DACEPTON® (APOMORFINA) W LECZENIU OBNIŻAJĄCYCH SPRAWNOŚĆ FLUKTUACJI RUCHOWYCH W PRZEBIEGU CHOROBY PARKINSONA

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

[redacted]

Warszawa, 4 lipca 2013 r.

W dniu 04 lipca 2013 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-460-17726-9/KB/13 z dnia 25 czerwca 2013 r. Pierwotnie analiza została zakończona 19 października 2012 r.

W dniu 2 stycznia 2013 roku analiza kliniczna została zaktualizowana w części dotyczącej *Analizy systemu refundacji* w związku z wydaniem aktualnego od 1 stycznia 2013 roku *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.*

[redacted]	Wykonywane zadania
[redacted]	• Kontrola jakości.
[redacted]	• Koordynacja prac nad raportem; • Opracowanie koncepcji analizy; • Przeszukiwanie baz informacji medycznej i zasobów Internetu; • Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz standardów leczenia; • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opis wyników i kontrola obliczeń; • Opis ograniczeń.
[redacted]	• Przeszukiwanie baz informacji medycznej i zasobów Internetu; • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz standardów leczenia; • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opis komparatorów; • Obliczenia i opis wyników; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Opracowywanie podsumowań, wyników i wniosków końcowych.
[redacted]	• Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz standardów leczenia; • Opis ocenianej interwencji; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opis metodyki badań.
[redacted]	• Przeszukiwanie baz informacji medycznej i zasobów Internetu; • Opis punktów końcowych; • Opis wyników.
[redacted]	• Przeszukiwanie baz informacji medycznej i zasobów Internetu; • Opis wyników.

Konflikt interesów:

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [redacted]

Raport wykonano na zlecenie firm Ewopharma AG Sp. z o.o. oraz EVER Neuro Pharma GmbH, które finansowały pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

Spis treści

Indeks skrótów 15

Streszczenie 18

1. Cel analizy 30

2. Metodyka analizy 30

3. Problem zdrowotny – choroba Parkinsona 33

3.1. Populacja docelowa 33

3.2. Definicja i klasyfikacja 33

3.3. Epidemiologia 35

3.4. Patomechanizm 36

3.5. Etiologia i czynniki ryzyka 37

3.6. Objawy, rozpoznanie i ocena choroby 38

3.6.1. Objawy ruchowe 39

3.6.2. Rozpoznanie 40

3.7. Ocena stopnia zaawansowania 41

3.7.2. Ocena fluktuacji motorycznych 43

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze 43

3.9. Leczenie 44

3.9.1. Wytyczne międzynarodowe 45

3.9.2. Rekomendacje międzynarodowe 53

3.9.3. Zalecenia i rekomendacje polskie 54

3.9.4. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce 58

4. Interwencja – apomorfina 60

4.1. Działanie leku 60

4.2. Zarejestrowane wskazanie 60

4.3. Dawkowanie i przyjmowanie leku 61

4.4. Działania niepożądane 63

[redacted]

6. Analiza systemu refundacji 73

6.1. Sposób finansowania apomorfiny 73

6.2. Sposób finansowania komparatorów (technologii opcjonalnych) 73

7. Przegląd systematyczny 74

7.1. Źródła danych 74

7.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań 75

7.3. Strategia wyszukiwania 77

7.4. Selekcja odnalezionych badań 78

7.5. Ocena jakości badań 78

7.6. Analiza statystyczna 79

7.7. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego 82

[redacted] 87

7.8.1. Metodyka włączonych badań 87

7.8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych 99

7.8.3. Charakterystyka chorych włączonych do badań 107

7.8.4. Stosowane interwencje 123

7.8.5. Punkty końcowe (oceniane parametry) 136

7.8.6. Ocena homogeniczności 175

[redacted] 176

7.9.1. Skala UPDRS III (ocena motoryczna) 176

7.9.2. Dyskinezy i fluktuacje motoryczne 181

7.9.3. Ocena stanów *on* i *off* 184

7.9.4. Zaawansowanie kliniczne i przebieg choroby 190

7.9.5. Odpowiedź na leczenie 196

[redacted]

[redacted]

7.11.1. Zaawansowanie kliniczne i przebieg choroby 214

[redacted]

7.12.1. Jakość życia 216

7.12.2. Skala UPDRS III (ocena motoryczna) 217

7.12.3. Dyskinezy i fluktuacje motoryczne 217

7.12.4. Ocena stanów *on* i *off* 218

7.12.5. Zaawansowanie kliniczne i przebieg choroby 219

7.12.6. Ocena funkcji neuropsychiatrycznych i poznawczych 222

7.12.7. Dawkowanie lewodopy 225

[redacted]

[redacted]

7.14.1. Skala UPDRS III 234

7.14.2. Dyskinezy i fluktuacje motoryczne 235

7.14.3. Ocena stanów *on* i *off* 236

7.14.4. Zaawansowanie kliniczne i przebieg choroby 238

7.14.5. Ocena funkcji neuropsychologicznych i poznawczych 240

7.14.6. Dawkowanie lewodopy 242

[redacted]

[redacted]

7.16.1. Dyskinezy i fluktuacje motoryczne 256

7.16.2. Ocena stanów *on* i *off* 258

7.16.3. Zaawansowanie kliniczne i przebieg choroby 261

7.16.4. Odpowiedź na leczenie i ocena terapii 264

7.16.5. Dawkowanie lewodopy 265

[redacted]

7.17.1. Skala UPDRS III 268

7.17.2. Dyskinezy i fluktuacje motoryczne 269

7.17.3. Nasilenie dyskinez 270

7.17.4. Ocena stanów *on* i *off* 275

7.17.5. Zaawansowanie kliniczne i przebieg choroby 279

7.17.6. Odpowiedź na leczenie i ocena terapii 283

7.17.7. Dawkowanie lewodopy 286

[redacted]

7.18.1. Dawkowanie lewodopy 289

[redacted]

7.20.1. Zgony 309

7.20.2. Zdarzenia niepożądane ogółem 309

7.20.3. Zaburzenia krwi i układu chłonnego 310

7.20.4. Zaburzenia psychiczne 311

7.20.5. Zaburzenia układu nerwowego 313

7.20.6. Zaburzenia serca 314

7.20.7. Zaburzenia naczyniowe 317

7.20.8. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia 320

7.20.9. Zaburzenia żołądka i jelit 322

7.20.10. Zaburzenia nerek i dróg moczowych 324

7.20.11. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania 325

7.20.12. Zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych . 326

[redacted]

7.22.1. Zaburzenia żołądka i jelit 344

7.22.2. Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej 345

7.22.3. Zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych 345

[redacted]

7.24.1. Zdarzenia niepożądane 349

7.24.2. Działania niepożądane 350

[redacted]

7.26.1. Zgony..... 354

7.26.2. Działania niepożądane o pewnym, prawdopodobnym lub możliwym związku z terapią 355

7.26.3. Ciężkie działania niepożądane 357

7.26.4. Zdarzenia niepożądane 358

7.26.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane..... 369

7.26.6. Zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych 370

[redacted]

7.27.1. Zgony..... 373

7.27.2. Zdarzenia niepożądane 373

7.27.3. Zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych 382

[redacted]

7.28.1. Zgony..... 384

7.28.2. Zdarzenia niepożądane 385

7.28.3. Zakończenie udziału w badaniu..... 385

[redacted]

7.30.1. Metodyka włączonych badań..... 389

7.30.2. Kryteria włączenia i wykluczenia 393

7.30.3. Charakterystyka chorych włączonych do badań..... 394

7.30.4. Stosowane interwencje..... 396

7.30.5. Punkty końcowe (oceniane parametry)..... 397

[redacted]

7.31.1. Jakość życia 401

7.31.2. Dyskinezy i fluktuacje motoryczne..... 403

7.31.3. Ocena stanów *on* i *off*..... 404

7.31.4. Zaawansowanie kliniczne i przebieg choroby..... 404

7.31.5. Odpowiedź na leczenie i ocena terapii 406

[redacted]

