmieniają się względem 2011 roku. Udziały opakowań ROT w sprzedaży tej substancji wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych z państw europejskich, w których rotygotyna jest refundowana (szczegóły dotyczące wyznaczania udziału opakowań przedstawiono w analizie ekonomicznej [17]). W przypadku ROP IR przyjęto, że udział preparatu oryginalnego w kolejnych latach będzie zmniejszał się zgodnie z trendem logarytmicznym. Dla ROP ER założono, że udziały preparatów generycznych będą charakteryzowały się takim samym wzrostem jak udziały preparatów generycznych ROP IR (rozdział 12.4.3).

Średnie ceny leków za DDD ważone sprzedażą za 2011 rok przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 13).

3. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ – ZAAWANSOWANA CHOROBA PARKINSONA

3.1. Scenariusz aktualny

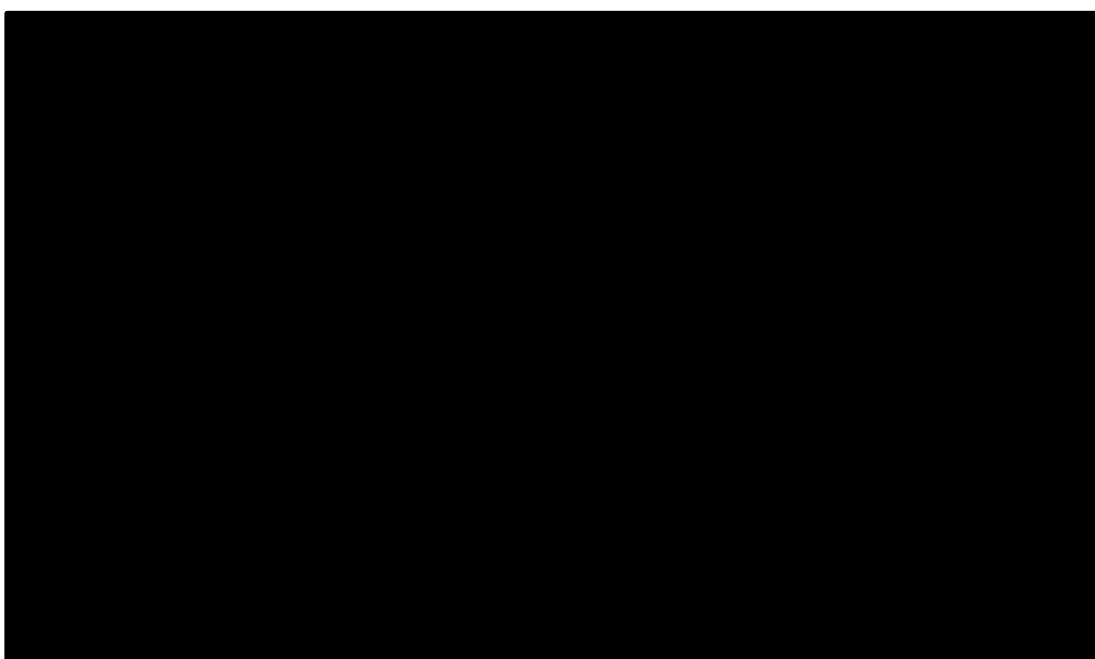
Liczba pacjentolat

Sprzedaż leków z grupy nER DA będzie odpowiadała [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]



Perspektywa NFZ

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

Perspektywa pacjentów

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

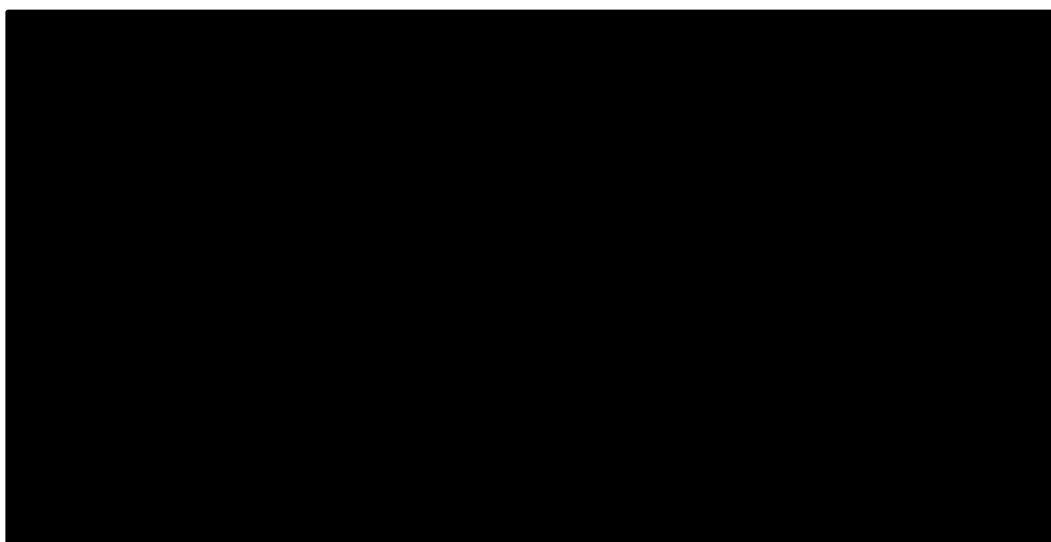
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]



3.2. Scenariusz prognozowany

Liczba pacjentolat

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted footer text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Perspektywa NFZ

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 19.

[Redacted text]

[Large redacted block]

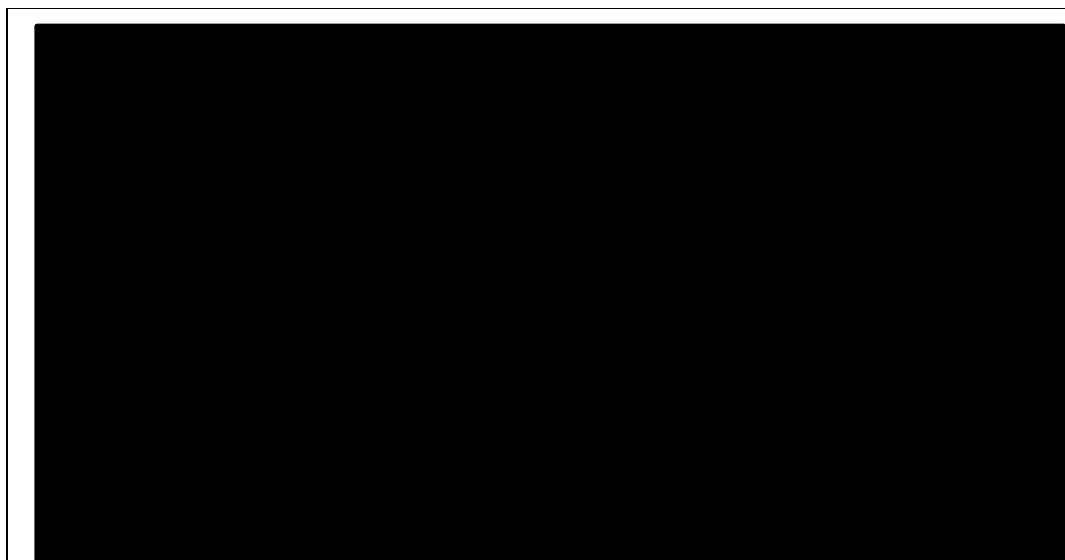
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.3. Wydatki inkrementalne

Perspektywa NFZ

[Redacted text]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Large redacted block]

Perspektywa pacjentów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

Poszerzona perspektywa płatnika

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

4. WYNIKI ANALIZY DODATKOWEJ – PACJENCI Z DYSFAGIĄ

4.1. Scenariusz aktualny

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Arkusz kalkulacyjny wykonano tak, aby możliwa była zmiana ustawień analizy w zakresie: przyjętych cen opakowań rotygotyny oraz zasad refundacji leku [REDACTED] [REDACTED] zmiany tempa wzrostu leków z grupy nER DA po wprowadzeniu refundacji ROT, udziału jaki ROT osiągnie w tej grupie leków oraz [REDACTED] Wszystkie dostępne opcje wyboru i ustawienia opisano w dalszej części dokumentu.

Dane uwzględnione w analizie wpływu na budżet mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać inkrementalne wydatki płatnika oraz pacjentów (współpłacenie za leki), jeśli zmianie podlegać będą następujące parametry (przy pozostałych parametrach ustalonych na poziomie wartości z podstawowej analizy):

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Dla każdego parametru rozważono dwa warianty: minimalny i maksymalny (optymistyczny i pesymistyczny). W Tabeli 34 przedstawiono założenia oraz charakterystykę poszczególnych wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości, wyniki zestawiono natomiast w Tabeli 35 – Tabeli 37. Szczegółowe wyniki analiz wrażliwości dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym BIA po ustawieniu odpowiednich opcji analizy.

Tabela 34.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

6.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie rotygotyny ze środków publicznych nie będzie miało istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

6.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu rotygotyny zwiększyłyby dostępność opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z chorobą Parkinsona.

Jednym z problemów leczenia chorych z PD jest niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarzy (niskie *compliance*). Problem dotyczy szczególnie terapii zakładającej wielokrotne przyjmowanie przez pacjenta leku w ciągu dnia (szacuje się, że w fazie zaawansowanej choroby pacjenci przyjmują ok. 10 tabletek dziennie). Wprowadzenie na rynek leków przeciwparkinsonowskich ROP ER redukuje problem z dużą ilością dziennych dawek (ze względu na swoje przedłużone uwalnianie tabletki stosuje się raz dziennie), niskie *compliance* może być jednak związane również z problemami pacjentów z przełykaniem (dysfagia), co utrudnia przyjmowanie leku drogą ustną. Finansowanie rotygotyny (w postaci systemów transdermalnych) pozwoliłoby, przynajmniej częściowo, zaradzić temu zjawisku. Ponadto przyjmowanie leku tą drogą powoduje, że substancja czynna omija układ pokarmowy i jest dostarczana bezpośrednio do krwi, co jest istotne w przypadku występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Tabela 38.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu rotygotyny ze środków publicznych

Aspekt	Ocena
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Aspekt	Ocena
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie rototygotyny zwiększy liczbę opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Obecnie w Polsce refundowany jest tylko jeden lek z grupy nER DA o udowodnionej skuteczności.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	-
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	-
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobnie jedynie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych.	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie rototygotyny	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu rototygotyny	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Przezskórna forma podania rototygotyny może umożliwić przyjmowanie leku przez pacjentów, u których występują problemy z przełykaniem.

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Liczebność populacji docelowej wyniesie 32 tys. osób w 2013 roku i wzrośnie do 34 tys. osób w 2015 roku. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy dodatkowej rozważono także dodatkowy scenariusz, w którym populację docelową zawężono do populacji pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona i problemami z przełykaniem (dysfagią).

8. OGRANICZENIA

- Wydatki na leki wyznaczono bazując na danych sprzedażowych. Większość rozważanych w analizie leków stosowana jest również (w relatywnie niewielkim zakresie) w innych schorzeniach (zespół niespokojnych nóg), , w związku z czym koszty leczenia samej choroby Parkinsona zawyżone zostały w analizie o koszty leczenia innych schorzeń.
- Prognozowaną sprzedaż leków oszacowano w oparciu o historyczne polskie dane sprzedażowe z okresu od listopada 2005 do czerwca 2011, zakładając podobne zachowanie się rynku leków stosowanych w chorobie Parkinsona na przestrzeni kolejnych lat. Na rzeczywistą sprzedaż leków mogą mieć jednak wpływ czynniki, kształtujące rynek leków stosowanych w chorobie Parkinsona w sposób odmienny od historycznego, których nie sposób na chwilę obecną przewidzieć.

- [REDAKTED]
- Z uwagi na charakter analizy uwzględniono jedynie koszty leków stosowanych w chorobie Parkinsona. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że przedstawione wydatki nie mogą być traktowane jako wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów. Przeprowadzona analiza dotyczy jedynie oszacowania przewidywanej zmiany wydatków ponoszonych na preparaty bez uwzględniania pozostałych wydatków związanych z leczeniem.
 - Przyjęto założenie, że preparaty refundowane obecnie będą nadal finansowane przez NFZ oraz, że ich ceny i zasady wyznaczania ich wyznaczania nie ulegną zmianie na przestrzeni kolejnych lat analizy. Zmiana cen i zasad wyznaczania cen detalicznych w przyszłości, związana z wprowadzeniem nowej ustawy, może mieć istotny wpływ na prognozowane wydatki płatnika i pacjentów.
 - Trendy wzrostu dla części leków przyjęto zgodnie z metodą regresji liniowej, która z uwagi na swój charakter może prowadzić do przeszacowania zużycia jednostek DDD. Z drugiej strony jednak nie można kategorycznie stwierdzić, że metoda regresji logarytmicznej wskaże lepsze dopasowanie przyszłej sprzedaży. Dlatego też nie można jednoznacznie stwierdzić, czy zużycie jednostek DDD zostało przeszacowane czy niedoszacowane.
 - W celu oszacowania zmiany udziałów rotygotyny w sprzedaży leków z nER DA po wprowadzeniu refundacji analizie poddano dane z wybranych państw europejskich. Sytuacja na rynku nER DA w analizowanych państwach różni się od sytuacji w Polsce tym, że oprócz

ropinirolu dużą sprzedażą charakteryzuje się też nierefundowany w Polsce pramipeksol. Może to powodować, że potencjał wzrostu sprzedaży leku z grupy nER DA, który otrzymał refundację w Polsce jest większy niż w analizowanych państwach.

- W celu wyznaczenia wydatków dla scenariusza prognozowanego wykorzystano dane sprzedażowe z państw, w których ROT jest refundowana w szerszej populacji niż w Polsce. Może to powodować przeszacowanie rzeczywistego udziału tego leku w sprzedaży nER DA, który wykształci się po wprowadzeniu refundacji.

[Redacted text block]

9. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet była prognoza wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem rotygotyny (Neupro®) ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona w Polsce.

Analizę przeprowadzono na podstawie danych sprzedażowych prognozując trendy obserwowane na rynku leków stosowanych w chorobie Parkinsona. W jednostkach chorobowych takich jak ta będąca przedmiotem rozważań w niniejszej analizie, prognozy przeprowadzane na podstawie danych sprzedażowych obarczone są znacznie mniejszą niepewnością niż oszacowania populacyjne. Prognoza sprzedaży leków wychodząca od danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości czy zapadalności musi uwzględnić aspekty takie jak schematy terapeutyczne stosowane w rozważanej populacji – w przypadku choroby Parkinsona jest to bardzo często leczenie skojarzone; dawkowanie leków – które może różnić się w zależności od stosowanych schematów leczenia (np. stosowanie lewodopy skojarzonej z agonistą receptorów dopaminy przyczynia się często do redukcji dawki lewodopy); dostęp pacjentów do terapii – który może być ograniczony ze względu na wysoki poziom współpłacenia i ograniczone możliwości finansowe chorych (tym bardziej, że choroba Parkinsona dotyczy ludzi starszych, często ze współistniejącymi chorobami także wymagającymi leczenia); stosowanie się pacjentów do zaleceń, tzw. *compliance* – który m.in. ze względu na specyfikę populacji chorych jest znaczącym problemem w chorobie Parkinsona. Przeprowadzenie wiarygodnych obliczeń w oparciu o dane populacyjne wymaga posiadania danych o wszystkich wyżej wymienionych aspektach, przy czym należy zaznaczyć, że praktyka kliniczna może różnić się między państwami (np. z powodu różnic w zakresie refundacji technologii), a tym samym dane z innych państw nie muszą się bezpośrednio przekładać na sytuację w Polsce. Skompilowanie danych epidemiologicznych z danymi sprzedażowymi umożliwia uwzględnienie pośrednio wszystkich wymienionych aspektów określających standardy stosowania leczenia. Zarówno schematy terapeutyczne, dawki, *compliance* jak i skłonność pacjentów do płacenia za leki mają swoje odzwierciedlenie w poziomie sprzedaży, a zatem niepewność związana z ich oszacowaniem zostaje zminimalizowana.

Udziały rotygotyny w scenariuszu prognozowanym oszacowano na podstawie danych z państw europejskich, w których lek ten jest refundowany. W żadnym analizowanym państwie zakres refundacji nie pokrywał się z tym określonym w niniejszej analizie (pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, z powikłaniami ruchowymi i/lub dyskinezami związanymi ze stosowaniem lewodopy). W takiej sytuacji bezpośrednie przenoszenie danych wiąże się z możliwością przeszacowania lub niedoszacowania udziałów rynkowych. W analizie zastosowano w tym

Populacja objęta refundacją nie jest jedynym czynnikiem różnicującym analizowane państwa. W Polsce jedynymi lekami z grupy nER DA finansowanymi ze środków publicznych są ropinirol oraz piribedyl, w szczególności w Polsce refundowany nie jest pramipeksol. We wszystkich analizowanych państwach pramipeksol jest finansowany ze środków publicznych. Dostępność większej liczby opcji terapeutycznych może ograniczać potencjał wzrostu sprzedaży rototygotyny. Z drugiej strony, w przypadku braku refundacji pramipeksolu – jak w Polsce – sprzedaż ropinirolu powinna być większa niż gdyby pramipeksol był refundowany. Za taką sytuacją przemawia fakt, że zarówno ropinirol jak i pramipeksol są lekami z tej samej grupy, o zbliżonym mechanizmie działania i podobnej skuteczności. Pacjenci, którzy stosowaliby pramipeksol w przypadku jego refundacji, obecnie prawdopodobnie stosują ropinirol. Niemniej jednak brak odpowiednich danych świadczących o takim postępowaniu stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

Trzecim aspektem związanym z przenoszeniem danych z innych rynków na rynek polski są różnice we współpłaceniu. W Polsce w 2012 roku znacząco wzrosła odpłatność pacjentów za ropinirol, co jest skutkiem stworzenia jednej grupy limitowej dla ropinirolu o natychmiastowym uwalnianiu, ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu oraz piribedylu. Względem cen i dopłat obowiązujących w 2011 roku, w pierwszej połowie 2012 roku pacjenci z chorobą Parkinsona płacą blisko dwukrotnie więcej za ropinirol. Ze względu na wprowadzenie refundacji preparatów generycznych, odpłatność pacjentów będzie się w kolejnych miesiącach zmniejszać, jednak koszty leków z grupy nER DA i tak będą większe niż np. koszty lewodopy (z perspektywy pacjenta). Populacja osób z chorobą Parkinsona wydaje się być wrażliwa na ceny leków, gdyż są to osoby starsze, często ze współistniejącymi chorobami wymagającymi farmakoterapii. Relacje cenowe w innych państwach kształtują się odmiennie niż w Polsce, co zapewne wpływa na poziom sprzedaży poszczególnych leków i jest przyczyną kolejnego ograniczenia wykorzystywania takich danych do prognozy sprzedaży w Polsce.

Mając na uwadze wszystkie ograniczenia związane z przeprowadzoną prognozą, szacuje się, że wzrost wydatków płatnika publicznego w [REDACTED]

[REDACTED] Należy w tym miejscu zaznaczyć, że w chwili obecnej dostępność polskich chorych do skutecznej terapii choroby Parkinsona jest ograniczona – refundowany jest tylko jeden lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona (spośród nER DA). W państwach europejskich poza ropinirolem pacjenci mają dostęp do dwóch innych leków z tej grupy: pramipeksolu i rototygotyny.

Wzrost wydatków związanych z refundacją rotygotyny wydaje się być pozornie znaczący. Wzrost wydatków odnoszony jest do prognozowanej kwoty refundacji leków z grupy nER DA, na którą składa się głównie refundacja ropinirolu. W 2011 roku, przed wejściem w życie ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków (...), obowiązywały inne niż obecnie zasady tworzenia grup limitowych: w tamtych warunkach każda dawka ropinirolu tworzyła odrębną grupę limitową, w szczególności w odrębnych grupach znajdowały się preparaty o natychmiastowym i przedłużonym uwalnianiu. [REDACTED]

[REDACTED]. Oszczędności wynikające z wprowadzenia wspólnej grupy limitowej dla wszystkich preparatów ropinirolu i piribedylu, zmiana zasad naliczania marż, a także niedawne wejście na rynek preparatów generycznych ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu spowodowały zatem redukcję wydatków płatnika publicznego na dotychczas finansowane leki z grupy nER DA o blisko 50%. [REDACTED]

10. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. 2010.
2. The Professional's Guide to Parkinson's Disease. Parkinson's Disease Society. http://www.parkinsons.org.uk/pdf/B126_professionalsguide.pdf (4.2.2011).
3. Friedman A. Choroby układu pozapiramidowego w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.
4. Sławek J. Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008; 4(3):119–124.
5. Stan zdrowia ludności polski w 2004 r. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2006. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_stan_zdrowia_2004.pdf (3.2.2011).
6. The Professional's Guide to Parkinson's Disease. Parkinson's Disease Society. http://www.parkinsons.org.uk/pdf/B126_professionalsguide.pdf (24.5.2011).
7. Fargel M, Grobe B, Oesterle E, et al. Treatment of Parkinson's disease: a survey of patients and neurologists. *Clinical Drug Investigation*. 2007; 27(3):207–218.
8. Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2004; 19(5):513–517.
9. Grosset KA, Bone I, Grosset DG. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2005; 20(11):1502–1507.
10. [REDACTED]
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&mt=&my=0&ma=019409> (15.3.2012).
12. Neupro system transdermalny. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ucb.pl/_up/ucb_pl/documents/Neupro%201,2,4,6,8%20system%20transdermalny,%20plaster_charakterystyka.pdf (8.2.2011).
13. [REDACTED]
14. Stanowisko nr 15/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania rotygotyliny (Neupro®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_15_05_2009_rotygotyna_Neupro.pdf (16.2.2011).
15. AOTM; Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa, Kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (14.11.2010).
16. GUS - Główny Urząd Statystyczny. <http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xchg/gus> (21.2.2011).
17. [REDACTED]
18. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain: A Journal of Neurology*. 2000; 123 (Pt 11):2297–2305.
19. Requip (ropinirol). Charakterystyka produktu leczniczego.
20. Requip-Modutab (ropinirol). Charakterystyka produktu leczniczego.
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pronoran (piribedyl). <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1011.pronoran.html> (21.2.2011).
22. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=2>.
23. Indeks leków Medycyny Praktycznej. <http://indeks.mp.pl/> (7.2.2011).
24. [REDACTED]
25. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen H-U, et al. Cost of disorders of the brain in Europe. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005; 12 Suppl 1:1–27.

26. Tarrants ML, Denarié MF, Castelli-Haley J, et al. Drug therapies for Parkinson's disease: A database analysis of patient compliance and persistence. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2010; 8(4):374–383.
27. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
30. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 lutego 2007 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m037613781&ms=376&ml=pl&mi=378&mx=0&mt=&my=231&ma=07854> (30.9.2011).
31. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 grudnia 2009 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=014224> (18.12.2009).
32. Korczyn AH, Reichmann H, Borojerdi B, Hack HJ. Rotigotine transdermal system for perioperative administration. *Journal of Neural Transmission*, 2009; 14: 219–221.
33. Bahroo LB, Gandhi RP, Pagan FL (2008) Rotigotine (Neupro®) in the peri-operative phase, a case series. *Movement Disorders*; 23(S1): S303.
34. Wullner U, Hack HJ, Borojerdi B, Reichmann H (2009) Rotigotine transdermal system for perioperative administration in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*; 256(S2): S16.
35. Dafotakis M, Sparing R, Juzek A, Block F, Kosinski CM (2009) Transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine in Parkinsonian akinetic crisis. *Journal of Clinical Neuroscience*;16: 335-337.

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12. ANEKS

12.1. Liczebność populacji docelowej

12.1.1. Populacja z chorobą Parkinsona

12.1.1.1. Dane

Opracowania epidemiologiczne

Dostępne opracowania epidemiologiczne obejmują raport Głównego urzędu statystycznego (GUS) „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r.” [5], [REDACTED] oraz publikację Andlin-Sobocki 2005 [25].

Raport „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r.” [5], przedstawia wyniki ogólnopolskiego, reprezentacyjnego badania stanu zdrowia ludności Polski, przeprowadzonego na przełomie listopada i grudnia 2004 roku. Badaniem zostało objętych ok. 14,5 tys. gospodarstw domowych; zbadano 42 991 osób, mieszkających zarówno na obszarach miejskich jak i wiejskich całego kraju. Liczba dorosłych w wieku 15 lat i więcej wyniosła 35 248. Badanie zostało przeprowadzone w okresie 5 tygodni metodą bezpośrednich wywiadów. Prezentowane w tej publikacji wyniki zostały uogólnione na ludność zamieszkującą na stałe w Polsce w roku 2004. Poniżej przedstawiono fragment kwestionariusza badania GUS dotyczący choroby Parkinsona (Rysunek 1).

[REDACTED] Baza ta zawiera informacje dotyczące epidemiologii wielu chorób, wśród których znajduje się także choroba Parkinsona. Metodologia zbierania danych oparta jest na systematycznym przeglądzie literatury aktualizowanym miesięcznie.

Opracowanie Andlin-Sobocki 2005 zawiera zestawienie wyników badań epidemiologicznych oraz analiz ekonomicznych przeprowadzonych w 28 europejskich krajach. Autorzy przedstawili w nim liczebność populacji pacjentów z PD w grupie wiekowej osób od 65 roku życia w rozważanych państwach w 2005 roku.

Rysunek 1.

Fragment kwestionariusza dotyczący PD z badania GUS „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r.” [5]

26. Czy Pan/i choruje lub kiedykolwiek chorował/a?					B26
Lista chorób	Czy Pan/i choruje lub kiedykolwiek chorował/a?	Jeśli TAK to:			Jeśli Tak to czy z powodu tej choroby przyjmował Pan/i leki lub był/a leczony/a w inny sposób w ciągu ostatnich 12 miesięcy?
		Ile lat miał/a Pan/i gdy zaczął/a chorować? (jeśli od urodzenia wpisać 0)	Czy choroba była stwierdzona przez lekarza?	Czy chorował/a Pan/i	
		1-Tak 2-Nie	Wiek w latach	1-Tak 2-Nie	
0	1	2	3	4	5
Choroba Parkinsona	28	1 2	1 2	1 2	1 2

12.1.1.2. Analiza danych

Wyniki badania GUS dotyczące chorobowości PD w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 39). Odsetki pacjentów z chorobą wzrastają wraz z wiekiem populacji i wynoszą od 0,1% w podgrupie osób w wieku 50-59 lat do 2% w podgrupie osób powyżej 70 lat.

Tabela 39.
Chorobowość PD w populacji ogólnej Polski wg GUS

Kategoria wiekowa	Mężczyźni	Kobiety	Razem
50-59	0,10%	0,20%	0,20%
60-69	0,70%	0,50%	0,60%
70+	2,00%	1,70%	1,80%
50+	0,72%	0,77%	0,77%
65+	1,30%	1,30%	1,30%
Ogółem	0,23%	0,30%	0,27%

Chorobowość PD w Polsce wg GUS porównano z danymi epidemiologicznymi z innych państw. Wykorzystano w tym celu bazę IPD. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dane dotyczące chorobowości PD w Polsce porównano również z wynikami zamieszczonymi w publikacji Andlin-Sobocki 2005. W poniższej tabeli (Tabela 41) zamieszczono dane dotyczące chorobowości PD w europejskich krajach, z uwzględnieniem danych demograficznych z tych państw.

Tabela 41.
Chorobowość PD na podstawie danych z publikacji Andlin-Sobocki 2005

Państwo	Chorzy, 65+ [tys.]	Populacja ogólna 65+ [tys.]	Chorobowość ^a	Państwo	Chorzy, 65+ [tys.]	Populacja ogólna 65+ [tys.]	Chorobowość ^a
Austria	16,2	1 133,8	1,40%	Luksemburg	0,8	64,6	1,3%
Belgia	22,8	1 725,3	1,30%	Łotwa	4,8	363,5	1,3%
Cypr	1,1	86,1	1,30%	Malta	0,6	49,1	1,3%
Czechy	18,4	1 364,2	1,30%	Niemcy	260,8	12 221,3	2,1%
Dania	10,4	746,0	1,40%	Norwegia	8,8	549,1	1,6%
Estonia	2,8	213,1	1,30%	Polska	63,2	3 985,9	1,6%
Finlandia	10,3	634,6	1,60%	Portugalia	22,4	1 711,2	1,3%
Francja	117,1	9 716,8	1,20%	Słowacja	8,0	622,3	1,3%
Grecja	23,4	1 745,3	1,30%	Słowenia	3,8	272,7	1,4%
Hiszpania	151,0	5 862,4	2,60%	Szwajcaria	14,7	1 045,0	1,4%
Holandia	28,7	2 151,6	1,30%	Szwecja	17,6	1 410,2	1,3%
Irlandia	5,7	398,7	1,40%	Węgry	20,2	1 372,6	1,5%
Islandia	0,4	34,6	1,30%	Wielka Brytania	119,3	7 283,0	1,6%
Litwa	6,6	448,7	1,50%	Włochy	199,0	11 273,1	1,8%
Litwa	6,6	448,7	1,50%	-	-	-	-

a) Wartość została wyliczona na podstawie zamieszczonych danych.

Największą chorobowość zarejestrowano w Hiszpanii (2,6%), natomiast najmniejszą we Francji (1,2%). W Polsce odnotowano chorobowość rzędu 1,6%. Jest to więcej niż w przypadku danych GUS (1,3% osób w wieku co najmniej 65 lat, Tabela 39).

12.1.1.3. Synteza danych

Ze względu na wiarygodność danych i ich kompletność (chorobowość określona dla wszystkich grup wiekowych) w podstawowym wariancie prognozy liczebności populacji osób z PD w kolejnych latach wykorzystane zostały dane z raportu GUS [5]. W obliczeniach wykorzystano prognozę liczby ludności Polski na lata 2012–2015 przeprowadzoną przez GUS [16] oraz chorobowość PD w poszczególnych grupach wiekowych (Tabela 39). Oszacowano, że liczba chorych z PD wyniesie ok. 101,6 tys. pacjentów w 2012 roku i będzie systematycznie wzrastać do 104,9 tys. chorych w roku 2015 (Tabela 42).

Tabela 42.
Prognoza liczby pacjentów z chorobą Parkinsona na lata 2012–2015 (GUS)

Kategoria wiekowa	Liczba chorych z PD [tys.]			
	2012	2013	2014	2015
50-59	8,5	8,3	8,1	7,8
60-69	24,4	25,8	27,1	28,5
70+	68,7	68,6	68,5	68,5
Ogółem	101,6	102,6	103,7	104,9

Zestawienie wyników prognoz przeprowadzanych przy założeniu współczynników chorobowości z analizy GUS i alternatywnie – [REDAKTOWANE] oraz z opracowania Andlin-Sobocki 2005 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 43).

Tabela 43.
Porównanie prognoz liczby pacjentów z PD

Kategoria wiekowa	Liczba chorych z PD [tys.]			
	2012	2013	2014	2015
GUS – pacjenci 50+	101,6	102,6	103,7	104,9
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
GUS – pacjenci 65+	70,3	72,4	74,6	77,1
Andlin-Sobocki 2005 – pacjenci 65+	112,4	115,9	119,4	123,3

12.1.2. Zaawansowana choroba Parkinsona

W niniejszej analizie zaawansowaną postać choroby Parkinsona zdefiniowano jako stadium, w którym występują powikłania charakterystyczne dla długotrwałej terapii lewodopą: dyskinezy i fluktuacje ruchowe. Odniesienie do stosowania przez pacjenta terapii lewodopą wymaga odniesienia się do danych o zużyciu tej substancji.

12.1.2.1. Dane

Dane sprzedażowe

W analizie wykorzystane zostały dane sprzedażowe przekazane przez Zamawiającego. Dane te obejmują wyrażoną ilościowo miesięczną sprzedaż leków na rynku aptecznym z okresu od listopada 2005 do lutego 2012. Zakres danych obejmuje wyniki sprzedażowe dla lewodopy, pridinolu, ropinirolu, biperidenu, selegiliny, piribedylu, amantadyny, rasagiliny, entakaponu, pramipeksolu, rotygotyny, triheksyfenidylu, tolkaponu, apomorfiny, metiksenu, pergolidu, bromokryptyny oraz kabergoliny.

Badania kliniczne

Badania kliniczne wykorzystane zostały do oceny *compliance* w populacji osób stosujących lewodopę (Tarrant 2010 [26]) oraz do określenia odsetka osób z zaawansowaną chorobą Parkinsona (Schrag 2000 [18]).

12.1.2.2. Opracowanie danych

12.1.2.2.1. Pacjenci stosujący lewodopę

W celu oszacowania liczby pacjentów stosujących lewodopę analizie poddano historyczne dane sprzedażowe dla tej substancji w Polsce. Historyczne i prognozowane zużycie wyrażone w jednostkach DDD przełożone zostało na liczbę pacjentolat terapii w kolejnych latach (pełne roczne terapie lekiem przy założeniu idealnego *compliance*). Ze względu na to, że *compliance* wśród pacjentów z PD jest relatywnie niskie, zużycie wyrażone w pacjentolatach nie może być interpretowane jako liczebność populacji leczonej LD. Liczebność docelowej populacji została wyliczona przy założeniu *compliance* na poziomie 72% (Tarrant 2010 [26]).

Tabela 44.
Liczba pacjentów leczonych lewodopą

Parametr	2012	2013	2014	2015
████████████████████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	███	███	███	███
████████████████████			███	
Liczba pacjentów leczonych lewodopą	77,1	79,9	82,7	85,5

12.1.2.2.2. Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona

W celu oszacowania liczby chorych z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona, wykorzystano dane pochodzące z publikacji Schrag 2000 [18]. W badaniu tym oceniono występowanie fluktuacji ruchowych i dyskinez u 87 niewyselekcjonowanych pacjentów o średniej wieku ok. 71 lat i czasie trwania choroby ok. 6,8 lat. Pacjenci przyjmowali lewodopę przeciętnie od 5 lat. Odsetki pacjentów, u których zaobserwowano fluktuacje ruchowe lub dyskinezy, wyniosły odpowiednio 40% i 28%. Występowanie fluktuacji ruchowych było najsilniej skorelowane z czasem trwania choroby oraz przyjmowaną dawką lewodopy, natomiast dyskinezy w największym stopniu zależały od czasu trwania farmakoterapii lewodopą.

Na potrzeby oszacowania liczby pacjentów z zaawansowanym PD przyjęto zatem, że 40% pacjentów będących w trakcie terapii lewodopą znajduje się w zaawansowanym stadium choroby.

Liczba pacjentów z tak zdefiniowanym zaawansowanym PD wyniesie 31–34 tys. osób (ok. 30% wszystkich chorych, Tabela 45).

Tabela 45.
Prognoza liczby pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona na lata 2012– 2015

Parametr	2012	2013	2014	2015
Liczba pacjentów z chorobą Parkinsona [tys.]	101,6	102,6	103,7	104,9
Liczba pacjentów stosujących lewodopę [tys.]	77,1	79,9	82,7	85,5
Występowanie fluktuacji lub dyskinez po LD [tys.]	30,8	32,0	33,1	34,2

12.1.3. Rozpowszechnienie terapii nER DA

Nie wszyscy pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona stosują preparaty z grupy nER DA. Różne czynniki, takie jak przeciwwskazania dla konkretnych leków, czynniki ekonomiczne lub zasadność zastosowania preparatów z innych grup leków przeciwparkinsonowych istotnie ograniczają rozpowszechnienie tej opcji terapeutycznej w populacji z PD. Równocześnie – pacjenci, którzy korzystają z leków przeciwparkinsonowych stosują je w bardzo zróżnicowanych dawkach, często znacznie przekraczających wartość DDD. Z tego powodu konieczne jest przeprowadzenie oceny realnej dynamiki zużycia leków z analizowanej grupy w populacji pacjentów z PD lub z zaawansowaną postacią PD.

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienia wyników sprzedażowych i epidemiologicznych z różnych państw wskazujących na rolę oceny aktualnego rozpowszechnienia terapii nER DA w populacji osób z PD dla przeprowadzanych prognoz.

12.1.3.1. Dane

W analizie wykorzystane zostały dane sprzedażowe przekazane przez Zamawiającego.

W ocenie poziomu rozpowszechnienia terapii nER DA w poszczególnych państwach wykorzystano dane z [REDAKTOWANE] oraz dane raportowane przez GUS (oszacowania dla Polski).

12.1.3.2. Analiza danych

Zużycie w wartościach bezwzględnych

W tabeli poniżej (Tabela 46) przedstawiono liczbę pacjentolat terapii przypadających na leki z grupy nER DA w poszczególnych państwach określoną na podstawie dostępnych danych sprzedażowych. Przedstawione poniżej wyniki wskazują na znaczną dynamikę zużycia nER DA w kolejnych latach na analizowanych rynkach. Wzrost ten nie może być tłumaczony jedynie uwarunkowaniami epidemiologicznymi, związanymi z wzrastającą liczbą osób w wieku podeszłym, i wskazuje na fakt dynamiki rozpowszechnienia terapii nER DA w populacji osób z PD lub z zaawansowaną postacią PD. Dynamika ta wynika z wzrastającej dostępności preparatów dla pacjentów i z poprawiających się standardów leczenia PD.

Znacząca zmienność bezwzględnych wyników sprzedażowych – wielokrotny wzrost zużycia leków na przestrzeni kolejnych lat – potwierdza argumentację, dla której rzetelna analiza nie może być przeprowadzana wyłącznie przy uwzględnieniu surowych danych epidemiologicznych (chorobowość, zapadalność) i przeprowadzane prognozy ujmować muszą stopień rozpowszechnienia analizowanej terapii / grup terapii w populacji docelowej. Dynamika rozpowszechnienia terapii wśród pacjentów jest znacznie większa niż dynamika określająca liczebność populacji z PD.

[Redacted Table]

Relacja zużycia nER DA do liczby osób z PD

Poza bezwzględną dynamiką zużycia leków, wskazującą na znaczący przyrost liczby pacjentów stosujących analizowaną grupę terapii, w ramach oceny rozpowszechnienia terapii nER DA przeprowadzono również porównanie względnej skali zastosowania leków z tej grupy w różnych państwach. W tym celu obliczono stosunek pomiędzy liczbą pacjentolat dla terapii nER DA a oszacowaną liczbą pacjentów z chorobą Parkinsona (wyznaczoną na podstawie danych epidemiologicznych).

W teoretycznej sytuacji, gdyby preparaty nER DA stosowane były wyłącznie u pacjentów z PD i przy założeniu 100% *compliance* oraz schematu dawkowania zgodnego z DDD, wyznaczona proporcja opisywałaby odsetek pacjentów z PD, którzy korzystają z terapii nER DA. W rzeczywistości dawki, poziom *compliance* i wskazania dla zastosowania leków różnią się pomiędzy poszczególnymi państwami i nie są zgodne z modelem teoretycznym, w związku z tym

interpretacja otrzymanych wartości jako odsetków osób stosujących analizowaną terapię jest bardzo niepewna.

Jednocześnie – wyznaczone w obliczeniach współczynniki wskazują na realną liczbę jednostek DDD preparatów nER DA przypadających średnio na pacjenta z PD i pozwalają porównać skalę zastosowania leków z grupy nER DA w poszczególnych państwach.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) epidemiologia na podstawie danych GUS

Relacja zużycia nER DA do zużycia LD

Średnie zużycie wyrażane w DDD przypadające na pacjenta z PD to parametr, który może być zaburzany przez czynnik braku stosowania jakiegokolwiek leku na PD. Nie wszyscy chorzy z PD korzystają z farmakoterapii – w początkowej fazie choroby lub po leczeniu operacyjnym mogą oni nie stosować żadnych leków. Wskazany element niepewności wyeliminować można przez obliczenia średniego zużycia nER DA wyrażanego w DDD przypadającego na zużycie lewodopy (wyrażone również w DDD), która jest podstawą farmakoterapii PD.