7.33.1. Skala UPDRS III (ocena motoryczna) 412

7.33.2. Dyskinezy i fluktuacje motoryczne 414

7.33.3. Ocena stanów *on* i *off* 414

7.33.4. Zaawansowanie kliniczne i przebieg choroby 417

[redacted]

7.39. Uzupełniające dane do bezpieczeństwa 431

8. Ograniczenia 431

9. Podsumowanie i wnioski końcowe 433

[redacted]

[redacted]

10. Dyskusja 446

11. Załączniki 449

11.1. Wyniki badania ankietowego 449

11.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne 485

11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych 487

11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych 488

11.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy 489

11.5.1. Przegląd systematyczny 489

11.5.2. Badania randomizowane 491

11.5.3. Badania nierandomizowane 505

11.5.4. Badania bez grupy kontrolnej dla subpopulacji z przeciwwskazaniami do DBS 512

11.5.5. Badania bez grupy kontrolnej 516

11.6. Skale oceny jakości badań 533

11.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów 537

11.8. Spis tabel 541

11.9. Spis rysunków 561

12. Bibliografia 561

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAN	ang. *American Academy of Neurology* – amerykańska akademia neurologii
AIMS	ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale* – Skala Oceny Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APO	apomorfina
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
COMT	inhibitory katecholo-o-metylotransferazy
CRD	ang. *Centre for Reviews and Dissemination* – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CSI	ang. *continuous subcutaneous infusion* – infuzja ciągła (sposób podania leku)
CT	ang. *computer tomography* – tomografia komputerowa
DBS	zabieg głębokiej stymulacji mózgu
DBS GPi	rodzaj głębokiej stymulacji mózgu, a dokładniej części przyśrodkowej gałki bladej (łac. *globus pallidus interna*)
DBS STN	ang. *subthalmic nucleus deep brain stimulation* – obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych
DUO	Duodopa® - lewodopa w skojarzeniu z karbidopą w postaci żelu dojelitowego
EEG	elektroencefalografia
EFNS	ang. *European Federation of Neurological Societies* – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków
EUROPAR	ang. *European Parkinson's Disease Associaton* – Europejskie Stowarzyszenie Chorych na Parkinsona
FDA	ang. *Food and Drug Administration* –Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna
godz.	godzina
H&Y	skala Hoehn i Yahr
IM	ang. *intramuscular* – domięśniowa iniekcja (sposób podanie leku)
IRIS	ang. *International Research Institute Servier* – Międzynarodowy Instytut Badań Servier
MADRS	skala Montgomery-Asberg
MAOB	inhibitory monoaminooksydazy B
MD	ang. *mean difference* – wskaźnik różnicy średnich
MDRS	ang. *Mattis Dementia Rating* – Skala Oceny Nasilenia Otępienia Mattisa
MMSE	ang. *mini mental state examination* – test oceny mentalności
MRI	rezonans magnetyczny
NEC	ang. *not elsewhere classified* – niesklasyfikowane gdzie indziej

Skrót	Rozwinięcie
NHS	ang. *National Health Service* – narodowa służba zdrowia w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* –Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMSS	ang. *Non Motor Symptoms Scale* – Skala Oceny Pozaruchowych Objawów Choroby
NNH	ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże sie z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. *number needed –to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. *The Newcastle-Ottawa* – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OR	ang. *odds ratio* – iloraz szans
OTD	optymalna terapia doustna stosowana w leczeniu objawowym choroby Parkinsona
PBAC	*ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych, działający w Australii
PD	ang. *Parkinson's disease* – choroba Parkinsona
PDQ-39	ang. *The Parkinson's Disease Questionnaire-39* – Kwestionariusz-39 Choroby Parkinsona
PDQ-8	ang. *Parkinson's Disease Quuestionnaire* – Kwestionariusz Choroby Parkinsona służący do oceny jakości życia
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PICOS	ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, rodzaj badań
pkt	punkt(-y)
PLC	placebo
PSC	ang. *Parkinson Society Canada* – kanadyjskie stowarzyszenie osób cierpiących na chorobę Parkinsona
PSUR	ang. *periodic safety update report* – okresowy raport o bezpieczeństwie
r.ż.	rok życia
RD	ang. *risk difference* – różnica ryzyka
SC	ang. *subcutaneous* – podskórna iniekcja (sposób podania leku)
SD	ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe
SEDLS	ang. *Schwab i England Activities of Daily Living Scale* – Skala Oceny Aktywności Życia Codziennego Według Schwaba i Englanda
SIGN	ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* – szkocka międzywydziałowa sieć ds. wytycznych
SPECT	ang. *single-photon emission computer tomography* – emisyjna tomografia pojedynczego fotonu
UPDRS	ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Skrót	Rozwinięcie
VIM	ang. *ventral intermediate thalmic nucleus* – jądro brzuszne pośrednie wzgórza
WHO	ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia
WSST	ang. *Webster Step Seconds Test* – Test Szybkości Stawiania Kroków

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Dacepton® (apomorfina) z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. W przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej celem jest porównanie z inną technologią opcjonalną stosowaną w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych, w przebiegu choroby Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy w przypadku, gdy stwierdzono przeciwwskania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (DBS, ang. *deep brain stimulation*). W sytuacji, kiedy nie będzie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

METODYKA

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* analiza kliniczna zawiera:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:

- charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
- charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;

- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem 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* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*", wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;

- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnianiem:
    - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - charakterystyki grupy osób badanych;
    - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
    - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
    - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

WYNIKI

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

- [redacted]
  - [redacted]

- [redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

- [redacted]

- [redacted]

[redacted]

[redacted]

Bezpieczeństwo

[redacted]

Skuteczność

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Skuteczność

[redacted]

[redacted]

Bezpieczeństwo

[redacted]

Skuteczność

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż apomorfina jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu stanów *off*, które utrzymują się mimo leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy. Pomimo istnienia specyficznych dla apomorfiny działań niepożądanych jej profil bezpieczeństwa wydaje się być korzystny. Wyniki są spójne dla populacji chorych, u których większość ma przeciwwskazania do DBS oraz populacji ogólnej co do której nie można było jednoznacznie określić, czy chorzy mają przeciwwskazania do zastosowania DBS. Zasadnym jest więc stosowanie ocenianej interwencji w praktyce klinicznej i objęcie jej finansowaniem ze środków publicznych.

Ponadto, należy podkreślić, że populacja docelowa dla apomorfina jest bardzo specyficzna. Do leczenia ocenianą technologią medyczną będą kwalifikowani chorych ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (stany *on-off*), które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy oraz mają przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu. Wskazanie to należy zakwalifikować do chorób rzadkich, gdyż maksymalna wielkość populacji nie przekrocza 500 osób i według kryteriów Unii Europejskiej, w przypadku chorób, których częstość występowania nie przekracza 5 przypadków na 10 000 osób w populacji, mówić można o chorobach rzadkich. Zatem, pomimo, iż apomorfina nie ma formalnie statusu leku sierocego, ze względu na wąską grupę chorych, w której będzie stosowana należy uznać, iż powinna być traktowana jako lek sierocy.

1. Cel analizy

Celem analizy klinicznej jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Dacepton® (apomorfina) z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. W przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej celem jest porównanie z inną technologią opcjonalną stosowaną w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych, w przebiegu choroby Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy w przypadku, gdy stwierdzono przeciwwskania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (DBS, ang. *deep brain stimulation*). W sytuacji, kiedy nie będzie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* analiza kliniczna zawiera:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:

- charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
- charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;

- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], *Rozporządzeniem 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* [29] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*", wersja 5.1.0. [16].

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny będzie zawierał:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;

- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnianiem:
    - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - charakterystyki grupy osób badanych;
    - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
    - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
    - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – choroba Parkinsona

3.1. Populacja docelowa

Chorzy ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe[1] (stany *on-off*), które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy oraz mają przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (DBS, ang. *deep brain stimulation*).