Podobnie jak poprzednio, w teoretycznej sytuacji, w której obie terapie stosowane byłyby wyłącznie u pacjentów z PD przy założeniu 100% *compliance* i schematu dawkowania zgodnego z DDD, stosunek ten wyrażałby odsetek pacjentów stosujących nER DA wśród pacjentów stosujących lewodopę. W rzeczywistości czynniki zaburzające ten teoretyczny model nie uprawniają do takiej interpretacji, jednak wyznaczona proporcja pozwala względnie prawidłowo ocenić dynamikę średniego zużycia nER DA w populacji stosującej lewodopę.

Odmienne niż w przypadku określania proporcji DDD na pacjenta z PD, najwyższe współczynniki opisują standardy stosowania nER DA w Hiszpanii. Najniższe wartości dotyczą zużycia w Polsce i w Grecji. W Niemczech, w których w poprzednim porównaniu wykazano najwyższe zużycie nER DA na przypadające na pacjenta z PD, wyznaczone proporcje zużycia nER DA do LD są stosunkowo niskie.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Pozorna rozbieżność prezentowanych wartości – widoczna szczególnie w przypadku porównania danych z Niemiec i Hiszpanii – (wysokie zużycie nER DA na pacjenta z PD i niskie współczynniki zużycia nER da do LD lub odwrotnie) może być wytłumaczona przez odniesienie do standardów stosowania LD. Dane sprzedażowe z Niemiec wskazują, że średnio na pacjenta z PD przypada więcej niż 2 jednostki DDD lewodopy, natomiast w Hiszpanii – jest to mniej niż 0,5 jednostki DDD lewodopy na osobę z PD.

Zależność ta sprawia, że pominięcie czynnika braku terapii, jakie może stanowić o przewadze porównania rozpowszechnienia nER DA przez odniesienie go do zużycia LD powoduje równocześnie wprowadzenie innego elementu niepewności, jakim jest zmienność dawkowania lewodopy.

12.1.3.3. Synteza danych

Rozważane wskaźniki rozpowszechnienia terapii nER [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]). Nie uwzględniono czynników takich jak liczba DDD preparatów z grupy nER DA na pacjenta z zaawansowaną chorobą Parkinsona, ze względu na to, że jest to czynnik proporcjonalny do ilorazu liczby DDD nER DA i liczby DDD lewodopy (liczba pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona określana jest w oparciu o pacjentolata w terapii LD).

Wszystkie analizowane wskaźniki wskazują na sukcesywny wzrost rozpowszechnienia terapii nER DA w populacji osób z chorobą Parkinsona. Pozwala to oczekiwać, że dynamika rozpowszechnienia terapii nER DA w kolejnych latach realizować się będzie w sposób spójny z wynikami z lat ubiegłych. Ze względu na najmniejsze ryzyko błędu wynikające z abstrahowania od czynników niepewnych takich jak przyszły *compliance* czy dawki zużywanych leków przeciwparkinsonowych, w prognozach przyszłego zużycia leków z grupy nER DA wykorzystano bezpośrednio dane o historycznych bezwzględnych wynikach sprzedażowych. W prognozie wykorzystano estymację za pomocą regresji liniowej. Na podstawie predykcji bezwzględnych wyników sprzedażowych określone zostały względne współczynniki rozpowszechnienia.

Zestawienie uzyskanych wyników przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 49).

Tabela 49.
Rozpowszechnienie terapii nER DA – dane historyczne i prognoza

Parametr	Dane						Prognoza				
	2006	2007	2008	2009	2010	2011					
Pacjenci z PD [tys.]	91,8	94,8	97,0	99,0	100,7	102,2					
DDD nER DA/ pacjent/dzień	0,00	0,01	0,03	0,04	0,07	0,10					
DDD nER DA/DDD LD	0,00	0,02	0,06	0,08	0,14	0,19					

12.2. Populacja w której obecnie stosowana jest rotygotyna

W celu oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana substancja jest obecnie stosowana, skorzystano z danych sprzedażowych dostarczonych przez Zamawiającego. Obliczenia przeprowadzono przy upraszczających założeniach o pełnym *compliance* i dawkowaniu zgodnym z DDD. Ze względu na bardzo niewielkie zużycie rotygotyny raportowane w ubiegłych miesiącach założenia te mają marginalne znaczenie dla analizy. Poniższa tabela (Tabela 50) zawiera zestawienie otrzymanych wartości z okresu od lutego 2011 od lutego 2012.

Tabela 50.

12.3. Dane sprzedażowe

12.3.1. Polskie dane sprzedażowe

W celu wyznaczenia prognozy rynku leków przeciwparkinsonowskich w Polsce wykorzystano dostarczone przez Zamawiającego dane dotyczące miesięcznej sprzedaży ilościowej leków na rynku aptecznym z okresu od listopada 2011 do lutego 2012. Dla każdej substancji czynnej (lewodopy, pridinolu, ropinirolu, biperidenu, selegiliny, piribedylu, amantadyny, rasagiliny, entakaponu, pramipeksolu, rotygotyny, triheksyfenidylu, tolkaponu, apomorfiny, metiksenu, pergolidu, bromokryptyny oraz kabergoliny) wyznaczono miesięczną sprzedaż wyrażoną w DDD (zdefiniowana dawka dobowo określona przez Światową Organizację Zdrowia). Wartości DDD dla powyższych substancji czynnych zebrano w poniższej tabeli (Tabela 51).

Tabela 51.
DDD leków przeciwparkinsonowskich

Lek	Wartość DDD	Lek	Wartość DDD
Lewodopa	600 mg ^a , 450 mg ^b	Pramipeksol	2,5 mg
Pridinol	15 mg	Triheksyfenidyl	10 mg
Ropinirol ^c	6 mg	Tolkapon	450 mg
Biperiden	10 mg	Apomorfin	20 mg
Selegilina	5 mg	Metiksen	40 mg
Pir bedyl	200 mg	Pergolid	3 mg
Amantadyna	200 mg	Bromokryptyna	40 mg
Rasagilina	1 mg	Kabergolina	3 mg
Entakapon	1000 mg	Rotygotyna	6 mg

a) dla lewodopy stosowanej z inhibitorem dekarboksylazy; b) dla lewodopy stosowanej z inhibitorem dekarboksylazy oraz inhibitorem COMT; c) zarówno postać o natychmiastowym jak i przedłużonym uwalnianiu

Uzyskana w ten sposób miesięczna sprzedaż poszczególnych leków wyrażona w DDD stanowiła podstawowe źródło danych prognoz sprzedaży na lata 2013–2015 dla obu rozważanych scenariuszy. Dane te dostępne są w pliku excelowskim analizy wpływu na budżet.

Dane dostarczone przez Zamawiającego przedstawiają sprzedaż wybranych leków niezależnie od wskazania w jakim są przepisywane. Aspekt ten może zaburzać obraz rynku, jeżeli duża część sprzedaży przypada na wskazania inne niż choroba Parkinsona. W poniższej tabeli przedstawiono udział sprzedaży we wskazaniu PD spośród całkowitej sprzedaży poszczególnych leków

████████████████████

Tabela 52.
Udział sprzedaży we wskazaniu choroba Parkinsona w całkowitej sprzedaży leków

12.3.2. Dane sprzedażowe z innych państw

Prognoza sprzedaży leków stosowanych w chorobie Parkinsona na polskim rynku poprzedzona została analizą sytuacji na rynkach europejskich: Austrii, Belgii, Czech, Francji, Niemiec, Grecji, Węgier, Irlandii, Włoch, Holandii, Norwegii, Rumunii, Słowacji, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii. [REDACTED]

[REDACTED]. Dla każdego opakowania wyznaczono ilościową sprzedaż substancji czynnej bazując na danych o przeciętnej liczbie tabletek/plastrów etc. przypadających na dzień terapii, a następnie wyznaczono miesięczną sprzedaż w DDD. [REDACTED]

Celem analizy danych z innych państw było określenie zachowania rynku po wprowadzeniu finansowania rotygotyliny ze środków publicznych. [REDACTED]

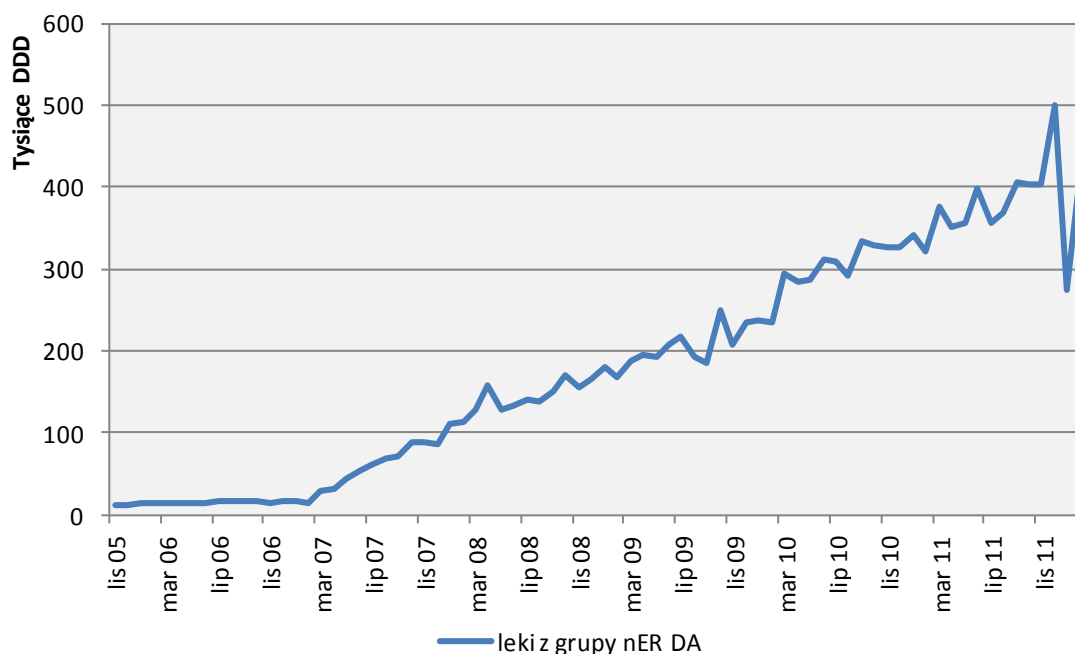
W związku z tym, że zazwyczaj najpierw podejmuje się decyzję o wyborze grupy leków, a dopiero w drugiej kolejności dobiera się konkretny preparat, ograniczono się do analizowania udziałów rotygotyliny w całej grupie leków nER DA. Ponadto substancje z grupy nER DA (ROP, PIR oraz PPX) charakteryzują się jednakową drogą podawania (doustnie), podczas gdy rotygotylna dostępna jest w systemie transdermalnym. Udział sprzedaży ROT w nER DA można zatem interpretować również jako udział przezskórnej formy podania w grupie nER DA.

Ze względu na to, że w państwach, z których analizowano dane, rozważane leki mogą być refundowane zarówno w PD, jak i w RLS (w Polsce refundacja ROP i PIR dotyczy tylko PD, a dla ROT wnioskuje się o refundację w zaawansowanej PD z powikłaniami ruchowymi/dyskinezami w wyniku stosowania lewodopy), dane z wybranych państw poddano dalszej analizie uwzględniającej wskazanie refundacji. Osobno rozpatrywano dane z państw, w których ROT refundowana jest we wskazaniu PD i RLS, państwa, w których ROT refundowana jest w całej populacji chorych z PD oraz państwa, w których refundacja ROT obejmuje pacjentów z PD z problemami z przełykaniem lub którzy nie mogą przyjmować tabletek. Wnioski płynące z tej analizy oraz założenia, które przyjęto na ich podstawie, opisano w kolejnych podrozdziałach.

Rynek nER DA

Polskie dane wskazują, że sprzedaż leków z grupy nieergolinowych agonistów dopaminy wzrasta systematycznie w ciągu ostatnich lat i obok preparatów lewodopy jest to jedyna grupa leków przeciwparkinsonowskich o tak wyraźnie zarysowanym wzrostowym trendzie sprzedaży. W związku trendami sprzedaży pozostałych grup leków (stabilizacja lub spadek), rosną też stale udziały nER DA w sprzedaży łącznej leków przeciwparkinsonowskich, osiągając ██████ w 2011 roku. Zmieniające się w czasie udziały tej grupy leków w nER DA w Polsce przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 19).

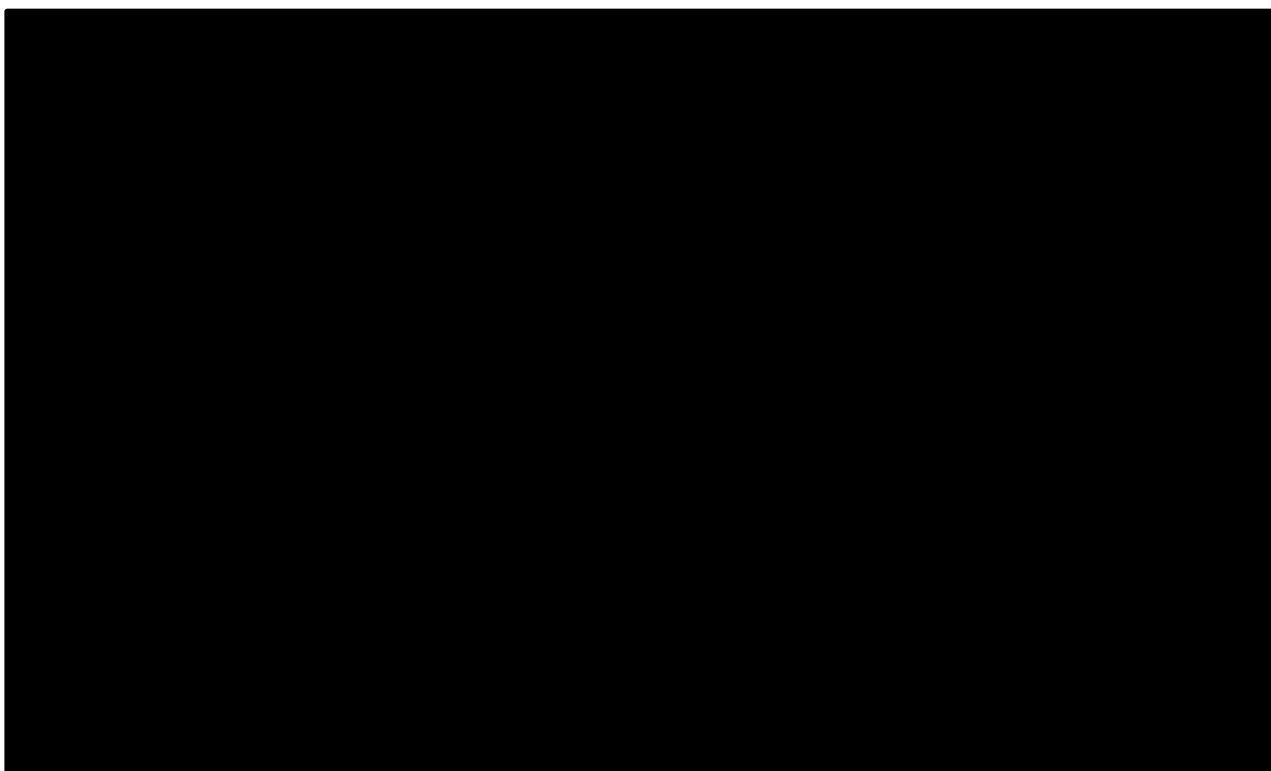
Wykres 19.
Udział leków z grupy nER DA w całkowitej sprzedaży leków przeciwparkinsonowskich w Polsce



Dane z ostatnich trzech miesięcy – grudnia 2012 roku oraz stycznia i lutego 2012 roku wyraźnie odbiegają od trendu obserwowanego w poprzednich latach. Sytuacja taka jest wynikiem wejście

w życie ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji cen leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [22]. W związku z powszechnym przekonaniem o wzroście dopłat pacjentów po wejściu w życie ustawy, w grudniu 2011 roku sprzedaż leków refundowanych wzrosła o 35% względem grudnia 2010 roku (wartościowo), a w styczniu spadła o 37% względem stycznia 2011 roku [27, 28]. W lutym 2012 roku sprzedaż leków refundowanych spadła o 21% względem sprzedaży w lutym 2011 roku (wartościowo) [29]. W kolejnych miesiącach 2012 roku – kiedy pacjentom skończą się zapasy leków zrobione w grudniu 2011 roku – powinno obserwować się stopniowy powrót do uprzednio obserwowanych trendów. Przy takim założeniu przeprowadzono prognozy w niniejszej analizie.

Do leków z grupy nER DA sprzedawanych w Polsce należą: ROP, PIR, PPX oraz ROT, przy czym jedynie dwa pierwsze są refundowane. W celu zbadania wpływu wprowadzenia refundacji ROT na sprzedaż tej grupy leków, analizie poddano dane sprzedażowe z innych państw. W pierwszym kroku przeanalizowano ogólny trend sprzedaży leków z nER DA. Aby porównać sprzedaż tej grupy leków między państwami wyznaczono miesięczną sprzedaż DDD przypadającą na 1 mln mieszkańców. Wyniki przedstawiono na kolejnym wykresie (Wykres 20).



Analizując ogólny charakter wzrostu sprzedaży leków z nER DA w państwach europejskich (po wprowadzeniu wcześniejszej z refundacji) rozważano dopasowania liniowe, logarytmiczne i wykładnicze. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki współczynników determinacji

dla każdego z rodzajów regresji dla poszczególnych dla tych państw oraz dodatkowo dla Polski przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 53).

Dla wszystkich analizowanych państw różnica pomiędzy współczynnikami determinacji dla dopasowania liniowego oraz wykładniczego była niewielka. W większości przypadków wysokość współczynnika determinacji świadczyła ponadto o dobrym dopasowaniu tych dwóch rodzajów regresji do danych empirycznych.

Tabela 53.
Współczynniki determinacji dla regresji stosowanych do sprzedaży nER DA w państwach europejskich

Państwo	Współczynnik determinacji		
	Regresja liniowa	Regresja logarytmiczna	Regresja wykładnicza
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

ROT na rynku nER DA

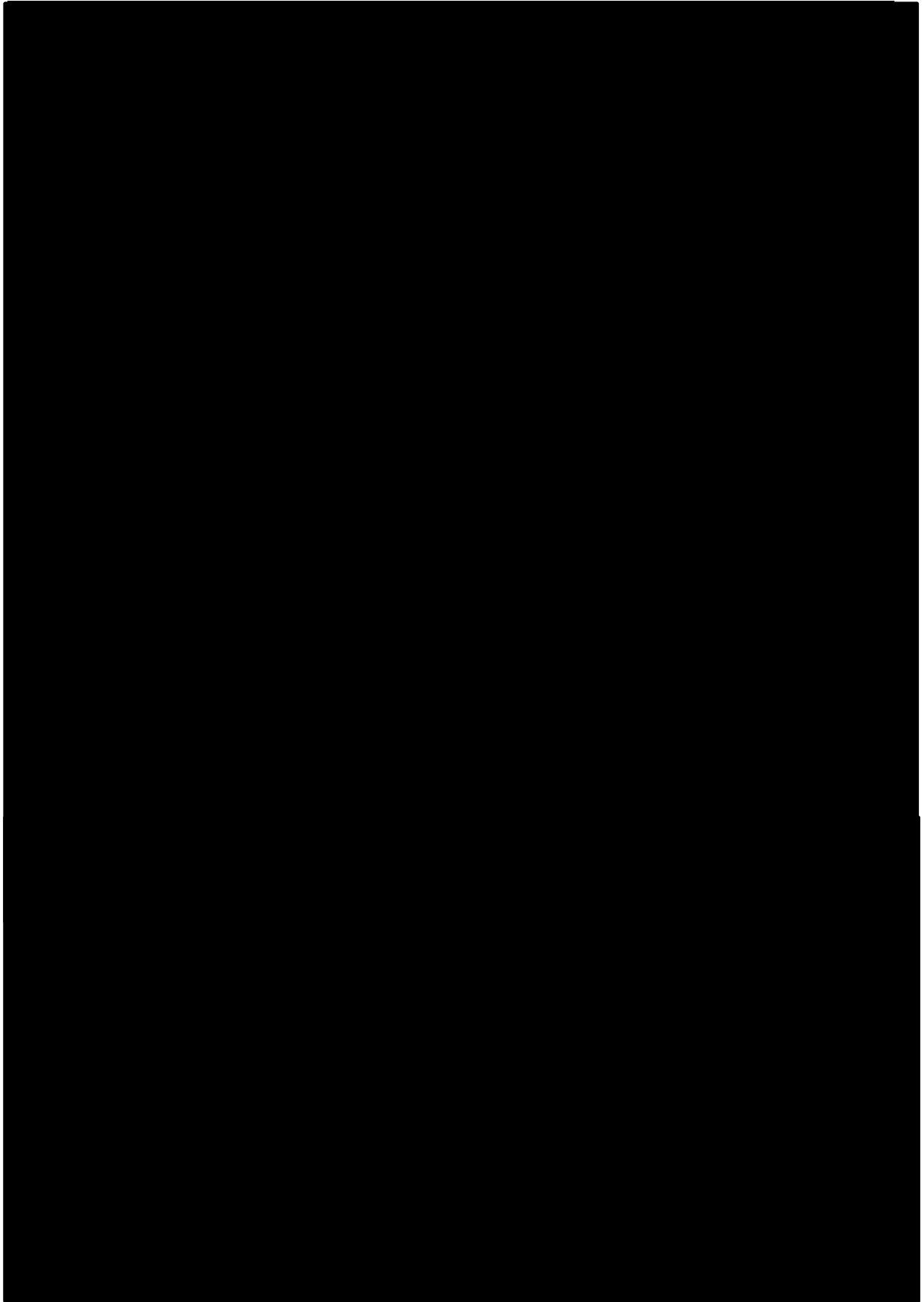
We wszystkich rozważanych państwach znaczący udział w grupie nER DA posiadają ROP, PPX i ROT, a w Niemczech także PIR. W Polsce PPX nie jest refundowany i z tego powodu jego udział w sprzedaży jest znikomy. Kolejnym czynnikiem różnicującym rynek nER DA w Polsce i analizowanych państwach jest kolejność wprowadzania refundacji leków. Prawie we wszystkich państwach wprowadzenie refundacji ROT następowało przed wprowadzeniem refundacji ROP ER (odwrotna sytuacja niż na rynku polskim, gdzie ropinirol posiada status leku refundowanego, a rotygotyna nie). Państwami, w których finansowanie ROT ze środków publicznych występuje po wprowadzeniu refundacji ROP ER są Włochy i Czechy. ■

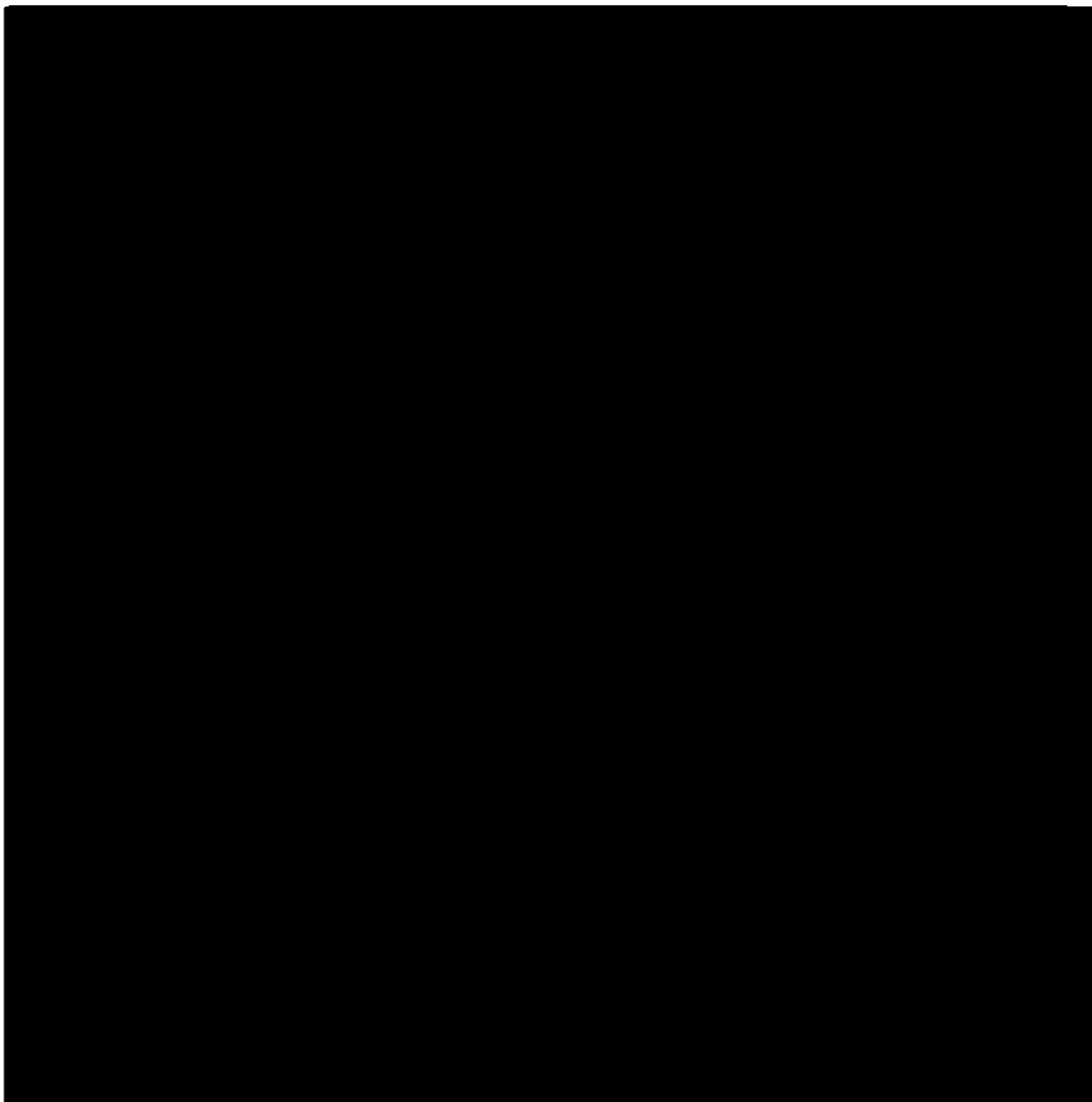
W kolejnej tabeli przedstawiono sprzedaż leków z grupy nER DA z rozważanych państw (lata 2006–2010) wraz z zakresem refundacji rotygotyny aktualnym na sierpień 2011 roku (Tabela 54).

[Redacted text block]

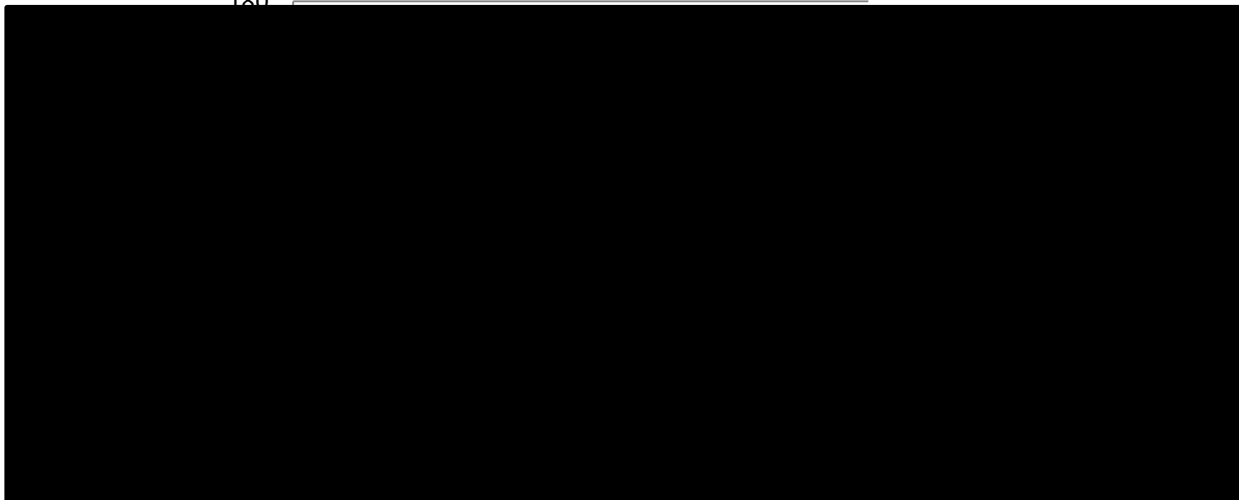
Tabela 54.
Analiza danych sprzedażowych z państw europejskich

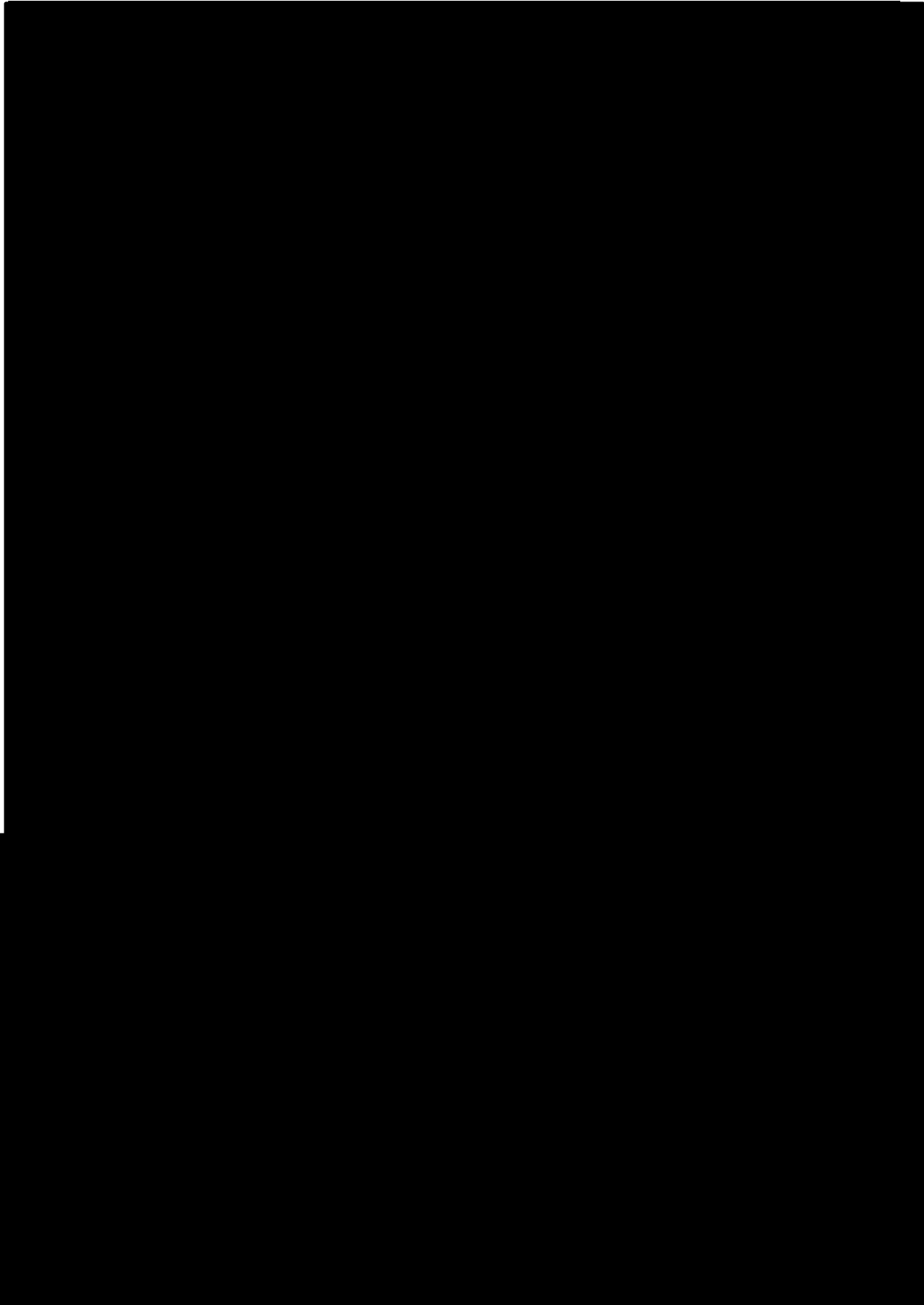
[Redacted table content]

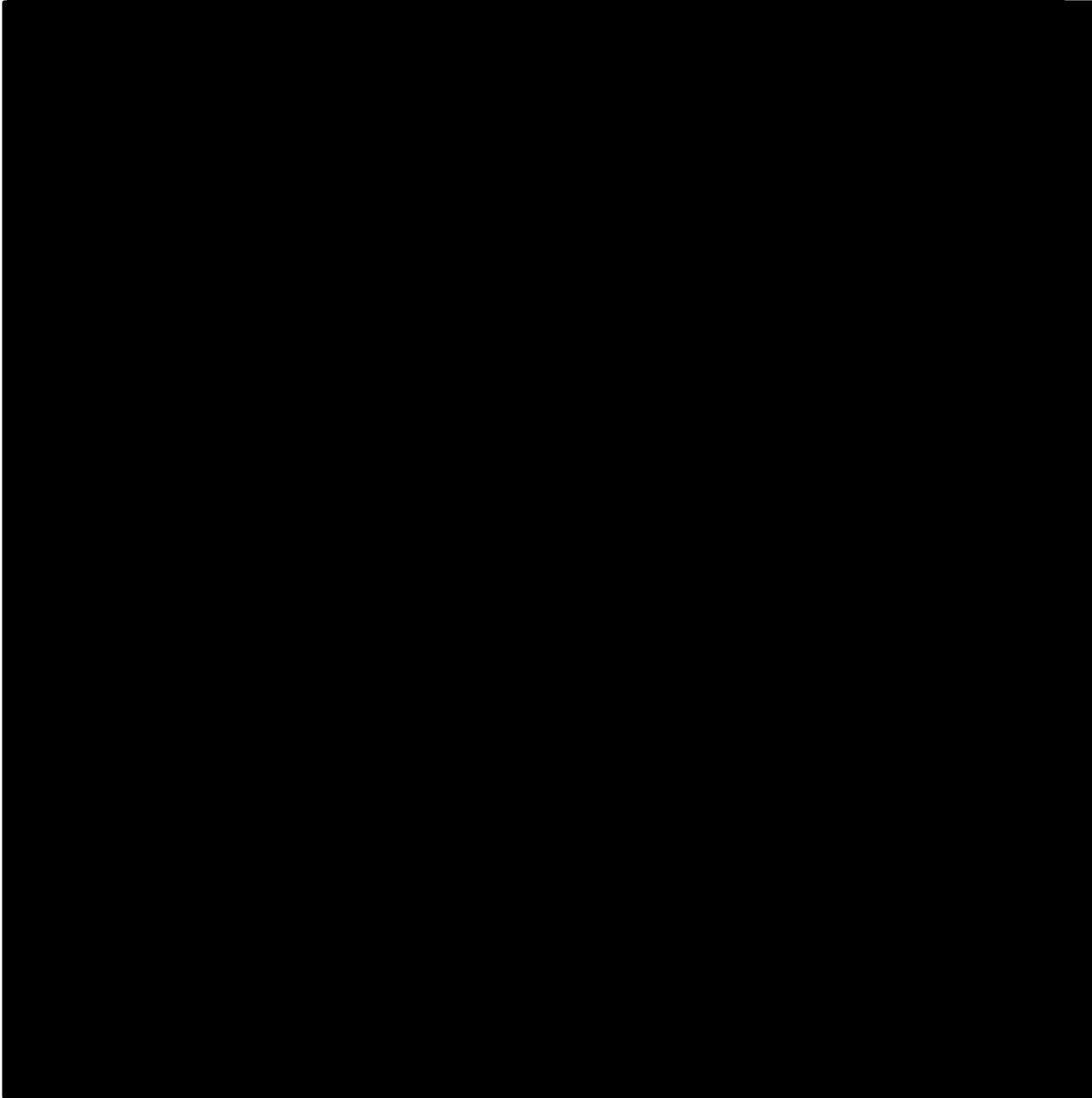




Strona 180

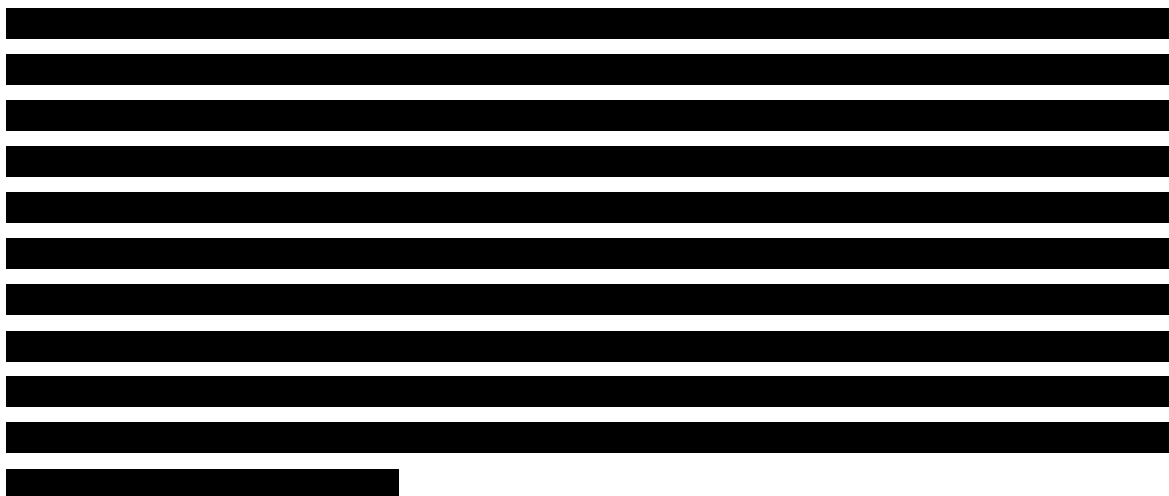
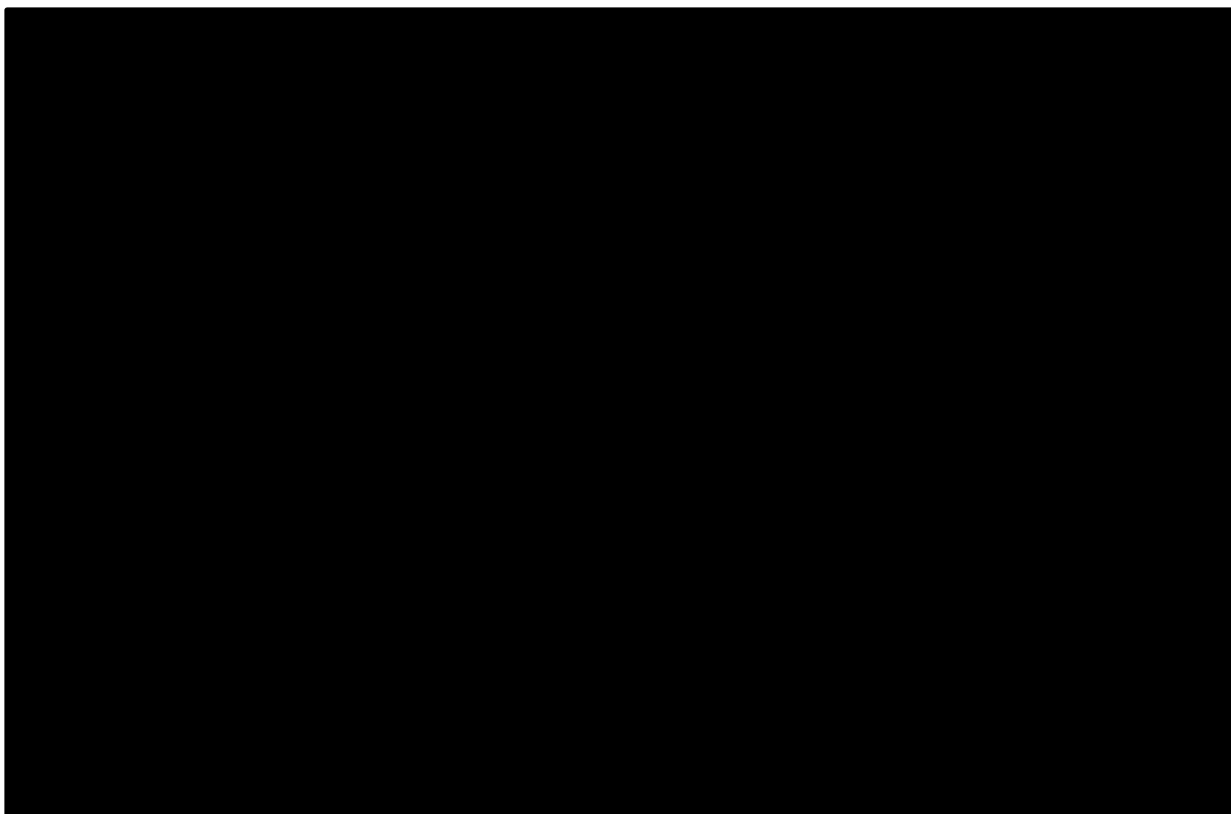