3.2. Definicja i klasyfikacja

Choroba Parkinsona (PD, ang. *Parkinson's disease*), zwana również drżączką poraźną, jest przewlekłą, powoli postępującą chorobą układu nerwowego, należącą do chorób układu pozapiramidowego, spowodowaną stopniowym zanikiem komórek nerwowych w niektórych regionach mózgu. Powodem tego zaniku jest zwyrodnienie. Inne uszkodzenia takie jak niedokrwienie czy zapalenie mózgu, mogą powodować jedynie objawy takie same lub bardzo podobne do występujących w PD [32].
Najczęściej występuje mieszana postać PD, w której spowolnienie, drżenie i zaburzenia postawne mają w przybliżeniu jednakowy udział. Postać z przewagą spowolnienia, sztywności i zaburzeń postawnych nazywana jest bradykinetyczną. Rzadziej PD przybiera postać z dominacją drżenia, wtedy określana jest jako drżączkowa. Osoby chorujące w młodym wieku (poniżej 50. roku życia) mają częściej bradykinetyczną postać PD i są bardziej podatne na wystąpienie dyskinez. Postać drżączkowa występuje częściej u osób chorujących w późniejszym wieku (powyżej 70 lat) i postępuje ona wolniej, jednak u osób tych łatwiej występują polekowe zaburzenia psychiczne [34].

Chorobę Parkinsona można sklasyfikować również ze względu na zaawansowanie:

[1] W niniejszym dokumnecie nazywane również fluktuacjami motorycznymi

I. Faza przedkliniczna, rozpoczyna się zmniejszeniem się liczby neuronów istoty czarnej i obniżeniem się poziomu dopaminy w prążkowiu. Faza ta może trwać ok. 3-7 lat.

II. Faza kliniczna, poziom dopaminy spada do 20-30% wartości wyjściowej i pojawiają się objawy parkinsonowskie:

- postać wczesna, niepowikłana – efekt leczenia jest dobry, zwany jest „miesiącem miodowym", okres ten trwa kilka lat;
- postać późna, zaawansowana faza choroby – działanie leków słabnie, pojawiają się objawy niepożądane związane z długoletnim stosowaniem lewodopy: fluktuacje ruchowe i dyskinezy; leczenie w tej fazie choroby jest trudniejsze, a jakość życia pacjentów pogarsza się [32]; w okresie tym występują powikłania ruchowe, m.in. nagłe pogorszenia niezwiązane z lekiem — tak zwany zespół przełączenia *on-off* [36]. Wraz z postępem choroby u chorych często rozwijają się objawy oporne na leczenie lewodopą [41].

Tabela 1.
Charakterystyka postępu choroby Parkinsona

<table>
<tr><td rowspan="2">Faza przedkliniczna</td><td colspan="4">Faza kliniczna</td></tr>
<tr><td rowspan="2">„Miesiąc miodowy"</td><td colspan="3">Powikłania ruchowe</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Rozpoczęcie leczenia</td><td>Skrócenie działania leku</td><td colspan="2" rowspan="2">Zespół przełączenia on-off
Dyskinezy</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">Oporność na lewodopę</td></tr>
<tr><td>3-7 lat</td><td>3 lata</td><td>3-5 lat</td><td>5-10 lat</td><td>10-20 lat</td></tr>
</table>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [32, 41]

3.3. Epidemiologia

Objawy choroby Parkinsona pojawiają się najczęściej między 50. a 60. rokiem życia, choć u 5-10% chorych pierwsze objawy pojawiają się przed 40. rokiem życia. W populacji powyżej 65. roku życia znajduje się 1-2% osób z chorobą Parkinsona, natomiast po 85. roku życia już 4-5%. Im wyższa grupa wiekowa, tym objawy pojawiają się częściej. Z powodu wydłużania się długości życia przewiduje się, że liczba chorych będzie się zwiększała. Ponadto, choroba Parkinsona może wystąpić u osób znacznie młodszych. [18]

W Polsce nie przeprowadzono dokładnych analiz epidemiologicznych dla PD. Jednak na podstawie różnych źródeł przypuszcza się, że w Polsce chorych jest od 60 000 do 80 000 osób (około 80 000 osób [18], około 70 000 [32], około 60 000 osób [42]).

Liczbę nowozdiagnozowanych szacuje się na 7 600 do 8 000 przypadków rocznie (8 000 osób [32], 7 600 osób [42]).

[redacted]

Na podstawie powyższych danych należy uznać, że apomorfina będzie stosowana w chorobie rzadkiej, gdyż według kryteriów Unii Europejskiej, w przypadku chorób, których częstość występowania nie przekracza 5 przypadków na 10 000 osób [12] w populacji, mówić można o chorobach rzadkich. Zatem, pomimo, iż apomorfina nie ma formalnie statusu leku sierocego, ze względu na wąską grupę chorych, w której będzie stosowana należy unać, iż powinna być traktowana jako lek sierocy.

3.4. Patomechanizm

Bezpośrednią przyczyną wystąpienia typowych dla choroby Parkinsona objawów jest niedobór dopaminy w mózgu, substancji produkowanej przez komórki nerwowe w bardzo małym regionie mózgu zwanym substancją czarną i służącej komunikacji (przekazywaniu sygnałów) komórkom nerwowym w innych regionach mózgu. Dopamina nie jest jedynym neuroprzekaźnikiem w mózgu, jest nim między innymi także acetylocholina. Grupy komórek wytwarzające i wykorzystujące do komunikacji różne neuroprzekaźniki oddziałują na siebie nawzajem. W przypadku acetylocholiny i dopaminy, czynność komórek, które je wykorzystują dla sterowania prawidłowym przebiegiem ruchu, jest zrównoważona, tzn. że niedobór dopaminy powodując zmniejszenie aktywności zawierających ten neuroprzekaźnik komórek prowadzi do zwiększonej aktywności komórek zawierających acetylocholinę [32].

Objawy PD ujawniają się dopiero, gdy zniszczonych jest około 60 – 80% komórek substancji czarnej. O prawidłowym ruchu decyduje jednak nie tylko substancja czarna, ale wiele innych grup komórek zlokalizowanych głęboko w mózgu zwanych jądrami podstawy. Do jąder podstawy oprócz istoty czarnej zalicza się również, miedzy innymi prążkowie (składające się z jądra ogoniastego i skorupy), gałkę bladą (z częścią zewnętrzną i wewnętrzną) i jądro niskowzgórzowe. Między tymi jądrami istnieją liczne połączenia przewodzące impulsy nerwowe decydujące o ich większej lub mniejszej aktywności. W warunkach prawidłowych, fizjologicznych, jądra te wzajemnie na siebie oddziałują w sposób pobudzający lub hamujący ich aktywność, co determinuje np. płynność czy szybkość ruchu. Zmniejszenie aktywności substancji czarnej, wynikające ze zmniejszenia liczby komórek na skutek ich zwyrodnienia i zaniku, powoduje zaburzeńie funkcjonowania złożonego układu jąder podstawy. Dochodzi między innymi do nadmiernej aktywności komórek jądra niskowzgórzowego, które pozbawione jest hamującego działania istoty czarnej [32].

Patogeneza powikłań ruchowych nie jest znana. Uważa się, że mogą one być związane z zaburzeniami mechanizmów presynaptycznych oraz postsynaptycznych,

wielkością uszkodzenia układu nigrostriatalnego (zwyrodnienie prążkowiowo-czarne) lub stężeniem dopaminy w istocie czarnej [13]. W okresie wstępnym PD i jej terapii zachowana jest płynność działania leków, związana najpewniej z możliwością tak zwanego buforowania ilości napływającej do zakończeń dopaminergicznych lewodopy i wydzielania dopaminy w postaci ciągłej, zależnie od potrzeb. W okresie późniejszym, kiedy zmniejsza się liczba neuronów dopaminergicznych, ta zdolność buforowania maleje. Lewodopa jest przekształcana w dopaminę przez inne neurony niedopaminergiczne, a przetrwałe neurony dopaminergiczne nie mają zdolności jej buforowania. Wiąże się to również z krótkim okresem półtrwania samej lewodopy (ok. 2 godz.). Dodatkowym mechanizmem dla pojawiania się fluktuacji są zaburzenia wchłaniania lewodopy w przewodzie pokarmowym. Opóźnione opróżnianie żołądka (wolna perystaltyka jest jednym z objawów choroby, niekiedy dodatkowo nasilanym przez leki antycholinergiczne — także te stosowane w leczeniu samej PD) oraz konkurencja we wchłanianiu lewodopy z aminokwasami z białka pokarmowego wpływają na jej dostępność biologiczną i są odpowiedzialne za wahania stanu ruchowego chorych [36].