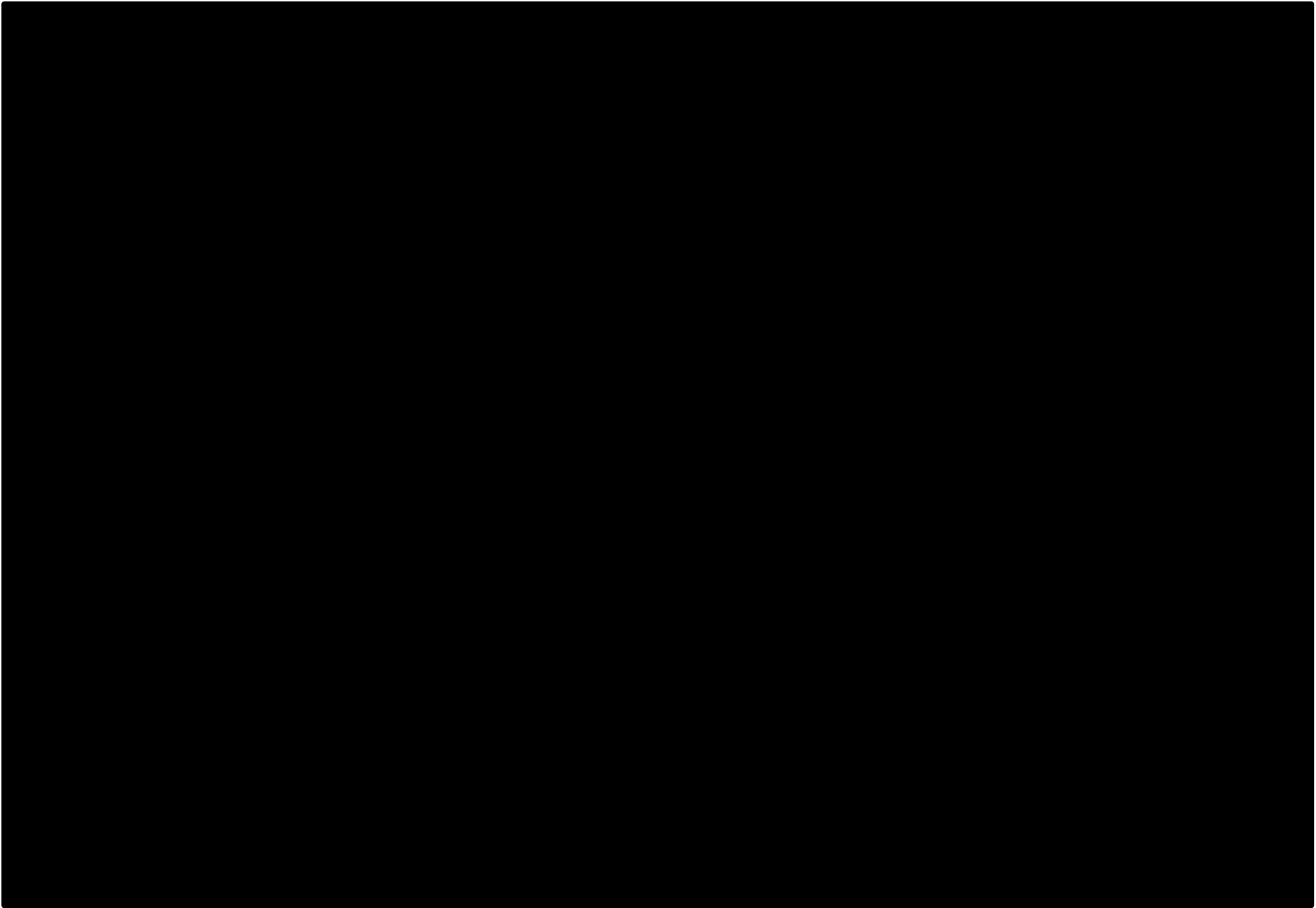


finansowany jest także pramipeksol). W Czechach – drugim państwie, w których refundacja ROT została wprowadzona po ROP ER – dynamika wzrostu sprzedaży rotygotyny jest bardzo powolna a okres refundacji na tyle krótki, że na podstawie tych danych nie można określić wpływu refundacji ROT na sprzedaż leków z grupy nER DA.

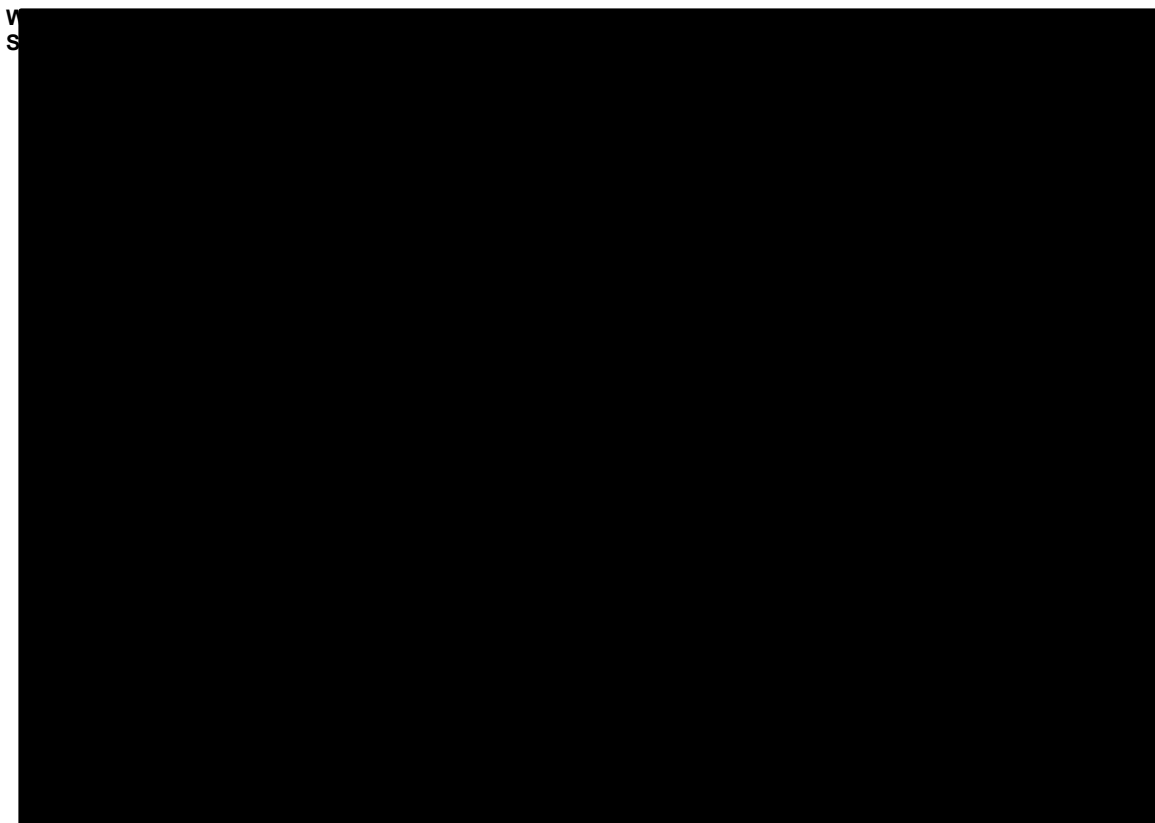
Sprzedaż leków z grupy nER DA: ROT, PRX oraz sprzedaż ROP IR i osobno ROP ER w tym państwie w okresie od stycznia 2006 do grudnia 2010 przedstawiono na kolejnym wykresie (Wykres 21).



Wprowadzenie na [redacted] ROP ER zwiększyło dynamikę wzrostu sprzedaży leków z grupy nER DA. W celu zbadania wpływu wprowadzenia refundacji ROT na dynamikę sprzedaży nER DA przeanalizowano osobno sprzedaż nER DA przed i po wprowadzeniu refundacji ROT, przy czym rozważono tylko dane z okresu od wprowadzenia refundacji ROP ER. Dla każdego z tych okresów wyznaczono dopasowanie liniowe, a następnie dokonano oceny zmiany trendu. Sprzedaż leków z nER DA przed i po wprowadzeniu ROT przedstawiono na kolejnym wykresie (Wykres 22).



Współczynnik kierunkowy dopasowanej prostej po wejściu ROT na rynek leków jest większy niż współczynnik kierunkowy prostej dopasowanej do danych z okresu od wprowadzenia ROP ER do wejścia ROT na rynek leków przeciwparkinsonowskich [REDAKTED]. Współczynnik ten (po refundacji ROT) jest jednak znacznie zawyżony przez pojedynczą, bardzo niską sprzedaż w sierpniu 2009 roku, nie mającą wpływu na dalszą sprzedaż leków nER DA. Przy wprowadzaniu ROP ER można zaobserwować podobne zaburzenia: duże skoki sprzedaży w pierwszych miesiącach po zmianie sytuacji na rynku leków, a następnie kształtowanie się trendu wzrostowego. W celu wyznaczenia długoterminowych prognoz niezbędna jest ocena zmiany trendu wykształconego po początkowych zaburzeniach. W tym celu ocenie poddano ten sam zbiór danych po odrzuceniu wartości z trzech pierwszych miesięcy po wprowadzeniu ROP ER oraz ROT. Sprzedaż leków z nER DA dla dwóch tak zmniejszonych zbiorów danych przedstawiono na kolejnym wykresie (Wykres 23).



Uzyskane współczynniki kierunkowe regresji liniowych dobranych do całych zakresów oraz do ograniczonych danych, osobno dla okresu przed oraz po wprowadzeniu refundacji [redacted], przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 55).

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tempo wzrostu sprzedaży nER DA po wprowadzeniu ROT jest większe od tempa wzrostu sprzedaży przed wprowadzeniem ROT dla ograniczonego zbioru danych, jednak różnica jest dużo mniejsza niż przy rozważaniach dla całych zakresów. Mimo niewielkiego zbioru danych wydaje się, że refundacja ROT przyczyniła się do zwiększenia tempa wzrostu leków z grupy nER DA we [redacted]. Korzystając z powyższych obserwacji, przy prognozowaniu wzrostu rynku nER DA po wprowadzeniu refundacji ROT w Polsce (scenariusz prognozowany) założono, że tempo wzrostu sprzedaży nER DA [redacted] [redacted]. Szczegóły dotyczące przeprowadzonej prognozy przedstawiono w kolejnym rozdziale (rozdział 12.4.1).

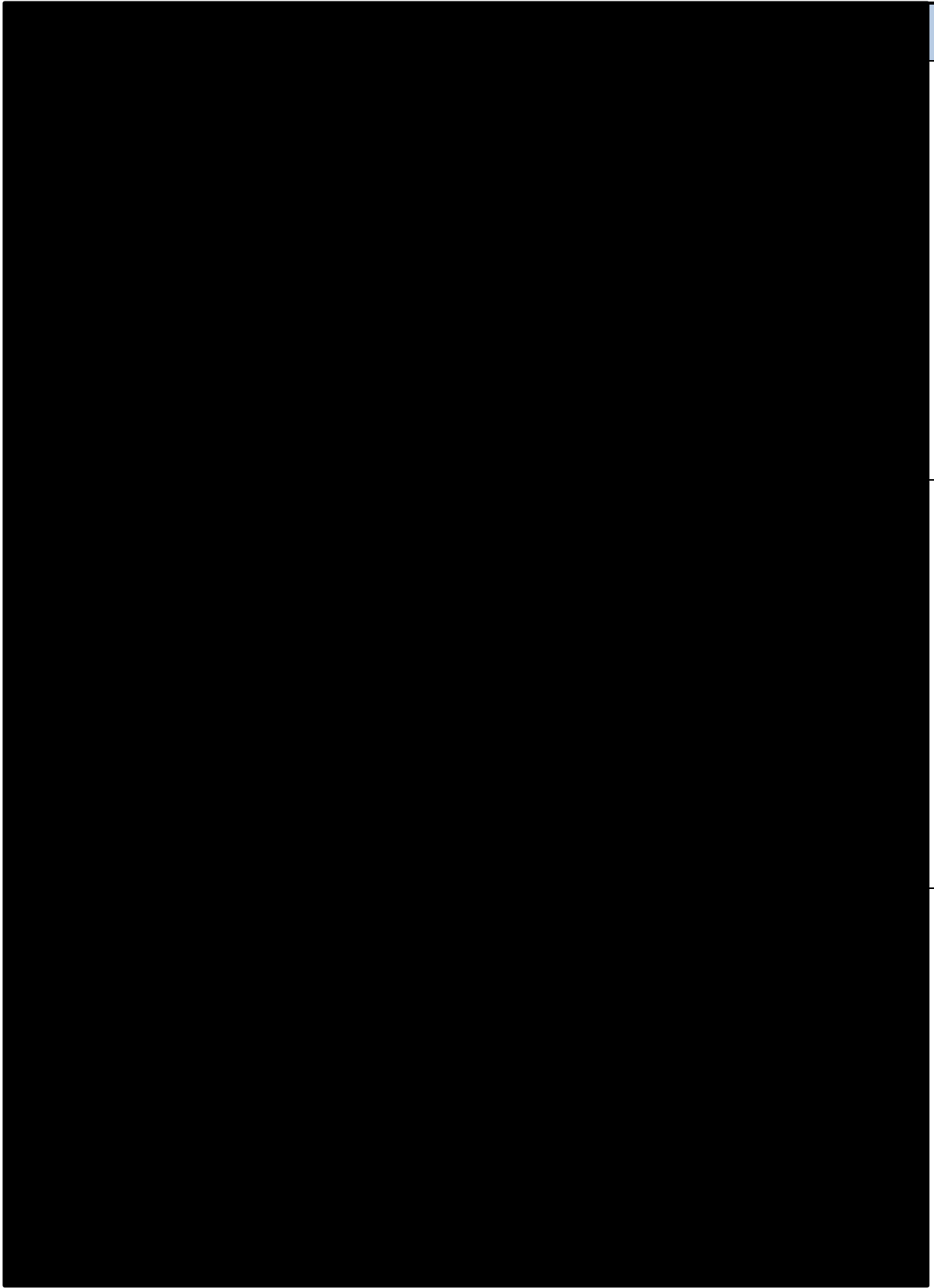
Udziały ROT w rynku nER DA zależne są od wielu lokalnych czynników, w szczególności od populacji jakiej dotyczy refundacja, poziomu refundacji, dostępności alternatywnych opcji terapeutycznych, a także relacji cen alternatywnych interwencji. W poniższej tabeli (Tabela 56) zestawiono informacje dotyczące zakresu i poziomu refundacji ROT w państwach europejskich (dane przekazane przez Zamawiającego).

Tabela 56.
Zasady refundacji ROT w wybranych państwach (sierpień 2011)

Państwo	Zasady refundacji	Stopień refundacji	Ograniczenia
Austria	PD i RLS	100%	Brak
Czechy	PD i RLS	100%	Pacjenci, którzy mają problemy z polykaniem, zaburzenia autonomicznego układu nerwowego i przewodu pokarmowego, u których stwierdzono brak efektu przy leczeniu tabletkami
Niemcy	PD i RLS	100%	Brak
Grecja	PD i RLS	90%–100%	Brak
Irlandia	PD i RLS	100%	Brak
Włochy	PD	100%	Brak
Norwegia	PD	100%	Brak
Słowacja	PD	35%–100%	Stopień refundacji zależy od opakowania
Hiszpania	PD i RLS	100%	Brak
Szwecja	PD	100%	Pacjenci, którzy nie mogą przyjmować tabletek
Szwajcaria	PD i RLS	100%	Ograniczenia tylko w RLS
Wielka Brytania	PD i RLS	100%	Pacjenci, którzy nie mogą przyjmować tabletek

W większości państw ROT jest refundowana w PD oraz zespole niespokojnych nóg (RLS). W krajach pozostałych państwach ROT jest refundowana tylko w PD lub u chorych z PD, u których występują problemy z przełykaniem (Włochy, Norwegia, Słowacja, Szwecja, Czechy, Wielka Brytania). W żadnym z powyższych państw refundacja ROT nie jest ograniczona do grupy pacjentów odpowiadającej populacji docelowej niniejszej analizy (zaawansowany PD, występowanie powikłań ruchowych/dyskinez jako powikłań po stosowaniu lewodopy). Analiza wpływu na budżet oparta na wynikach z państw, w których ROT jest refundowana w szerszej populacji niż w Polsce, może przeszacować rzeczywiste udziały leku. Z kolei bazowanie na danych z państw, w których refundację ograniczono do pacjentów z PD z problemami z przełykaniem, może prowadzić do niedoszacowania potencjału rynkowego ROT. Udziały ROT w rynku nER DA ze względu na zakres refundacji przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 57).

Tabela 57.
Udziały rotygotyny w rynku nER DA



Przy wyznaczaniu udziałów ROT w nER DA w scenariuszu prognozowanym w Polsce skorzystano z danych tylko dla państw, w których rotygotyna jest refundowana wyłącznie w [REDACTED]. Ograniczając się wyłącznie do aspektu populacyjnego, podejście takie można określić jako konserwatywne, niemniej jednak wykorzystanie danych z innych państw wiąże się z koniecznością uwzględnienia wielu innych aspektów, które mogą mieć wpływ na kształtowanie się udziałów rynkowych (ceny leków, dostępność alternatywnych interwencji).

12.4. Prognoza sprzedaży

12.4.1. Wyznaczenie sprzedaży leków z grupy nER DA

Do leków z grupy nER DA sprzedawanych w Polsce zalicza się ROT, ROP, PIR oraz PPX, spośród których finansowanie ze środków publicznych obejmuje jedynie ROP oraz PIR. Największą sprzedażą w tej grupie charakteryzuje się ROP, którego sprzedaż rośnie od marca 2007 (miesiąc, w którym ROP IR uzyskał refundację [30]), kształtując liniowy trend wzrostowy całej grupy nER DA ($R^2 = 0,97$), pomimo zmieniających się udziałów preparatów tego leku (ROP ER, którego refundację wprowadzono w grudniu 2009 [31], zastępuje ROP IR). Dużo mniejszy udział w sprzedaży liczonej w DDD ma PIR, który dodatkowo zaczął maleć po wprowadzeniu refundacji ROP ER. Ze względu na brak finansowania ze środków publicznych oraz wysokie ceny PPX oraz ROT, ich udział w rynku nER DA jest marginalny (<1% rynku liczonego w DDD).

[REDACTED]

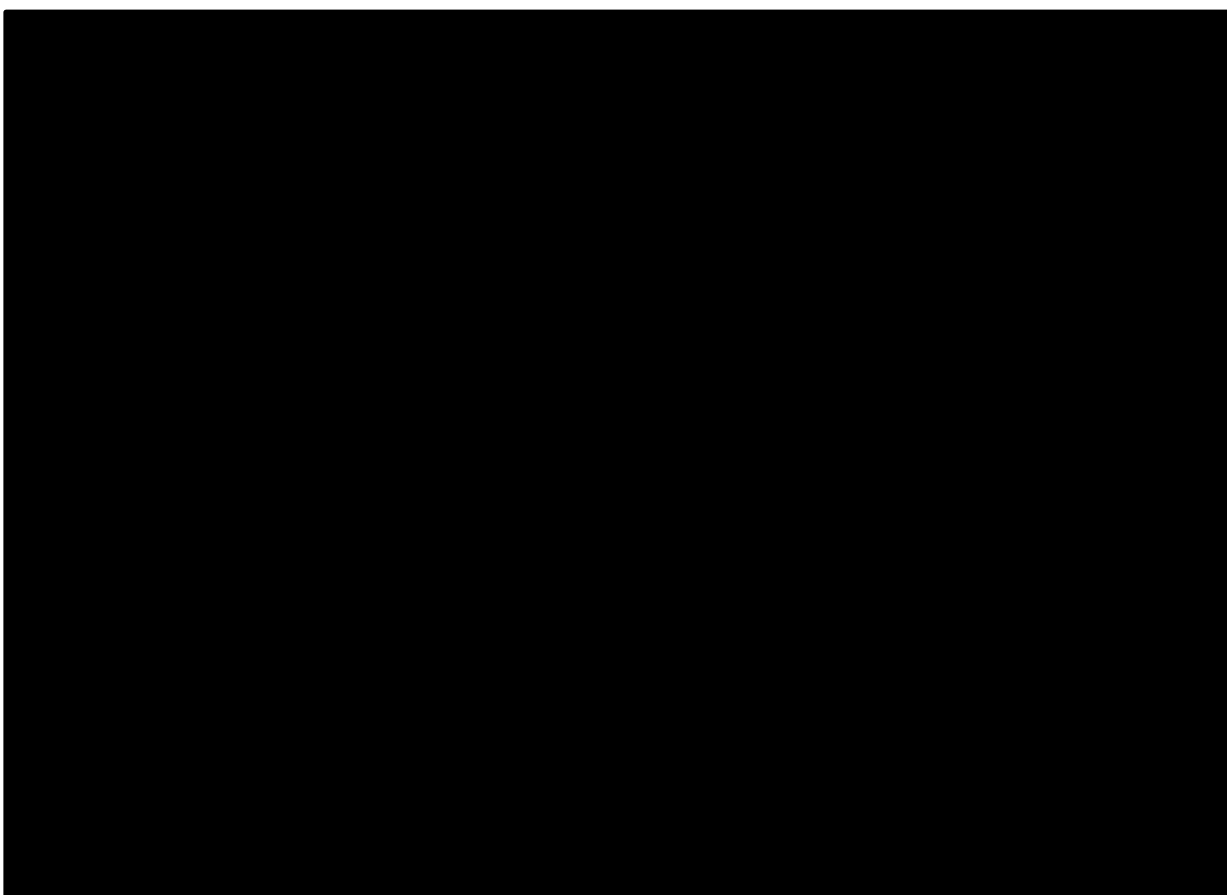
[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę zmian tempa wzrostu sprzedaży leków z grupy nER DA, wywołanego wprowadzeniem refundacji ROT, przeprowadzono głównie w [REDACTED], przy czym uwzględniono także zachowania innych rynków. [REDACTED] jedynym z państw europejskich na podstawie których można było określić tempo zmian sprzedaży leków z grupy nER DA i w którym refundacja ROT została wprowadzona po refundacji ROP ER – co jest sytuacją analogiczną do tej, która będzie miała miejsce w Polsce (dla scenariusza prognozowanego). Na podstawie analizy trendów wzrostu sprzedaży nER DA przed oraz po wprowadzeniu refundacji ROT, stwierdzono, że ROT przyczyniła się do wzrostu dynamiki sprzedaży leków z grupy [REDACTED]. Taką też wartość przyjęto w scenariuszu prognozowanym dla polskiego rynku. Przyjęcie wzrostu sprzedaży nER DA w Polsce po wprowadzeniu finansowania ROT ze środków publicznych wydaje się tym bardziej zasadne, że w chwili obecnej refundowane są tylko dwa leki z grupy nER DA – ropinirol oraz piribedyl, przy czym ten drugi nie posiada udowodnionej skuteczności w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona.

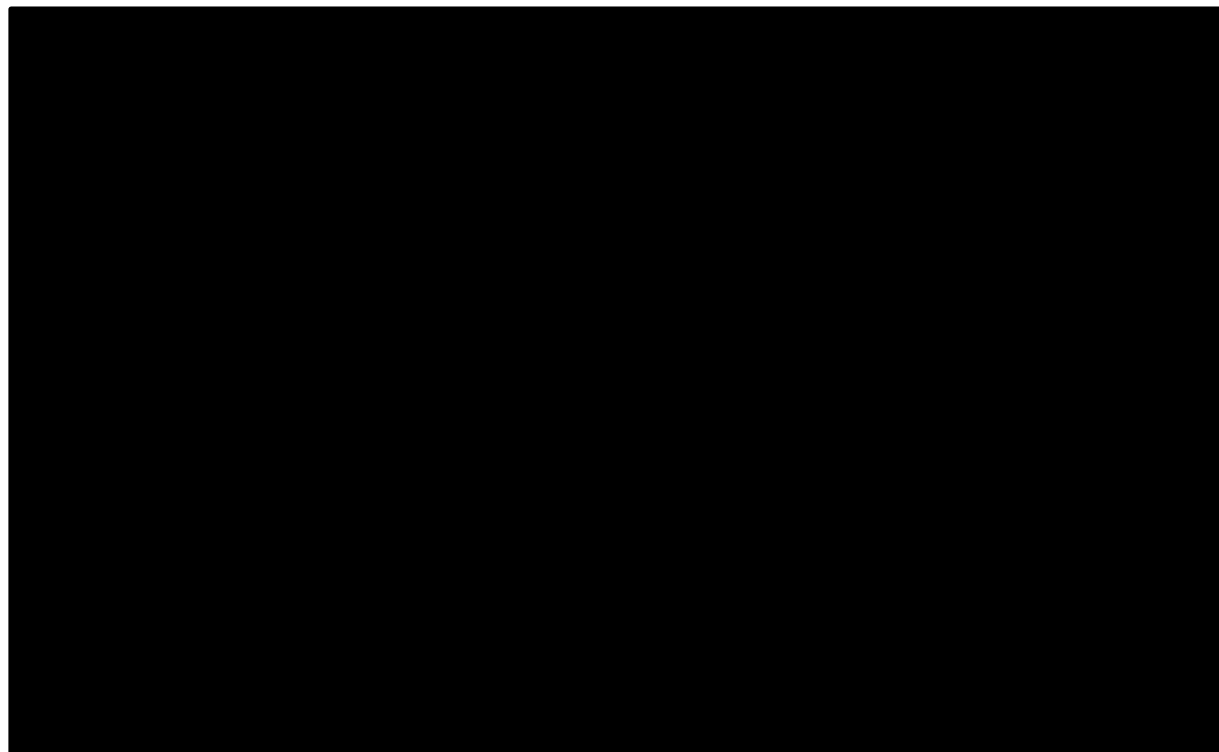
We wszystkich rozważanych państwach europejskich bardzo dużym udziałem w rynku nER DA charakteryzował się nierefundowany w Polsce PPX. Wysoka sprzedaż dwóch leków (ROP i PPX)

w państwach europejskich może sprawiać, że rynek nER DA jest bardziej wysycony niż w Polsce, gdzie sprzedaż nER DA [REDACTED]. Refundacja nowego leku z grupy nER DA w Polsce może mieć zatem odmienny wpływ na rynek w porównaniu z rozważanymi państwami i spowodować bardziej dynamiczny wzrost sprzedaży leków z tej grupy. Dodatkowo analiza kształtującego się w czasie stosunku sprzedaży lewodopody do nER DA wykazała, że stosunek ten w Polsce stale maleje, co wyróżnia Polskę na tle innych państw, w których stosunek ten wydaje się być ustabilizowany (ok. 2-3 DDD lewodopody na DDD nER DA, Wykres 24). Sytuacja taka wynika z ograniczonego dostępu do nER DA w Polsce (brak refundacji PPX i ROT w porównaniu z innymi państwami). Wprowadzenie finansowania ROP ze środków publicznych spowodowało, że liczba DDD LD przypadająca na DDD nER DA zaczęła zbliżać się do średnich obserwowanych w państwach europejskich, jednak cały czas stosunek ten jest jednym z największych spośród analizowanych państw, co pozwala podejrzewać, że potencjał wzrostu rynku nER DA w Polsce jeszcze nie został wyczerpany.



Powyższe obserwacje świadczą o możliwości zwiększenia tempa wzrostu polskiego rynku nER DA po wprowadzeniu refundacji ROT. Porównanie sprzedaży nER DA w scenariuszu aktualnym – liniowy wzrost sprzedaży oraz w scenariuszu prognozowanym – wzrost tempa sprzedaży [REDACTED] [REDACTED] przedstawiono na kolejnym wykresie (Wykres 25).

W arkuszu kalkulacyjnym będącym częścią niniejszej analizy wpływu na budżet możliwe jest wprowadzenie dowolnej wartości wzrostu dynamiki sprzedaży nER DA po wprowadzeniu refundacji ROT.



12.4.2. Sprzedaż rotygotyny

Rotygotyna w chwili obecnej nie jest refundowana ze środków publicznych w Polsce. W związku z wysoką ceną terapii obecny udział ROT w sprzedaży DDD leków z grupy nER DA nie przekracza 1%. [REDACTED]

Sprzedaż rotygotyny w scenariuszu prognozowanym oszacowano na podstawie analizy danych sprzedażowych z państw europejskich, którą przeprowadzono w kontekście zakresu refundacji ROT w tych państwach. W rozpatrywanych państwach można wyróżnić trzy zakresy refundacji: wczesny + zaawansowany PD oraz w RLS (Austria, Niemcy, Grecja, Irlandia, Hiszpania, Szwajcaria), wczesny + zaawansowany PD (Włochy, Norwegia, Słowacja) oraz pacjenci z PD, u których występują problemy z przełykaniem / pacjenci nie mogący stosować tabletek (Szwecja, Czechy, Wielka Brytania). Analizowano udział ROT w rynku DDD leków z grupy nER DA w zależności od powyżej [REDACTED]

Bazowanie na danych z państw, w których refundację ograniczono do pacjentów z PD z problemami z przetykaniem może prowadzić do niedoszacowania potencjału rynkowego ROT, znaczne przeszacowanie rzeczywistych udziałów ROT mogłoby z kolei nastąpić przy uwzględnianiu państw, w których lek jest refundowany w dużo szerszej populacji niż w Polsce (PD oraz RLS).

W związku z powyższym, w celu wyznaczenia udziałów ROT w nER DA w scenariuszu prognozowanym w Polsce, skorzystano z danych tylko dla państw, w których ROT jest refundowana wyłącznie w [REDACTED]). Założono, że udział rotygotyny będzie odpowiadał górnej granicy udziałów z analizowanych państw, tj. [REDACTED]. Biorąc pod uwagę wyłącznie aspekt populacyjny podejście takie można uznać za konserwatywne. Wpływ udziału ROT w nER DA na wyniki analizy przebadano w jednym z wariantów analizy wrażliwości, w którym przyjęto udziały ROT [REDACTED].

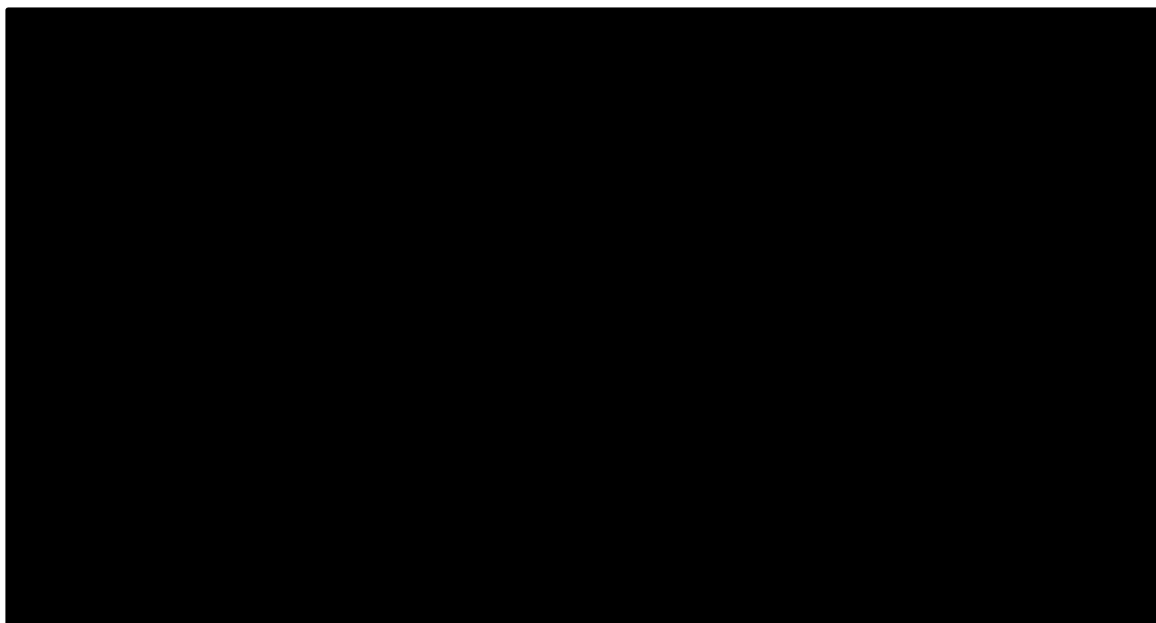
Dla [REDACTED] stabilizacja udziałów ROT w nER DA zachodzi po ok. 2 latach od rozpoczęcia wzrostu sprzedaży ROT. Na [REDACTED] dostępna jest krócej niż w pozostałych dwóch państwach i wydaje się, że stabilna pozycja na rynku jeszcze nie została ukształtowana (analizowano dane, w których ROT finansowana była przez ok. 1,5 roku). W analizie podstawowej scenariusza prognozowanego przyjęto, że w Polsce stabilizacja udziałów ROT w sprzedaży nER DA nastąpi po 2 latach – na podstawie obserwacji z innych państw.

Sprzedaż ROT w większości analizowanych państw ma tendencję do szybkiego wzrostu w okresie po wprowadzeniu refundacji, a następnie stopniowej stabilizacji. Estymując kształtowanie się sprzedaży ROT w Polsce w scenariuszu prognozowanym wybrano funkcję logarytmiczną, która posiada właściwości pozwalające modelować opisaną powyżej zmianę udziałów. Funkcję dobrano w taki sposób, by po 24 miesiącach ROT osiągnęła [REDACTED], a następnie założono utrzymanie takiego udziału w kolejnym roku (Wykres 26). Prognozowaną sprzedaż ROT w scenariuszu zakładającym wprowadzenie refundacji oraz w scenariuszu aktualnym przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 58).

Tabela 58.
Prognozowana sprzedaż ROT na lata 2013–2015

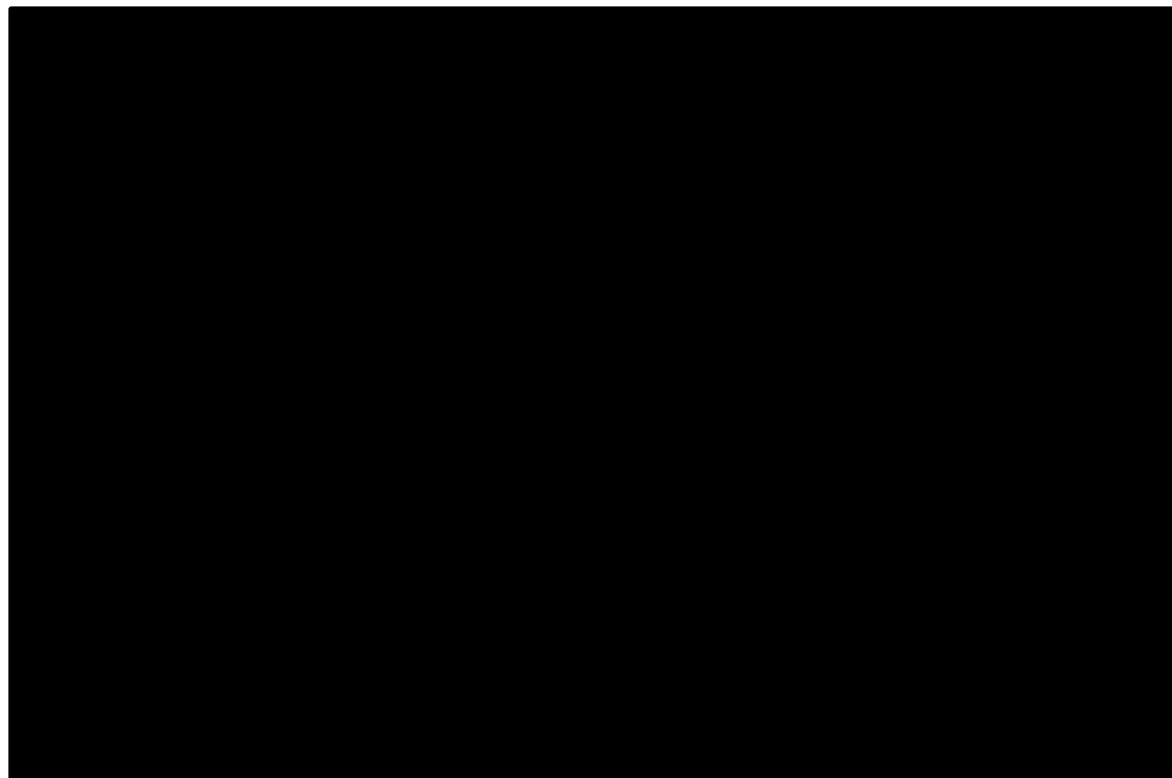
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



12.4.3. Sprzedaż ropinirolu

Wśród sprzedawanych i refundowanych w Polsce preparatów ropinirolu można wyróżnić dostępne są: oryginalne i generyczne preparaty ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu, oryginalne i generyczne preparaty o natychmiastowym uwalnianiu. Wspomniane grupy zostały wyodrębnione ze względu na różnice w cenach leków oraz odmienne trendy sprzedażowe, które są istotne z punktu widzenia wprowadzenia refundacji rotygotyny [REDACTED]. Sprzedaż poszczególnych grup preparatów ROP przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 27).



Refundacja ropinirolu została wprowadzona w marcu 2007 i dotyczyła początkowo wyłącznie oryginalnych preparatów ropinirolu o natychmiastowym uwalnianiu. W grudniu 2009 finansowaniem ze środków publicznych objęto ropinirol o przedłużonym uwalnianiu, a w styczniu 2010 na rynku pojawiły się pierwsze preparaty generyczne ropinirolu o natychmiastowym uwalnianiu. Sprzedaż preparatów generycznych ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu rozpoczęła się we wrześniu 2011 roku.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] IR.

Prognozowana sprzedaży ROP IR

Prognozę sprzedaży oryginalnych preparatów ROP IR wyznaczono metodą ekstrapolacji trendu średniej kroczącej, począwszy od miesiąca wprowadzenia refundacji ROP ER. Najlepszym dopasowaniem do danych cechowała się funkcja wykładnicza ($R^2 > 0,99$), która z tego względu została wykorzystana do prognozy sprzedaży na lata 2012–2015.

[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[redacted] na tę grupę preparatów ROP (por. rozdział 12.3.2). [redacted].

Sprzedaż preparatów oryginalnych ROP IR przedstawiono w formie graficznej (Wykres 28) oraz tabelarycznej (Tabela 59).

Do generycznych preparatów ROP IR dostępnych na polskim rynku należą: Aropilo, Parnirol, Cauronex i Aropix (wg stanu na kwiecień 2012). [redacted]

Przyszłą sprzedaż tej grupy preparatów oszacowano metodą ekstrapolacji trendu średniej sprzedaży DDD. Zastosowano regresję liniową charakteryzującą się bardzo dobrym dopasowaniem do danych historycznych ($R^2 = 0,99$).

[redacted]

Sprzedaż gROP IR przedstawiono w formie graficznej (Wykres 28) oraz tabelarycznej (Tabela 59).

ROP ER

[redacted]

Całkowitą sprzedaż ROP ER podzielono między preparaty oryginalne oraz preparat generyczne. Pierwszy generyk – Rolpryna SR – wszedł na polski rynek we wrześniu 2011 roku. Prognozę udziału preparatów generycznych w sprzedaży ROP ER wyznaczono na podstawie dynamiki sprzedaży preparatów generycznych ROP IR. Założono, że wypieranie preparatów oryginalnych ROP ER będzie odbywało się w takim samym tempie jak wypieranie preparatów oryginalnych ROP IR.