3.5. Etiologia i czynniki ryzyka

Przyczyna zwyrodnienia prowadzącego do choroby Parkinsona nie jest znana [18, 32]. Badania nad etiologią PD opierają się głównie na hipotezach. Prawdopodobnie w jej powstawaniu uczestniczą różne czynniki środowiskowe i genetyczne. Rozważany jest wpływ neurotoksycznych substancji zawartych w środowisku, takich jak pestycydy. Podobne działanie mogą wykazywać niektóre związki chemiczne wytwarzane w ludzkim organizmie. Możliwe, że uwarunkowana genetycznie predyspozycja, zmniejsza możliwości obrony organizmu przed substancjami szkodliwymi. Znane jest także genetyczne podłoże choroby, na co wskazują badania epidemiologiczne bliźniąt oraz rodzin, w których na chorobę Parkinsona cierpiało kilka osób. Najnowsze badania dowodzą jednak, że częstotliwość zapadania na chorobę Parkinsona u krewnych chorych jest tylko nieznacznie większa niż w populacji ogólnej [18].

Czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby Parkinsona może być wiek (powyżej 60 lat), płeć (stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 3:2) oraz czynniki genetyczne, lub kombinacja wszystkich tych czynników. Do czynników ryzyka mogą należeć także czynniki środowiskowe: pestycydy, herbicydy, rozpuszczalniki organiczne, ołów, cyjanek, mangan, dym tytoniowy i inne toksyny. Rasa nie wydaje się być czynnikiem ryzyka [5].

3.6. Objawy, rozpoznanie i ocena choroby

W początkowym okresie choroby występują objawy ruchowe, natomiast w okresie późnym, wraz z rozszerzaniem się procesu neurodegeneracji na inne struktury mózgowia (poza układ nigrostriatalny), w tym na korę mózgową i układ autonomiczny, dochodzi dodatkowo do wystąpienia uciążliwych objawów pozaruchowych [36].

Cztery główne symptomy choroby należą do objawów ruchowych i są one podstawą rozpoznania PD:

- drżenie występujące w spoczynku;
- spowolnienie ruchowe;
- sztywność mięśni;
- zaburzenia stabilności postawy.

Wymienione objawy są typowe dla PD, ale nie są specyficzne, mogą wystąpić także w innych uszkodzeniach i chorobach. Objawy te nazywane są parkinsonizmem lub zespołem parkinsonowskim [32].

Na podstawie samych objawów, bez dodatkowych badań i dłuższej obserwacji, nie można z pewnością rozpoznać PD, a jedynie parkinsonizm [32].

3.6.1. Objawy ruchowe

Choroba u 70% chorych zaczyna się od drżenia jednej ręki, które występuje w spoczynku i ustępuje lub zmniejsza się chwilowo przy zmianie pozycji lub w czasie ruchu [32].

Objawem łatwo zauważalnym przez otoczenie, a trudniej przez samego chorego, jest spowolnienie ruchowe (bradykinezja), polegające na opóźnieniu rozpoczęcia ruchu oraz zwolnieniu jego szybkości i zmniejszeniu zakresu. Spowolnienie ruchowe na twarzy zwane hipomimią widoczne jest jako rzadkie mruganie i zubożenie ekspresyjności twarzy. Mikrografia (zmniejszenie wielkości pisanych liter) oraz cicha, monotonna mowa mogą być również pierwszymi przejawami choroby. Występuje także sztywność mięśniowa, często na początku asymetryczna, dotycząca kończyn po jednej stronie ciała [32].

Występujące zaburzenia stabilności postawy wynikają zarówno z niewłaściwego ułożenia względem siebie różnych części ciała, jak i zaburzeń odruchów regulujących utrzymanie postawy. Brak stabilności postawy prowadzi do utraty równowagi i upadków. Typowe dla PD jest nadmierne pochylenie do przodu głowy i górnej części tułowia oraz zgięcie kończyn w stawach łokciowych i kolanowych. Kończyny górne są zwykle przywiedzione blisko tułowia. Zaburzenia odruchów postawy powodują występowanie upadków. Chorzy nie są również w stanie zamortyzować upadku, np. szybkim wyciągnięciem rąk do przodu. Zaburzeńiom stabilności postawy towarzyszą często zaburzenia chodu. Początkowo chód staje się wolniejszy i zmniejsza się długość kroków. Chory chodzi nie unosząc stóp (szurając). Podczas chodu kończyny górne nie balansują wzdłuż tułowia [32].

Z upływem czasu trwania choroby dołączają się kolejne objawy ruchowe, typowe dla zaawansowanego jej okresu. Pogarsza się chód; do opisanych już wyżej zaburzeń dołączają się kolejne, takie jak zastygnięcia (ang. *freezing*) podczas chodu, dreptanie przy początku ruchu lub zmianie jego kierunku ruchu; częściej występują upadki związane z zaburzeniami chodu. Zastygnięcia, polegają na nagłym, kilkusekundowym lub kilkuminutowym znieruchomieniu, niemożliwości wykonania

jakiegokolwiek ruchu. Zastygnięciom towarzyszy nierzadko silny lęk i niepokój, a występujące wówczas zaburzenia postawy i równowagi mogą prowadzić do upadku. Sporadyczne upadki w zaawansowanym okresie PD zdarzają się u większości chorych [32].

Niektóre z późnych objawów PD wiążą się z wieloletnim leczeniem lewodopą lub agonistami receptora dopaminowego. Występują fluktuacje ruchowe typu *on-off*. Fluktuacje te polegają na występowaniu wyraźnych zmian sprawności ruchowej chorych w ciągu doby. W pierwszych latach stosowania lewodopy, np. trzy razy dziennie, sprawność ruchowa chorego pozostaje zwykle na tym samym poziomie przez cały dzień. Potem, czas skutecznego działania leku zaczyna się stopniowo skracać i występują naprzemienne stany dobrej sprawności ruchowej, zwane *stanami on* i znacznie gorszej sprawności ruchowej, zwane stanami *off*. Stan *on* pojawia się z reguły w jakiś czas po przyjęciu tabletek lewodopy (30-60 minut) i stopniowo, po kilku godzinach przechodzi w stan *off*. W kolejnych latach choroby czas trwania stanu *on* ulega stopniowemu skracaniu się a stan *off* wydłuża się. Wyraźne zmiany sprawności zaczynają też pojawiać się nagle, w ciągu kilku minut. Tego typu zmiany sprawności są wyraźnie związane z rytmem przyjmowania leku i dają się przewidzieć. U niektórych chorych występują także nagłe stany *off* bez wyraźnego związku z lekiem, a czasem występuje zjawisko *on-off* polegające na wielokrotnym, szybkim przejściu z jednego stanu w drugi [32].

3.6.2. Rozpoznanie

W dużej mierze chorobę rozpoznaje się na podstawie badania klinicznego. Możliwe jest uwidocznienie typowej dla choroby Parkinsona zmniejszonej zdolności gromadzenia dopaminy w mózgu w badaniach obrazowych – pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) i emisyjnej tomografii pojedynczego fotonu (SPECT, ang. *single-photon emission computer tomography*). Jednakże ze względu na bardzo wysoki koszt badania te są dostępne wyłącznie do celów naukowych [18].