[redacted]

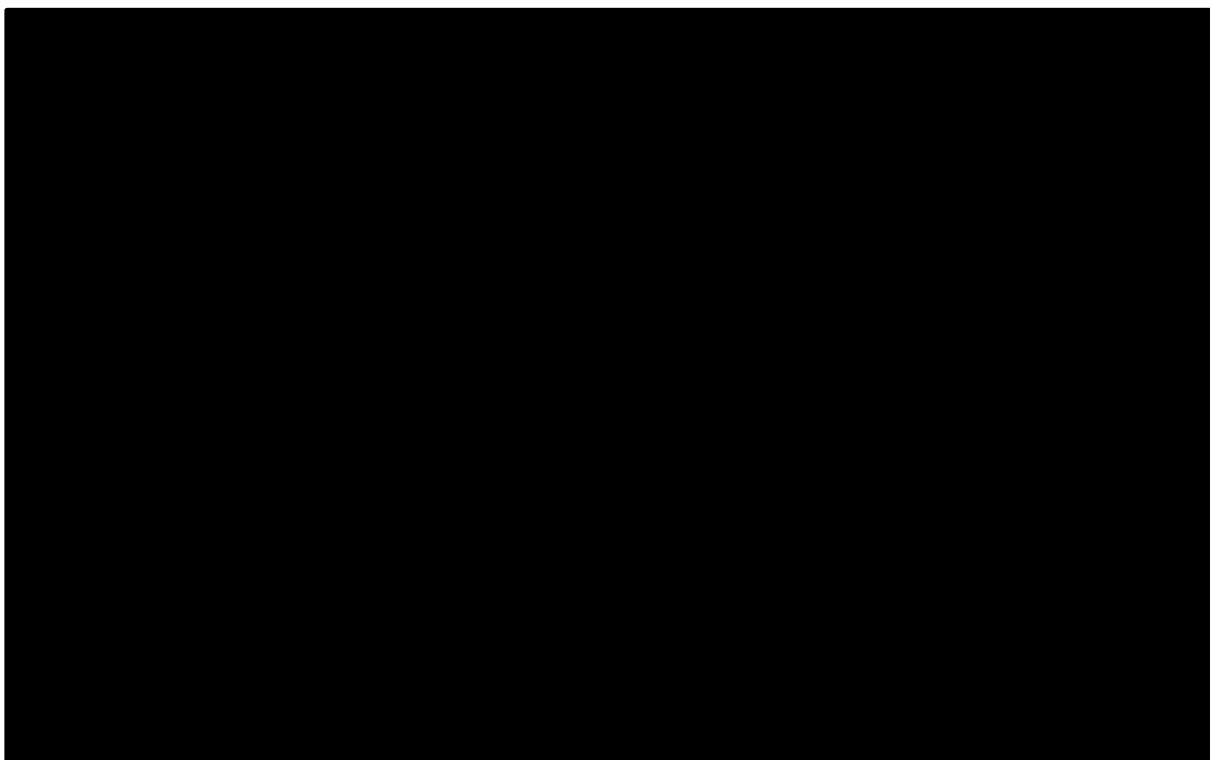
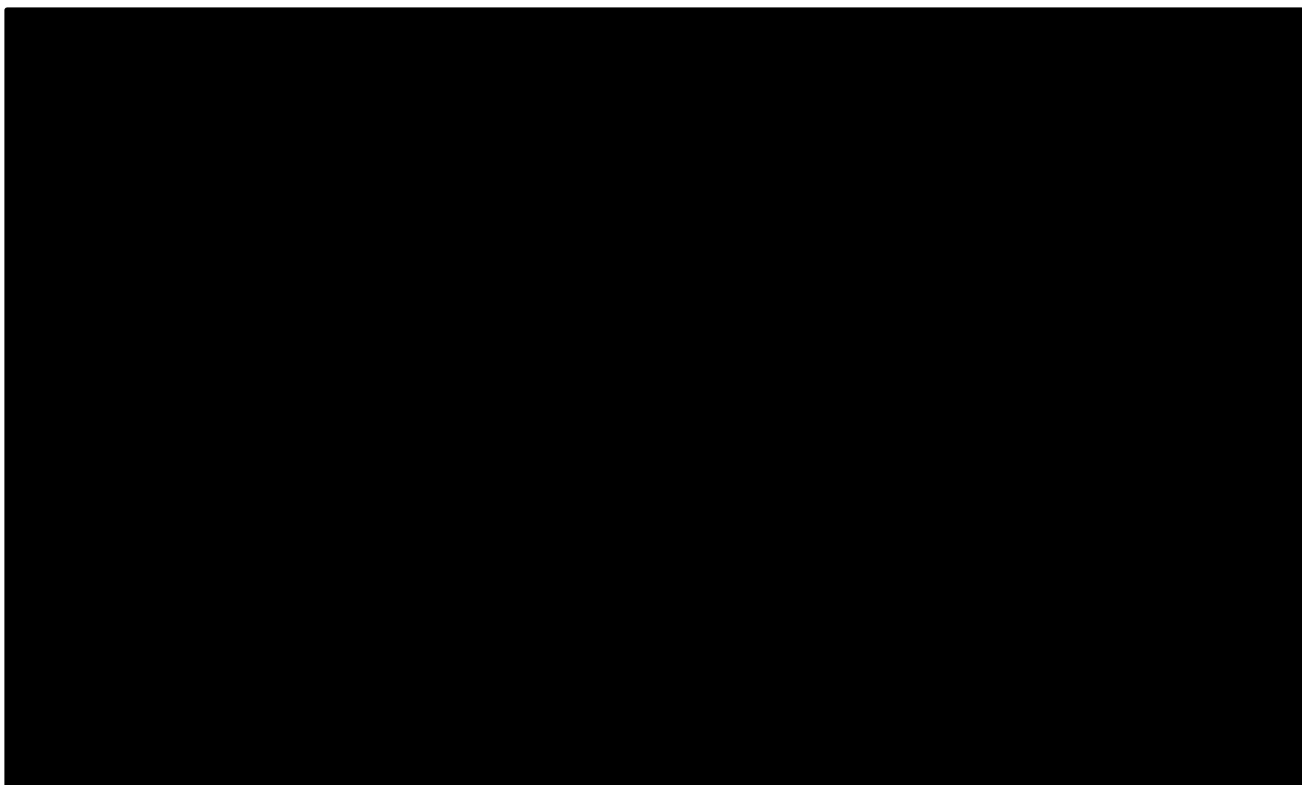
[redacted] Sytuacja taka zachodzi we [redacted] rynek leków nER DA jest najbardziej zbliżony do rynku polskiego pod względem kolejności refundowania ROT i ROP (por. rozdział

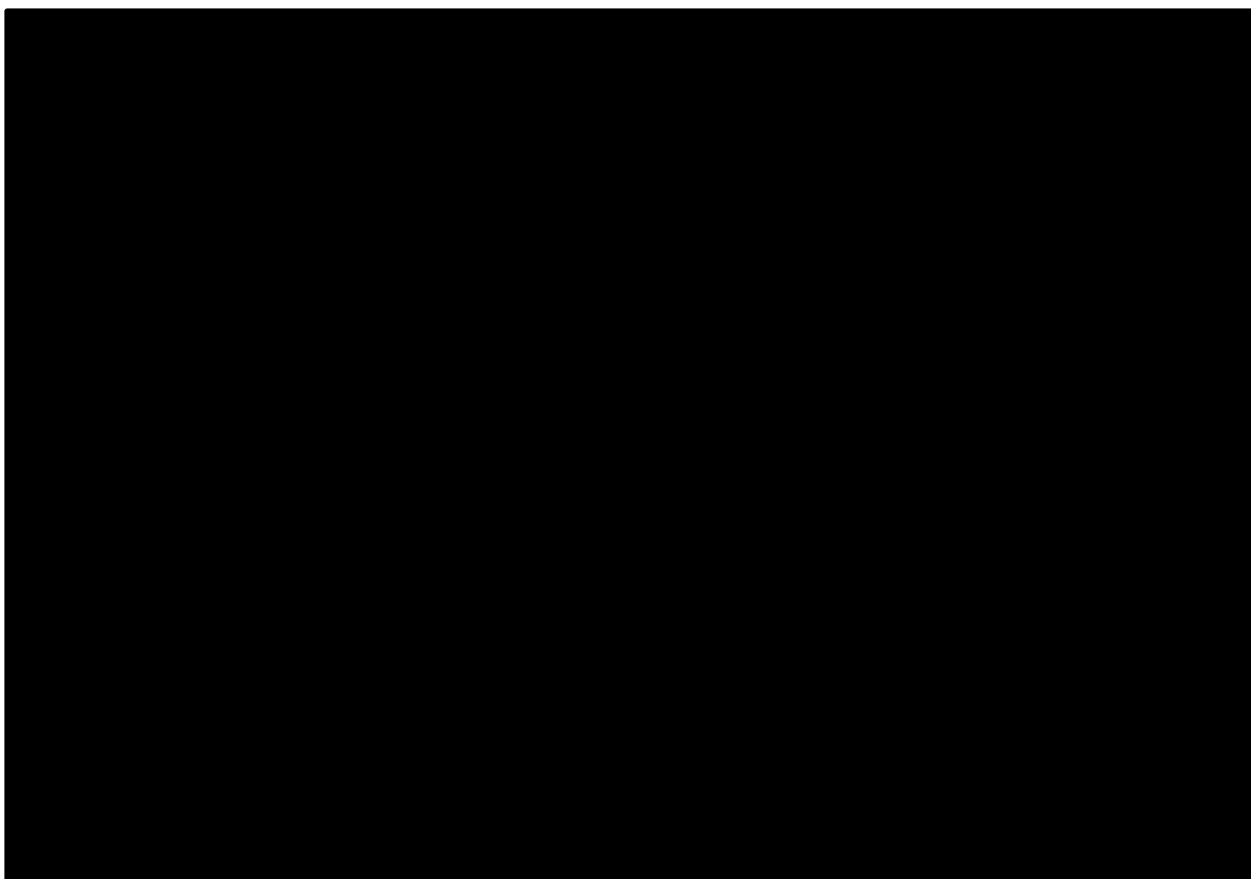
12.3.2): [REDACTED]
[REDACTED]

Sprzedaż ROP ER w scenariuszu prognozowanym wyznaczono analogicznie jak w scenariuszu aktualnym. Sprzedaż ROP ER, z wyróżnieniem preparatów oryginalnych i generycznych, przedstawiono w formie graficznej (Wykres 28) oraz tabelarycznej (Tabela 59).

Tabela 59.
Prognozowana sprzedaż ROP na lata 2013–2015

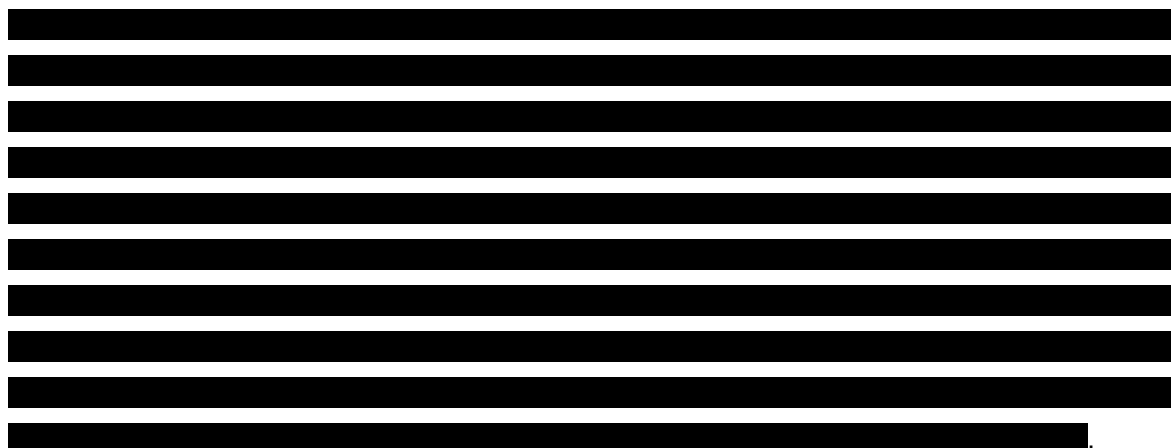
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





12.4.4. Sprzedaż piribedylu

PIR jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa we wczesnym stadium PD, natomiast brak jest dowodów na jego skuteczność w późnym stadium choroby. Można zatem przypuszczać, że lek ten będzie stosowany raczej u pacjentów z wczesną fazą choroby, choć ze względu na brak odpowiednich danych nie można wykluczyć, że niektórzy pacjenci z zaawansowaną PD także przyjmują ten lek. Istotnym czynnikiem przyczyniającym się do przepisywania PIR pacjentom z zaawansowanym PD może być niska cena leku oraz ograniczony wybór leków z grupy nER DA.



Jedynym państwem europejskim, którego sytuację rynkową analizowano w ramach BIA oraz w którym sprzedawany jest PIR, są Niemcy, niemniej jednak ze względu na wcześniejsze wejście na rynek ROT w porównaniu z PIR nie jest możliwe przeanalizowanie zastępowania PIR przez ROT w tym państwie.

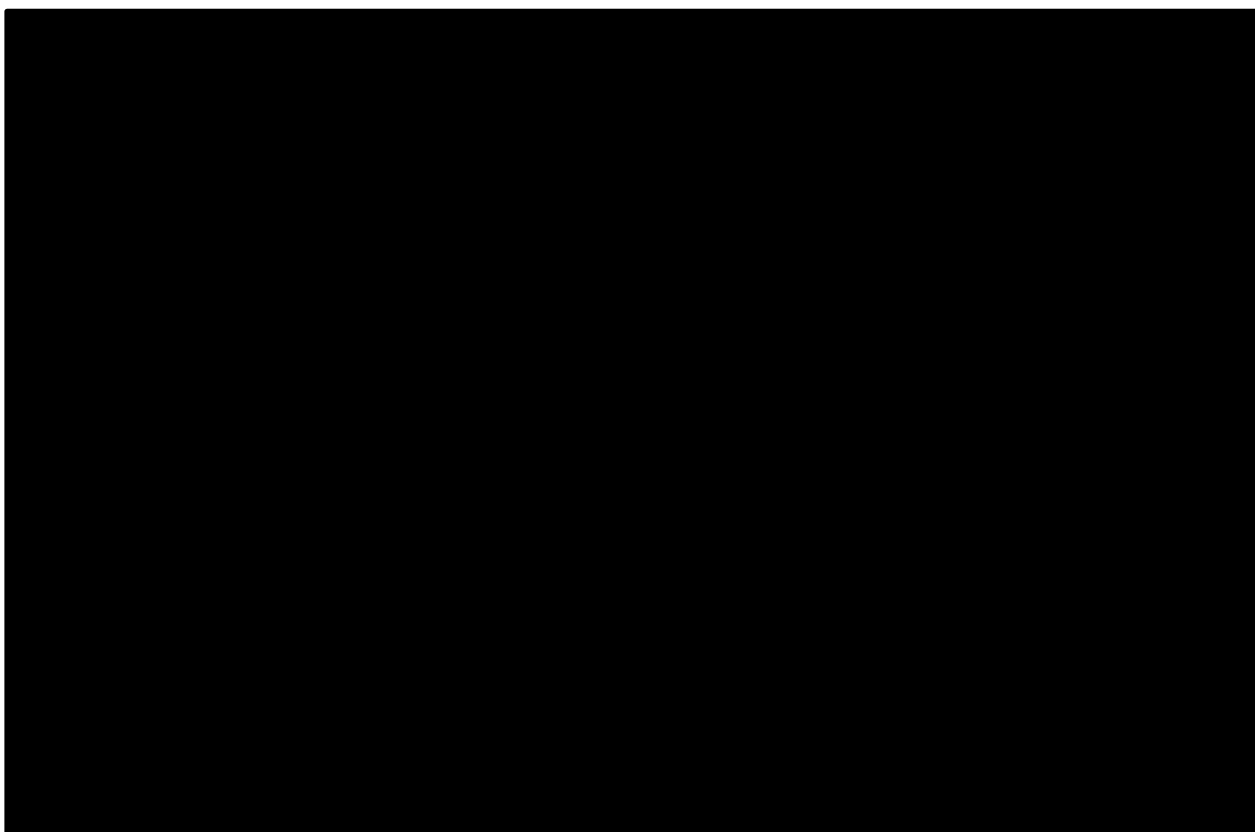
Prognozę sprzedaży PIR na lata 2012–2015 wykonano na podstawie danych od stycznia 2010, tj. [REDACTED]

Wykorzystano metodę ekstrapolacji trendu 12-okresowej średniej kroczącej; zastosowano trend logarytmiczny, który cechował się najlepszym dopasowaniem spośród rozważanych (liniowego, wykładniczego i logarytmicznego): współczynnik determinacji wyniósł 0,93.

Historyczną oraz prognozowaną sprzedaż PIR przedstawiono w formie graficznej (Wykres 31). Ponadto w kolejnej tabeli przedstawiono prognozowaną sprzedaż PIR na lata 2013–2015 (Tabela 60).

Tabela 60.
Prognozowana sprzedaż PIR na lata 2013–2015

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



12.4.5. Sprzedaż pramipeksolu

Pramipeksol nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, w związku z czym jego udział w rynku nER DA jest znikomy. W 2011 roku sprzedaż PPX stanowiła zaledwie 0,01% sprzedaży DDD wszystkich leków z grupy nER DA. Prognozując sprzedaż leku, którego udział w rynku DDD jest tak mały (<1%), zakładano stałą sprzedaż ustaloną jako średnią z ostatniego roku (w DDD).

12.4.6. Sprzedaż pozostałych leków przeciwparkinsonowych

Dla leków, które nie należą do grupy nER DA zastosowano następujący schemat prognozowania sprzedaży na lata 2013–2015:

1. Dla każdego z leków wyznaczono udziały w całkowitej sprzedaży wszystkich leków przeciwparkinsonowych w 2011 roku (DDD).
2. Jeżeli dla danego leku udział wyznaczony udział był mniejszy [REDACTED] to dla każdego kolejnego miesiąca prognozy założono stałą sprzedaż równą średniej sprzedaży miesięcznej z 2011 roku. Założenie takie wynika z ograniczonego udziału leku w rynku i tym samym ograniczonego wpływu na wyniki prognozy.
3. Dla pozostałych leków, których udział wynosił więcej [REDACTED] przeprowadzono prognozę metodą ekstrapolacji trendu średniej miesięcznej sprzedaży DDD z ostatniego roku (12-okresowej średniej kroczącej).
4. Estymację trendu przeprowadzono od momentu czasowego, który uznano za początek formowania się trendu (rosnącego lub malejącego) utrzymującego się do końca zakresu danych (odrzucono początkowe obserwacje, jeżeli wyraźnie odstawały od kolejnych). Jeżeli wybranie takiego punktu nie było możliwe ze względu na brak uformowania się wyraźnego trendu, to sprzedaż leku uznano za ustabilizowaną.
5. Sprzedaż leków, dla których średnia krocząca wykazywała trend rosnący lub malejący, prognozowano z wykorzystaniem metody regresji liniowej, logarytmicznej lub wykładniczej. Wyboru rodzaju regresji dokonano na podstawie współczynnika determinacji (R^2), odrzucając ewentualnie funkcje, na podstawie których uzyskano mało prawdopodobną prognozę sprzedaży (np. zbyt dynamiczny wzrost).
6. W przypadku leków, których sprzedaż nie wykazywała wyraźnego trendu wzrostowego lub spadkowego, prognozę przeprowadzano na podstawie uśrednionej sprzedaży z danych historycznych (stała wartość w horyzoncie analizy).

Leki, których udział w rynku leków przeciwparkinsonowych w DDD był mniejszy niż 1% to rasagilina, entakapon, triheksyfenidyl, tolkapon, apomorfina, metiksen, pergolid, kabergolina. Całkowity udział sprzedaży tych leków w rynku [REDACTED]. Spośród leków, których

udział w rynku przekraczał [REDAKTURA] Trends wzrostowe lub spadkowe zaobserwowano dla lewodopy, biperidenu, selegiliny oraz bromokryptyny. Szczegóły dotyczące wybranych regresji, współczynniki determinacji oraz prognozowaną sprzedaż tych substancji na lata 2013–2015 przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 61).