W PD badania takie jak tomografia komputerowa mózgu (CT, ang. computer tomography), elektroencefalografia (EEG) i rezonans magnetyczny mózgu (MRI) nie

wykazują istotnych zmian. Nie opracowano dotychczas testów diagnostycznych, dzięki którym można byłoby wykryć chorobę. Nie istnieją żadne testy krwi, moczu lub płynu mózgowo-rdzeniowego, które potwierdzają lub wykluczają obecność PD [34].

W niektórych sytuacjach lekarz, po rzetelnym, pełnym badaniu neurologicznym, nie musi zlecać badań dodatkowych w celu potwierdzenia rozpoznania. Przykładem może być pacjent z typowym zespołem objawów parkinsonowskich, chorujący już kilka lat, o którym wiadomo, że reagował pozytywnie na leczenie preparatami zawierającymi lewodopę, nie obciążony innymi chorobami. Taki pacjent może być bezpiecznie dalej leczony objawowo, a tomografia komputerowa mózgu jako rutynowe badanie u wszystkich osób z parkinsonizmem, może być wykonana planowo, w dogodnym terminie. W przypadku, gdy w początkowym okresie choroby przebiegającej z objawami parkinsonizmu ocena lekarska jak i badania neuroobrazowe nie pozwalają postawić rozpoznania. Wykonuje się wówczas badanie DAT SCAN. Dzięki niemu możemy określić, czy podłożem parkinsonizmu jest rzeczywiste uszkodzenie układu dopaminowego mózgu. Badanie to pozwala odróżnić zaburzenia na podłożu psychogennym (emocjonalnym) od uszkodzenia mózgu wywołanego postępującym schorzeniem zwyrodnieniowym [34].

3.7. Ocena stopnia zaawansowania

Dzięki zastosowaniu odpowiednich narzędzi badawczych wyniki badań klinicznych stają się bardziej wiarygodne oraz możliwa jest ocena różnic miedzy badanymi grupami chorych. W przypadku zaburzeń ruchowych występujących w chorobie Parkinsona stosowane są następujące skale:

3.7.1.1. Ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona

Ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona (UPDRS, ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) jest międzynarodowym złotym standardem wśród klinicznych skal oceny PD. Skala jest czteroczęściowa: część I dotyczy stanu umysłowego, zachowania i nastroju, część II ocenia aktywność codzienną, część III stanowi obiektywną ocenę motoryczną, natomiast część IV ocenia stopień komplikacji po

leczeniu. Każdy punkt skali oceniany jest 5-stopniowo: 0 oznacza stan prawidłowy, a 4 najbardziej zaawansowane zmiany [24].

Części II i III mają zastosowanie przy ocenie zaburzeń ruchowych w *stanach on* lub *off*, natomiast część IV ocenia m.in. fluktuacje stanów *on* i *off* [24].

Zakres punktacji przedstawia się następująco: dla części I: 0-16, II 0-52, dla części III 0-96, a dla części IV 0-23 (w niektórych punktach tej części można uzyskać maksymalnie 1 punkt) [24].

3.7.1.2. Skala Hoehn i Yahra (H&Y)

Praktycznym, klinicznym narzędziem oceny stopnia zaawansowania choroby Parkinsona jest stosowana od 35 lat skala zaproponowana przez amerykańskich neurologów M.M. Hoehn i M.D. Yahr [24].

Skala ta kwalifikuje stan chorych do 5 różnych stadiów na podstawie 2 zasadniczych kryteriów:

- jedno- lub dwustronne objawy;
- obecność oraz stopień nasilenia zaburzeń postawy i chodu.

Skala H&Y odzwierciedla typowe wzorce zaburzeń występujących w trakcie naturalnego przebiegu choroby oraz u chorych leczonych lewodopą. Służy jednak wstępnej ocenie, gdyż ocenia jedynie rozległość objawów oraz zaburzenia postawy i chodu [24].

3.7.1.3. Skale oceny globalnej niesprawności i jakości życia

Skala Oceny Aktywności Życia Codziennego Według Schwaba i Englanda (SEDLS, ang. *Schwab i England Activities of Daily Living Scale*) jest kwestionariuszem oceniającym wrażenie chorego o jego niezależności od otoczenia. Całkowita niezależność od otoczenia oznaczana jest maksymalną liczbą punktów (100%), natomiast stan całkowitego uzależnienia obrazuje wynik 0% [24].

Stosowany jest także Kwestionariusz-39 Choroby Parkinsona (PDQ-39, ang. *The Parkinson's Disease Questionnaire-39*). Ocenia on różne aspekty zdrowotne związane z codziennym funkcjonowaniem chorego. Kwestionariusz wypełniany jest przez chorego. Punktacja przedstawia się następująco: 0 – dany stan nie występuje nigdy, 4 – występuje zawsze [24].

3.7.2. Ocena fluktuacji motorycznych

W celu oceny fluktuacji ruchowych (motorycznych) powszechnie stosowane są dzienniczki, w których chorzy odnotowują swoje zaburzenia ruchowe. Zazwyczaj rejestrowane są 4 kategorie: zaburzenia snu, stany *off*, stany *on* bez dyskinez, stany *on* z dyskinezami. Stosowane są również zapisy „czasu dobrego" (stan *on* bez dyskinez) oraz „czasu złego" (stan *off* i stan *on* z uciążliwymi dyskinezami) [24].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

U około 80-90% chorych, którzy nie są poddawani leczeniu po 15 latach dochodzi do znacznej niepełnosprawności lub zgonu. Leczenie wydłuża okres sprawności o około 7-10 lat. Czynnikami pogarszającymi rokowanie (szybsze postępowanie zaburzeń ruchowych i krótsze przeżycie) u chorego nowozdiagnozowanego są: zaawansowany wiek w chwili ujawnienia się choroby, choroby współistniejące, sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe będące pierwszymi objawami i gorsza odpowiedź kliniczna na lewodopę [39].

Choroba nie powoduje bezpośrednio zgonu. Przyczyną zgonu są najczęściej powikłania [39].

Sztywność mięśni oddechowych wiąże się z osłabieniem odruchu kaszlowego i podatnością na zakażenia. Dodatkowo zaburzenia połykania prowadzą do aspiracji treści pokarmowej i zachłystowego zapalenia płuc. Najczęstszą bezpośrednią przyczyną zgonu jest właśnie zapalenie płuc. Do zgonu prowadzą także zakażenia układu moczowego (z powodu zaburzenia czynności pęcherza moczowego i zalegania moczu) oraz następstwa upadków [39].

Należy jednak zauważyć, że od czasu wprowadzenia do leczenia preparatów lewodopy choroba Parkinsona nie skraca istotnie długości życia chorych [34].

3.9. Leczenie

Choroba Parkinsona wymaga stałego leczenia jej objawów przez całe życie chorego. Nie można przewidzieć, w jaki sposób rozwinie się choroba u danego chorego, jej przebieg może być zróżnicowany. Choroba Parkinsona wymaga leczenia i kontroli wszystkich jej objawów jednocześnie. Nie jest możliwe skoncentrowanie się jedynie na wybranych objawach np. ruchowych. Trzeba mieć na uwadze dolegliwości spoza układu nerwowego, stan psychiczny chorego, jego aktywność osobistą i zawodową. Wybór rodzaju leczenia u konkretnego chorego zależy od jego wieku, stopnia nasilenia choroby, jej postaci klinicznej i innych schorzeń współistniejących [34].

Leki i procedury chirurgiczne stosowane w chorobie Parkinsona działają tylko na jej objawy. Poprawiają funkcjonowanie chorego w ramach możliwości kompensacji, jakie pozostawiają jeszcze zachodzące w mózgu zmiany. Leczenie nie zwalnia postępu choroby, nie leczy przyczyny tego schorzenia [34]. Celem postępowania terapeutycznego w chorobie Parkinsona jest więc jedynie łagodzenie objawów chorobowych oraz działań niepożądanych stosowanej farmakoterapii. Można to osiągnąć poprzez odpowiednie działania edukacyjne, właściwe leczenie farmakologiczne, rehabilitacyjne oraz operacyjne [13].

Dostępnych jest wiele preparatów stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona, takich jak: selegilina, amantadyna, bromokryptyna, ropinirol, pramipeksol, piribedil, biperiden, pridinol, triheksyfenidyl, lewodopa, lewodopa depot CR, lewodopa w postaci rozpuszczalnej, lewodopa w postaci żelu podawanego pompą przez gastrostomię (Duodopa®), tolkapon, entakapon, preparat złożony (Stalevo®: entakapon, karbidopa, lewodopa), apomorfina, rotigotina [34].

Optymalnym lekiem stosowanym w terapii PD jest lewodopa i większość chorych ostatecznie wymaga zastosowania jej preparatów, jednak niektórzy lekarze uważają, że efekt równomiernej stymulacji dopaminowej mózgu (bardziej fizjologicznej) można

uzyskać, stosując w początkowym okresie choroby takie leki jak: ropinirol, bromokryptyna czy piribedil [34].

Należy jednakże podkreślić, że po kilku latach skuteczność lewodopy spada, a chory ponownie osiąga stopień niesprawności podobny, jak przed leczeniem. Po kilku latach stosowania lewodopy pojawiają się powikłania ruchowe (fluktuacje ruchowe lub dyskinezy) u około 50 % chorych po 3 lub 5 latach leczenia [13]. W przypadku wystąpienia fluktuacji będących skutkiem stosowania lewodpopy w kolejnych etapach leczenia zwiększane są dawki lewodopy i/lub agonisty receptorów dopaminowych; dodawana jest lewodopa do agonisty lub agonista do lewodopy, łączony jest standardowy preparat lewodopy z preparatem o przedłużonym uwalnianiu w jednej dawce, stosowana jest lewodopa w postaci tabletek dyspersyjnych (rozpuszczalnych) w przypadku opóźnienia działania leku (*delayed on*). Zastosowanie znajdują też inhibitory COMT – inhibitory katecholo-o-metylotransferazy (entakapon, tolkapon) oraz inhibotroy MAOB – inhibitory monoaminooksydazy B, które dodawane są do lewodopy [36].

W sytuacji gdy wyczerpane są inne metody leczenia w zależności od spełnienia przez chorego specyficznych dla danej terapii kryteriów włączenia zastosowanie znajdują przede wszystkim 3 terapie: apomorfina w postaci iniekcji lub wlewów podskórnych, dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą w postaci żelu oraz leczenie neurochirurgiczne [36].

3.9.1. Wytyczne międzynarodowe

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 11 dokumentów opublikowanych w ostatnich latach przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii stanów *on-off* w chorobie Parkinsona. Nie odnaleziono dokumentów opisujących sposób postępowania w węższej populacji jaką są chorzy, u których stany *on-off* otrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy w przypadku, gdy

stwierdzono przeciwwskania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (DBS). Przedstawione poniżej wytyczne dotyczą więc leczenia szerszej populacji:

- wytyczne *NHS Dudley* z roku 2012, przedstawiające metody leczenia PD [9];
- wytyczne Kanadyjskiego towarzystwa leczenia choroby Parkinsona (PSC, ang. *Parkinson Society Canada*) z roku 2012, przedstawiające metody leczenia PD [26];
- wytyczne Europejskiej federacji towarzystw neurologicznych (EFNS, ang. *European Federation of Neurological Societies*) z roku 2011, opisujące metody leczenia późnego stadium PD [25];
- wytyczne *NHS Calderdale and Huddersfield* z roku 2011, przedstawiające metody leczenia PD [21];
- wytyczne Organizacji międzyuczelnianej w Szkocji (SIGN, ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) z roku 2010, przedstawiające metody diagnostyczne i leczenie PD [35];
- wytyczne *BlueShield of Northeastern New York* z roku 2007 przedstawiające informacje na temat apomorfiny w leczeniu PD [6];
- wytyczne Amerykańskiej akademii neurologicznej (AAN, ang. *American Academy of Neurology*) z roku 2006, przedstawiające metody leczenia fluktuacji ruchowych i dyskinez w PD [2];
- wytyczne Amerykańskiej akademii lekarzy rodzinnych (AAFP, ang. *American Academy of Family Physicians*) z roku 2006, przedstawiające metody diagnostyczne i leczenie PD [33];
- wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia (NICE, ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) z roku 2006, przedstawiające metody diagnostyczne i leczenie PD [19];
- wytyczne Narodowego centrum współpracy w chorobach przewlekłych (ang. *The National Collaborating Centre for Chronic Conditions* z roku 2006, przedstawiające metody diagnostyczne i leczenie PD [40].

W wytycznych szeroko przedstawiano metodykę diagnostyki i leczenia choroby Parkinsona, jednak ze względu na wskazanie apomorfiny w opracowaniu

uwzględniono jedynie informacje dotyczące terapii fluktuacji ruchowych (zespołu przełączenia *on-off*).

W zaawansowanej PD z fluktuacjami ruchowymi zalecane są następujące opcje terapeutyczne:

- wzrost częstotliwości podawania lewodopy;
- dodanie do lewodopy agonisty dopaminy o przedłużonym działaniu np. rotigotyna; może wymagać dopasowania dawki lewodopy;
- dodanie do lewodopy leku z grupy inhibitorów COMT (można użyć produktu złożonego) u większości chorych nie uzyskuje się znacznych efektów;
- dodanie inhibitorów MAOB, często słabo tolerowane;
- zastosowanie propanolu/metoprololu: redukuje białkomocz i aktywne drżenie;
- użycie lewedopy w skojarzeniu z karbidopą w postaci żelu dojelitowego w przypadku ciężkiego upośledzenie fluktuacjami ruchowymi.

Apomorfina jest w wytycznych zalecana u chorych ze stałymi fluktuacjami ruchowymi, którzy nadal odpowiadają na leki dopaminergiczne, ale u których odpowiedź nie jest wystarczająca lub u chorych, którzy nie tolerujących terapii lub u chorych, którzy nie mogą przyjmować innej terapii doustnej np. innych agonistów dopaminy, inhibitorów MAOB i COMT oraz, którzy są przygotowani do rozważenia terapii podawanej we wstrzyknięciach i mają odpowiednie wsparcie by było to możliwe. Apomorfina jest w wytycznych wskazywana jako jedna z ostatnich opcji leczenia.

Ogólnie można stwierdzić, że w pierwszej linii terapii zaburzeń motorycznych wskazywane są:

- agoniści dopaminy, w tym lewodopa o zmodyfikowanym uwalnianiu, zwiększenie dawki lub częstości;
- lewodopa wraz z inhibitorami COMT;
- lewodopa wraz z inhibitorami MAOB.

W kolejnych liniach leczenia ciężkich zaburzeń motorycznych wymieniana jest apomorfina (podawana okresowo w iniekcji jak również nieprzerwanie w ciągłym

wlewie podskórnym) oraz (zazwyczaj oddzielnie opisywane) możliwości stosowania neurochirurgii funkcjonalnej, czyli zabiegi głębokiej stymulacji mózgu (DBS). Zabiegi DBS mogą być stosowane w 3 częściach mózgu, w terapii zaburzeń ruchowych wskazywane są 2 miejsca: jądro niskowzgórzowe lub gałka blada.

DBS jest zazwyczaj określany jako terapia dla chorych, których objawy nie są wystarczająco kontrolowane przez farmakoterapię (najlepszą terapię farmakologiczną), w dobrym ogólnym stanie zdrowia, bez poważnych schorzeń towarzyszących, odpowiadających na leczenie lewodopą (co jest także kryterium diagnostycznym PD), którzy nie mają problemów psychicznych takich jak depresja i demencja.

W opisie nie uwzględniano odrębnych zaleceń dla dyskinez, będących efektem ubocznym stosowania lewodopy i traktowanych zazwyczaj w wytycznych oddzielnie.