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]
[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]
[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]
[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]
[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]	[REDAKTURA]

12.4.7. Udziały opakowań rotygotyny

Sprzedaż (w DDD) poszczególnych opakowań ROT w scenariuszu prognozowanym określono na podstawie danych sprzedażowych z państw europejskich. Przeanalizowano dane z następujących państw: Niemcy, Belgia, Węgry, Czechy, Francja, Finlandia, Irlandia, Włochy, Norwegia, Rumunia, Słowacja, Hiszpania, Szwajcaria i Wielka Brytania. Nie uwzględniono danych z 4 państw, w których ROT finansowana jest także w zespole niespokojnych nóg: Niemcy, Irlandia, Hiszpania, Szwajcaria. Dla pozostałych 9 państw wyznaczono udział sprzedaży plastrów zawierających 4 mg, 6 mg i 8 mg (nie uwzględniono plastrów 2 mg). Dodatkowo, dla państw w których w sprzedaży dostępne są opakowania zawierające 7 i 28 plastrów, wyznaczono udział sprzedaży przypadający na mniejsze i większe opakowania (Tabela 62).

Tabela 62.
Udziały poszczególnych opakowań w sprzedaży ROT w wybranych państwach europejskich

Opakowanie	Udział w sprzedaży DDD
Neupro 4 mg x 7	[REDAKTURA]
Neupro 6 mg x 7	[REDAKTURA]
Neupro 8 mg x 7	[REDAKTURA]
Neupro 4 mg x 28	[REDAKTURA]
Neupro 6 mg x 28	[REDAKTURA]
Neupro 8 mg x 28	[REDAKTURA]

Dla pozostałych leków w scenariuszu aktualnym i prognozowanym oraz dla ROT w scenariuszu aktualnym udziały poszczególnych opakowań oszacowano na podstawie danych sprzedażowych

za 2011 rok. W przypadku ropinirolu udziały wyznaczono osobno dla oROP ER, gROP ER, oROP IR oraz gROP IR. Szczegółowe dane dotyczące udziałów poszczególnych opakowań leków znajdują się w pliku excelowskim analizy.

12.5. Dodatkowe kryteria refundacyjne

System transdermalny zawierający rotygotynę stanowi alternatywę dla pacjentów z chorobą Parkinsona w okresie śródoperacyjnym lub u pacjentów zagrożonych ryzykiem ostrego zespołu akinetycznego.

Pacjenci z chorobą Parkinsona wymagają specjalnej uwagi w okresie okołoperacyjnym. W Niemczech zabiegom operacyjnym rocznie poddaje się około 10 000 pacjentów z chorobą Parkinsona. [32] Kontrola objawów choroby jest w tym okresie szczególnie istotna, ponieważ odstawienie leków (lub ich zaburzone stosowanie) może doprowadzić do hipoksji w wyniku zesztywnienia mięśni klatki piersiowej, zaostrzenia dysfagii i zwiększenia drżenia, co w konsekwencji może zwiększyć ból w operowanym miejscu. Ponadto, w okresie pooperacyjnym nasiloną sztywność mięśniowa i bradykineza mogą prowadzić do problemów z poruszaniem się. Unieruchomienie w połączeniu z zaburzeniami połykania i niemożnością usunięcia wydzielin z jamy ustnej oraz dróg oddechowych może doprowadzić do infekcji. Zaburzenia ruchu w okresie pooperacyjnym mogą sprzyjać również rozwojowi zakrzepicy. Z tej przyczyny rozważa się podawanie leków metodami inwazyjnymi: przez sondę żołądkową, lub pompę infuzyjną, w podaniu podskórnym lub dożylnym. Bardziej korzystną alternatywą dla lekarza i bardziej komfortową terapią dla pacjenta wydaje się być w tej sytuacji leczenie transdermalne.

Leczenie operacyjne w populacji z chorobą Parkinsona nie jest wolne od poważnych powikłań, związanych również z przerwaniem terapii doustnymi agonistami receptorów dopaminergicznych (Kraft i wsp., 2004). W przypadku leczenia transdermalnego kontrola objawów i powikłań choroby w okresie okołoperacyjnym jest bardziej skuteczna. Analiza danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których spośród 837 uczestników zidentyfikowano 28 pacjentów poddanych 30 zabiegom operacyjnym, pokazała, że w 85% przypadków (25 pacjentów, 26 zabiegów) terapia rotygotyną była kontynuowana bez zmiany dawki. W okresie pooperacyjnym troje pacjentów zgłosiło odpowiednio zakrzepicę żył głębokich, infekcję i ból. [32]

Opis serii 4 przypadków pacjentów leczonych rotygotyną w okresie okołoperacyjnym, wskazał, że w okresie hospitalizacji trwającym do 3 do 20 dni, rotygotyna stosowana od 2 lub 3 dnia hospitalizacji (w dawkach 6-8 mg/d) skutkowała dobrą tolerancją leczenia. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych (halucynacji, zachowań obsesyjno-kompulsywnych), niedociśnienia, ani objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego. [33]

W wielośrodkowym, prospektywnym badaniu otwartym, mającym na celu ocenę użyteczności rotygotyny u 14 pacjentów z chorobą Parkinsona (7 mężczyzn, średni wiek: 69 lat, HY I-IV) w okresie okołoperacyjnym, podawanie rotygotyny rozpoczynano wieczorem, w dniu poprzedzającym zabieg operacyjny i kontynuowano do momentu, kiedy doustne podawanie leków było ponownie możliwe. Wszystkie aspekty użyteczności rotygotyny zostały pozytywnie ocenione przez anestezjologa, neurologa i pacjentów w odpowiednich kwestionariuszach. Podczas badania zgłoszono 5 ciężkich działań niepożądanych, które zakończyły się pełnym wyzdrowieniem. [34]

Stanem rzadko występującym, jednak zagrażającym życiu pacjentów z chorobą Parkinsona, jest ostry zespół akinetyczny. Może się on pojawić jako następstwo nieprawidłowego wchłaniania leków dopaminergicznych, które w kolei wynikać może z zaburzeń przewodu pokarmowego, czy nagłej operacji. W przypadkach ostrego zespołu akinetycznego najczęściej podaje się dożylnie amantadynę lub podskórną apomorfina. Stosowanie tych leków wiąże się jednak z ryzykiem zaburzenia funkcji nerek (amantadyna), lub anemii (apomorfina). W opisie pojedynczego przypadku (mężczyzna, lat 64) wykazano skuteczność i dobrą tolerancję rotygotyny w ostrym zespole akinetycznym. Wcześniejsza terapia amantadyną i apomorfina okazały się nieskuteczne, podczas gdy zastosowanie rotygotyny w dawce 6 mg / 24h poskutkowało przywróceniem funkcji motorycznych. Transdermalna aplikacja rotygotyny może być korzystna również w sytuacjach związanych z wysokim ryzykiem ostrego zespołu akinetycznego, które mogą zdarzyć się również w przebiegu zabiegu operacyjnego. [35] **Być może nie jest to jedyna dostępna opcja terapeutyczna, ale z pewnością jest to najtańsza i najmniej inwazyjna terapia dla tej grupy chorych. Zapewnienie dostępu do leczenia pozwoli na ograniczenie stosowania leczenia inwazyjnego (zwykle droższego i bardziej niebezpiecznego) do niezbędnego minimum.**



ANALIZA RACJONALIZACYJNA

NEUPRO® (ROTYGOTYNA) W LECZENIU ZAAWANSOWANEJ CHOROBY PARKINSONA

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	4
1. Cel analizy	6
2. Uzasadnienie wniosku o utworzenie odrębnej grupy limitowej	6
2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo rotygotyny w leczeniu choroby i zespołu Parkinsona	6
2.2. Korzyści wynikające z alternatywnej drogi podania	6
2.2.1. Leczenie okołoperacyjne pacjentów z chorobą Parkinsona i zespół akinetyczny	7
2.3. Koszty i finansowanie	8
3. Wydatki płatnika związane z refundacją preparatu Neupro®	10
4. Oszczędności płatnika pozwalające na pokrycie wydatków związanych z refundacją preparatu Neupro®.....	11
[REDAKTED]	
[REDAKTED]	
[REDAKTED]	
[REDAKTED]	
5. Wnioski.....	21
6. Bibliografia.....	21
7. Spis tabel.....	22

skutecznością leku i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Ponadto alternatywna droga podania leku względem dotychczas istniejących stanowi istotne zabezpieczenie populacji pacjentów z zaburzeniami motorycznymi i dysfagią.

Rotygotyna w postaci transdermalnej odsuwa w czasie bardziej inwazyjne metody leczenia i zabezpiecza pacjentów, dla których aktualne leczenie doustne przestaje być skuteczne, a którzy są dyskwalifikowani z leczenia inwazyjnego z powodu innych obciążeń. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku umieszczenia preparatu Neupro® w wykazie leków refundowanych będzie on pierwszym refundowanym transdermalnym lekiem stosowanym w zaawansowanej chorobie Parkinsona.

1. CEL ANALIZY

Celem analizy jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z refundacją preparatu Neupro® (rotygotyna) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona, a także uzasadnienie wniosku o utworzenie dla preparatu Neupro® nowej grupy limitowej.

2. UZASADNIENIE WNIOSKU O UTWORZENIE ODRĘBNEJ GRUPY LIMITOWEJ

2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo rotygotyny w leczeniu choroby i zespołu Parkinsona

Wyróżnia się dwa stadia choroby Parkinsona – wczesne i późne (zaawansowane). Przejście z pierwszego do drugiego stadium nie jest warunkowane wyłącznie czasem trwania choroby, lecz w szczególności faktem występowania charakterystycznych powikłań ruchowych, dyskinez i fluktuacji związanych ze stosowaniem lewodopy. [1, 2] W późnym stadium choroby Parkinsona występuje także szereg innych zaburzeń (m.in. lęk, apatia, depresja, otępienie, omamy, zaburzenia snu). [3]

[REDACTED]

Należy jednak zauważyć, iż ocena skuteczności i bezpieczeństwa wskazuje produkt leczniczy Neupro® jako interwencję skuteczną i bezpieczną w leczeniu późnego stadium choroby Parkinsona.

[REDACTED]

[REDACTED] w zapewnieniu pacjentom z chorobą lub zespołem Parkinsona leczenia, które jest optymalne dla uzyskania jak najlepszych efektów zdrowotnych w tej grupie chorych. [4]

2.2. Korzyści wynikające z alternatywnej drogi podania

Rotygotyna jako jedyny nieergolinowy DA ma alternatywną dla doustnej postaci, transdermalną drogę podania. Dzięki temu lek ten może być jedyną alternatywą w populacji pacjentów z dysfagią, dla których dotychczasowe leczenie przestaje być skuteczne. Transdermalna droga podania odkłada

w czasie kwalifikację do bardziej inwazyjnych metod leczenia choroby i zespołu Parkinsona, np. głęboka stymulacja mózgu.

Leczenie rotygotyną w plastrach jest też dobrym leczeniem pacjentów, dla których dotychczasowa terapia przestaje być skuteczna, a u których inne metody lecznicze nie mogą być zastosowane.

2.2.1. Leczenie okołoperacyjne pacjentów z chorobą Parkinsona i zespół akinetyczny

System transdermalny zawierający rotygotynę stanowi alternatywę dla pacjentów z chorobą Parkinsona w okresie śródoperacyjnym lub u pacjentów zagrożonych ryzykiem ostrego zespołu akinetycznego.

Pacjenci z chorobą Parkinsona wymagają specjalnej uwagi w okresie okołoperacyjnym. W Niemczech zabiegom operacyjnym rocznie poddaje się około 10 000 pacjentów z chorobą Parkinsona. [5] Kontrola objawów choroby jest w tym okresie szczególnie istotna, ponieważ odstawienie leków (lub ich zaburzone stosowanie) może doprowadzić do hipoksji w wyniku zeszywnienia mięśni klatki piersiowej, zaostrzenia dysfagii i zwiększenia drżenia, co w konsekwencji może zwiększyć ból w operowanym miejscu. Ponadto, w okresie pooperacyjnym nasiloną sztywność mięśniowa i bradykineza mogą prowadzić do problemów z poruszaniem się. Unieruchomienie w połączeniu z zaburzeniami połykania i niemożnością usunięcia wydzielin z jamy ustnej oraz dróg oddechowych może doprowadzić do infekcji. Zaburzenia ruchu w okresie pooperacyjnym mogą sprzyjać również rozwojowi zakrzepicy. Z tej przyczyny rozważa się podawanie leków metodami inwazyjnymi: przez sondę żołądkową, lub pompę infuzyjną, w podaniu podskórnym lub dożylnym. Bardziej korzystną alternatywą dla lekarza i bardziej komfortową terapią dla pacjenta wydaje się być w tej sytuacji leczenie transdermalne.

Leczenie operacyjne w populacji z chorobą Parkinsona nie jest wolne od poważnych powikłań, związanych również z przerwaniem terapii doustnymi agonistami receptorów dopaminergicznych (Kraft i wsp., 2004). W przypadku leczenia transdermalnego kontrola objawów i powikłań choroby w okresie okołoperacyjnym jest bardziej skuteczna. Analiza danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których spośród 837 uczestników zidentyfikowano 28 pacjentów poddanych 30 zabiegom operacyjnym, pokazała, że w 85% przypadków (25 pacjentów, 26 zabiegów) terapia rotygotyną była kontynuowana bez zmiany dawki. W okresie pooperacyjnym troje pacjentów zgłosiło odpowiednio zakrzepicę żył głębokich, infekcję i ból. [5]

Opis serii 4 przypadków pacjentów leczonych rotygotyną w okresie okołoperacyjnym, wskazał, że w okresie hospitalizacji trwającym do 3 do 20 dni, rotygotyna stosowana od 2 lub 3 dnia hospitalizacji (w dawkach 6-8 mg/d) skutkowała dobrą tolerancją leczenia. Nie zaobserwowano żadnych działań

niepożądanych (halucynacji, zachowań obsesyjno-kompulsywnych), niedociśnienia, ani objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego. [6]

W wielośrodkowym, prospektywnym badaniu otwartym, mającym na celu ocenę użyteczności rotygotyny u 14 pacjentów z chorobą Parkinsona (7 mężczyzn, średni wiek: 69 lat, HY I-IV) w okresie okołoperacyjnym, podawanie rotygotyny rozpoczynano wieczorem, w dniu poprzedzającym zabieg operacyjny i kontynuowano do momentu, kiedy doustne podawanie leków było ponownie możliwe. Wszystkie aspekty użyteczności rotygotyny zostały pozytywnie ocenione przez anestezjologa, neurologa i pacjentów w odpowiednich kwestionariuszach. Podczas badania zgłoszono 5 ciężkich działań niepożądanych, które zakończyły się pełnym wyzdrowieniem. [7]

Stanem rzadko występującym, jednak zagrażającym życiu pacjentów z chorobą Parkinsona, jest ostry zespół akinetyczny. Może się on pojawić jako następstwo nieprawidłowego wchłaniania leków dopaminergicznych, które w kolei wynikać może z zaburzeń przewodu pokarmowego, czy nagłej operacji. W przypadkach ostrego zespołu akinetycznego najczęściej podaje się dożylnie amantadynę lub podskórnie apomorfinę. Stosowanie tych leków wiąże się jednak z ryzykiem zaburzenia funkcji nerek (amantadyna), lub anemii (apomorfiny). W opisie pojedynczego przypadku (mężczyzna, lat 64) wykazano skuteczność i dobrą tolerancję rotygotyny w ostrym zespole akinetycznym. Wcześniejsza terapia amantadyną i apomorfiną okazały się nieskuteczne, podczas gdy zastosowanie rotygotyny w dawce 6 mg / 24h poskutkowało przywróceniem funkcji motorycznych. Transdermalna aplikacja rotygotyny może być korzystna również w sytuacjach związanych z wysokim ryzykiem ostrego zespołu akinetycznego, które mogą zdarzyć się również w przebiegu zabiegu operacyjnego. [8] **Być może nie jest to jedyna dostępna opcja terapeutyczna, ale z pewnością jest to najtańsza i najmniej inwazyjna terapia dla tej grupy chorych. Zapewnienie dostępu do leczenia pozwoli na ograniczenie stosowania leczenia inwazyjnego (zwykle droższego i bardziej niebezpiecznego) do niezbędnego minimum.**

2.3. Koszty i finansowanie

Porównanie kosztów terapii

Tabela 1.

Produkt leczniczy Neupro® jest innowacją w procesie leczenia pacjentów z chorobą Parkinsona z uwagi na:

- inną postać farmakologiczną,
- odmienną drogę podania, pozwalającą na poprawę współpracy ze strony pacjenta w zakresie stosowania się do schematu terapeutycznego (*compliance*) co przekłada się na efekt terapeutyczny,
- możliwości zastosowania w szczególnych grupach pacjentów z chorobą Parkinsona, szczególnie u pacjentów z dysfagią lub po zabiegach operacyjnych,

i ze względu na powyższe, produkt leczniczy Neupro® powinien być umieszczony w odrębnej grupie limitowej.

Tabela 2.

Cechy charakterystyczne preparatu Neupro® jako leku innowacyjnego

Obszar innowacyjności	Opis
Postać farmakologiczna	<ul style="list-style-type: none"> • jedyny nieergolinowy DA o transdermalnej drodze podania
Niezaspokojone potrzeby zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z zaburzeniami motorycznymi, z upośledzonym przyjmowaniem terapii doustnych (dysfagia) • pacjenci z chorobą Parkinsona w okresie okołoperacyjnym
Skuteczność i profil bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • preparat Neupro® jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona • Neupro® charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa porównywalnym z innymi nieER DA;

3. WYDATKI PŁATNIKA ZWIĄZANE Z REFUNDACJĄ PREPARATU NEUPRO®

Preparat Neupro® dostępny jest w postaci transdermalnej w trzech dawkach i dwóch wielkościach opakowań:

- Neupro® 4mg x 7,
- Neupro® 6mg x 7,
- Neupro® 8mg x 7,
- Neupro® 4mg x 28,
- Neupro® 6mg x 28,
- Neupro® 8mg x 28.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

4. OSZCZĘDNOŚCI PŁATNIKA POZWALAJĄCE NA POKRYCIE WYDATKÓW ZWIĄZANYCH Z REFUNDACJĄ PREPARATU NEUPRO®

Źródła oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków związanych z refundacją preparatu Neupro®:

[REDACTED]

- [REDACTED].

[REDACTED]

Tabela 5.

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

			58,2 mln zł	59,8 mln zł
				61,3 mln zł

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5. WNIOSKI

Umieszczenie w wykazie leków refundowanych preparatu Neupro® (rotygotyna) w postaci transdermalnej jest uzasadnione skutecznością leku przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku umieszczenia preparatu Neupro® w wykazie leków refundowanych będzie on pierwszym refundowanym nieergolinowym DA dostępnym w postaci transdermalnej, stosowanym w zaawansowanej chorobie Parkinsona, i szczególnie istotnym w populacji pacjentów z zaburzeniami motorycznymi.

6. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
2. Friedman A. Choroby układu pozapiramidowego w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.
3. Sławek J. Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008; 4(3):119–124.
4. [REDACTED]
5. Korczyn AH, Reichmann H, Borojerdi B, Hack HJ. Rotigotine transdermal system for perioperative administration. *Journal of Neural Transmission*, 2009; 14: 219–221.
6. Bahroo LB, Gandhi RP, Pagan FL (2008) Rotigotine (Neupro®) in the peri-operative phase, a case series. *Movement Disorders*; 23(S1): S303.
7. Wullner U, Hack HJ, Borojerdi B, Reichmann H (2009) Rotigotine transdermal system for perioperative administration in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*; 256(S2): S16.
8. Dafotakis M, Sparing R, Juzek A, Block F, Kosinski CM (2009) Transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine in Parkinsonian akinetic crisis. *Journal of Clinical Neuroscience*;16: 335-337.
9. [REDACTED]
10. [REDACTED]
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=019391>