Szczegóły dotyczące wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Wytyczne dotyczące leczenia fluktuacji motorycznych (stanów *on-off*) u chorych z chorobą Parkinsona

Organizacja i rok wydania wytycznych	Wytyczne leczenia
NHS Dudley 2012 [9]	Sinemet® (lek złożony z lewodopy i karbidopy) o zwykłym i kontrolowanym uwalnianiu jest wskazany w idiopatycznej PD, zwłaszcza z redukcji czasu *off* u chorych leczonych wcześniej lewodopą/inhibitorami dekarboksylazy lub lewodopą w monoterapii, którzy cierpią na fluktuacje ruchowe. W przypadku ciężkich powikłań ruchowych – rozważyć apomorfinę i zabieg chirurgiczny. Operacja jest właściwa dla mniejszości populacji z PD i ciężkimi powikłaniami ruchowymi. Zabieg obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego (STN) może redukować dyskinezie poprawiać motorykę i codzienną aktywność. Apomorfina podawana okresowo w iniekcjach jest wskazana w przypadku opornych fluktuacji ruchowych (stanów *off*) niewystarczająco kontrolowanych przez lewodopę z inhibitorem dopa-dekarboksylazy lub innymi dopaminergikami W celu zastosowania apomorfiny wymagana jest hospitalizacja i przynajmniej 2 dni premedykacji domperidonem w celu uniknięcia nudności i wymiotów. Ponadto wymagane jest nagłe wstrzymanie terapii przeciw PD na co najmniej 3 dni w celu sprowokowania stanu *off*, ustalenia dawki, ustalenie stosowania innych leków na PD oraz ustalenia schematu podawania apomorfiny. Przeprowadzone jest nauka podawania apomorfiny i rozpoznawania oznak nadchodzącego stanu *off*.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Wytyczne leczenia
PSC 2012 [26]	Preparaty z lewodopą o przedłużonym uwalnianiu mogą być stosowane w celu redukcji fluktuacji ruchowych u chorych w późnym stadium PD jednak nie powinny być to leki pierwszego wyboru (poziom B*) DBS STN może być rozważone jako opcja terapeutyczna u chorych na PD, w celu poprawy funkcji ruchowych i redukcji fluktuacji, dyskinez i redukcji częstości stosowania farmakoterapii (poziom C**). Odpowiedź na lewodopę powinna być rozważona jako czynnik predykcyjny wyników po DBS STN (poziom B*).
EFNS 2011 [25]	W leczeniu fluktuacji ruchowych (skrócenia działania leku *wearing off* lub zespołu przełączenia *on-off*) rekomendowane są: • zwiększenie dawki lewodopy; we wczesnej fazie, gdy fluktuacje dopiero stają się widoczne, zwiększenie częstości podawania lewodopy w ciągu dnia (trend do 4-6 dawek) pozwala łagodzić stany *off* (poziom GPP***); • dodanie inhibitorów COMT lub MAOB; nie można określić które leki powinny być dodane najpierw; • dodanie agonisty dopaminy – lekami pierwszego wyboru są nieergotaminowi agoniści, następnie drugiej linii pergoli i inni agoniści ergotaminowi (poziom B/C***) • zmiana ze standardowej lewodopy do formuły CR (poziom C***); • dodanie amantadyny lub leków antycholinergicznych – wyłącznie u chorych z opornymi stanami *off,* u których zawiodło powyższe leczenie dodanie tych leków może poprawić stan chorego w niektórych przypadkach (poziom GPP***); W leczeniu stanów *off* i porannych dystonii rekomendowane są: • standardowe leczenie stosowane w przypadku skrócenia działania leku może być zastosowane także w stanach *off*; • dodatkowe dawki lewodopy (GPP***); • DBS STN (poziom A***) lub GPi (poziom C***); • toksyna botulinowa (GPP***).
NHS Calderdale and Huddersfield 2011 [21]	W późnej PD z fluktuacjami ruchowymi zalecane są opcje: • wzrost częstotliwości podawania lewodopy; • dodanie agonisty dopaminy o przedłużonym działaniu np. rotigotyna do lewodopy może wymagać dopasowania dawki lewodopy; • dodanie entakaponu (inhibitora COMT) do lewodopy (można użyć produktu złożonego) u większości chorych nie uzyskuje się znacznych efektów; • dodanie inhibitorów MAOB, często słabo tolerowane; • propanol/metoprolol: redukuje białkomocz i aktywne drżenie; • użycie lewodopy w skojarzeniu z karbidopą w postaci żelu dojelitowego w przypadku ciężkiego upośledzenie fluktuacjami ruchowymi. Apomorfina wskazana w przypadkach: 1. chorych ze stałymi fluktuacjami ruchowymi, którzy nadal odpowiadają na leki dopaminergiczne, ale u których odpowiedź nie jest wystarczająca lub chorych którzy nie tolerują terapii lub chorych, którzy nie mogą przyjmować innej terapii doustnej np. innych agonistów dopaminy, inhibitorów MAOB i COMT oraz którzy są przygotowani do rozważenia terapii podawanej we wstrzyknięciach i mają odpowiednie wsparcie by było to możliwe. 2. chorzy niezdolni do przyjmowania długotrwałej terapii lekami doustnymi, ale

Organizacja i rok wydania wytycznych	Wytyczne leczenia
	którzy odpowiadają na leczenie dopaminergiczne 3. chorzy z złośliwym zespołem neuroleptycznym
SIGN 2010 [35]	Inhibitory COMT mogą być rozważone jako terapia mająca na celu redukcję czasu *off* u chorych z zaawansowaną PD i fluktuacjami motorycznymi (poziom A[#]). Okresowe podskórne podawanie apomorfiny może być rozważane jako terapia w celu redukcji czasu *off* u chorych z zaawansowaną PD (poziom A[#]). Podskórna infuzja apomorfiny może być rozważona w przypadku leczenia ciężkich zaburzeń ruchowych (poziom D[#]). W leczeniu zaburzeń ruchowych zalecane są 3 główne strategie: • stosowanie kombinacji doustnych/miejscowych terapii; • bardziej inwazyjne terapie (infuzja apomorfiny lub lewodopy dodwunastniczo); • neurochirurgia, najczęściej głęboka stymulacja mózgu.
BlueShield of Northeastern New York 2007 [6]	Kilka strategii leczenia, monoterapii lub terapii skojarzonych, może być stosowanych w celu złagodzenia stanów *off.* Możliwe rozwiązania to dodanie leku z grupy np. agonistów dopaminy (bromokryptyna, pergolid, pramipreksol, ropinirol) lub inhibitory COMT (entakapon, tolkapon). Zmiana częstotliwości podawania i/lub dawki lewodopy lub zamiana z preparatu o natychmiastowym uwalnianiu na lek o przedłużonym uwalnianiu może również przynieść korzyści. Apomorfina jest agonistą dopaminy wstrzykiwanym chorym na PD podczas stanów *off*. Apomorfina jest stosowana pojedynczo podskórnie w przypadku wystąpienia stanu *off* i pozwala na kontrolę objawów po około 7-14 minutach. Większość chorych stosuje 2-7 iniekcji dziennie w dawce 2 mg do 5 mg.
AAN 2006 [2]	**Wytyczne dla chorych i ich rodzin:** W redukcji stanów *off* mogą być stosowane (słabe dowody): • apomorfina i kabergolina (agoniści dopaminy), apomorfina działa natychmiastowo; • inhibitory MAOB (selegilina) DBS może pomóc kontrolować fluktuacje ruchowe i dyskinezy u chorych na PD. Dostępne są metody stymulujące 3 lokalizacje w mózgu. U 10 do 20% chorych stymulacja mózgu jest odpowiednią metodą leczenia. **Wytyczne dla klinicystów:** W leczeniu stanów *off* stosowane są: • ropinirol, którego wybór jest preferowany względem bromokryptyny (słaby poziom C[##]) • nie ma wystarczających dowodów na na rekomendację innych terapii (poziom U[##]) • DBS STN może pomóc poprawić funkcje motoryczne i zredukować fluktuacje, dyskinezy i użycie farmakoterapii (poziom C[##]) Odpowiedź na lewodopę powinna być rozważona jako czynnik predykcyjny odpowiedzi na DBS STN (poziom B[##]) Młodszy wiek i krótszy czas trwania choroby mogą być czynnikiem predykcyjnym lepszej odpowiedzi na DBS STN (poziom C[##]) Nie ma dowodów pozwalających stwierdzić skuteczność DBS GPi w redukcji komplikacji ruchowych lub użycia farmakoterapii lub poprawy funkcji

Organizacja i rok wydania wytycznych	Wytyczne leczenia
	motorycznych u chorych na w PD (poziom U[##]) Nie ma wystarczających danych pozwalających stwierdzić jakie są czynniki predykcyjne dla DBS GPi (poziom U[##]) Nie ma dowodów pozwalających stwierdzić skuteczność stymulacji jądra brzusznego pośredniego wzgórza (ang. *ventral intermediate thalamic nucleus* – VIM) w redukcji powikłań ruchowych i poprawy funkcji ruchowych u chorych na PD (poziom U[##])
AAFP 2006 [33]	W przypadku występowania ciężkich fluktuacji ruchowych należy rozważyć zastosowanie apomorfiny, natomiast przy braku poprawy zabieg neurochirurgii funkcjonalnej. DBS STN może poprawić kontrolę objawów PD (poziom A[###]).
NICE 2006 [19]	Nie jest możliwe wskazanie uniwersalnej terapii pierwszego wyboru w leczeniu uzupełniającym u chorych na późną PD. Wybór powinien być uzależniony od stanu klinicznego i stylu życia oraz preferencji chorego. Agoniści dopaminy, inhibitory COMT i MAOB są wskazane jako terapia pierwszego wyboru w leczeniu wspomagającym w późnym stadium PD (poziom A[$]). Apomorfina (poziom B[$]) i amantadyna wskazane są w terapii kolejnej linii. Amantadyna jest wskazana w leczeniu dyskinez (poziom C[$]). Lewodopa o zmodyfikowanym uwalnianiu może być stosowana w celu redukcji komplikacji ruchowych, jednak nie jako terapia I linii. Należy rozważyć apomorfinę u chorych z ciężkimi zaburzeniami motorycznymi nie odpowiadającymi na terapię lekami podawanymi doustnie: • APO podawana okresowo w iniekcjach w celu redukcji czasu *off;* • APO w ciągłym wlewie podskórnym w celu redukcji czasu *off* i dyskinez. DBS STN jest odpowiedni dla chorych opornych na farmakoterapię (najlepszą terapię farmakologiczną). Operacja może być rozważona u chorych w dobrym ogólnym stanie zdrowia bez poważnych schorzeń towarzyszących, odpowiadających na leczenie lewodopą, którzy nie mają problemów psychicznych takich jak depresja i demencja (poziom GPP[$]). **Understanding NICE Guidelines 2006:** Zabieg obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego (STN) lub poprzez gałkę bladą (GPi) mogą być zastosowane u chorych: • z komplikacjami motorycznymi, którzy są oporni na farmakoterapię (najlepszą terapię farmakologiczną); • o dobrym ogólnym stanie zdrowia, bez klinicznie istotnych schorzeń towarzyszących; • odpowiadających na lewodopę; • bez klinicznie istotnych aktywnych schorzeń psychicznych, np. depresji i demencji. Obecnie nie ma dowodów umożliwiających zdecydowanie czy preferowana jest STN czy GPi (skuteczniejsza bądź bezpieczniejsza). Przy wyborze metody należy wziąć pod uwagę stan kliniczny i styl życia oraz preferencje chorego.
The National Collaborating Centre for Chronic	Inhibitory COMT mogą być stosowane w celu redukcji fluktuacji ruchowych u chorych z późnym stadium PD. Okresowe podawanie apomorfiny może być stosowane w celu redukcji czasu *off*

Organizacja i rok wydania wytycznych	Wytyczne leczenia
Conditions 2006 [40]	u chorych na PD z ciężkimi komplikacjami ruchowymi (poziom B$^{\$}$). Ciągła podskórna infuzja apomorfiny może być stosowana w celu redukcji stanów *off* i dyskinez u chorych na PD z ciężkimi komplikacjami ruchowymi. Inicjacja terapii powinna być ograniczona do jednostek specjalistycznych a terapia szczególnie monitorowana. DBS STN lub GPi może być stosowana u chorych na PD, którzy: • mają komplikacje ruchowe, które są oporne na terapie farmakologiczną; • mają odpowiedni stan zdrowia bez poważnych chorób towarzyszących; • odpowiadają na lewodopę i nie cierpią na stany psychiczne takie jak depresja lub demencja. Obecnie nie ma dowodów umożliwiających zdecydowanie czy preferowana jest STN czy GPi (skuteczniejsza bądź bezpieczniejsza). Przy wyborze metody należy wziąć pod uwagę stan kliniczny i styl życia oraz preferencje chorego (poziom GPP$^{\$}$).

*poziom B: terapia prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa dla badanych objawów w ocenianym schorzeniu;
**poziom C: możliwe, że terapia jest skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa dla badanych objawów w ocenianym schorzeniu;
***poziom A: udowodniona skuteczność, brak skuteczność lub szkodliwość terapii (co najmniej 1 badanie klasy I lub co najmniej 2 badania klasy II, których wyniki są spójne), poziom B: terapia prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa (co najmniej jedno badanie klasy II lub duże badanie klasy III), poziom C: możliwe, że terapia jest skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa (co najmniej 2 przekonujące badania klasy III); poziom GPP: dowody naukowe są niewystarczające, rekomendacja na podstawie konsensusu „good practice point";
#poziom A: metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie randomizowane ocenione jako 1++ (wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny badań randomizowanych, badanie randomizowane o bardzo niskim ryzyku błędu) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej lub dowodów naukowych składających się z najbardziej znaczących badań ocenionych jako 1+ (dobrze wykonana metaanaliza, przegląd systematyczny badań randomizowanych, badanie randomizowane o niskim ryzyku błędu) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej o spójnych wynikach; poziom D: opisy przypadków i serie przypadków, opinie ekspertów, ekstrapolowane wyniki badań ocenionych jako 2+ (badania kliniczno-kontrolne, kohortowe z niskim ryzykiem zakłócania i błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem że wykazana zależność jest przypadkowa);
poziom B: terapia prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa (co najmniej jedno badanie klasy II lub duże badanie klasy III), poziom C: możliwe, że terapia jest skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa (co najmniej 2 przekonujące badania klasy III), poziom U: dane nieodpowiednie lub sprzeczne z aktualną wiedzą, terapia nie jest sprawdzona
###poziom A: dane spójne, dobrej jakości, zorientowane na chorego;
$poziom A: metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie randomizowane ocenione jako 1++ (wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny badań randomizowanych, badanie randomizowane o bardzo niskim ryzyku błędu) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej lub dowodów naukowych składających się z najbardziej znaczących badań ocenionych jako 1+ (dobrze wykonana metaanaliza, przegląd systematyczny badań randomizowanych, badanie randomizowane o niskim ryzyku błędu) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej o spójnych wynikach lub dowody z *NICE technology apprisal*;
poziom B: dowody naukowe ocenione jako 2++(z wysokiej jakości przeglądów systematycznych badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, badania kliniczno-kontrolne, kohortowe wysokiej jakości z bardzo niskim ryzykiem zakłócania i błędu oraz prawdopodobieństwa , że wykazana zależność jest przypadkowa) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej o spójnych wynikach lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych jako 1++ (wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny badań randomizowanych, badanie randomizowane o bardzo niskim ryzyku błędu) lub 1+ (dobrze wykonana metaanaliza, przegląd systematyczny badań randomizowanych, badanie randomizowane o niskim ryzyku błędu);
poziom C: dowody naukowe ocenione jako 2+ (badania kliniczno-kontrolne, kohortowe z niskim ryzykiem zakłócania i błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem że wykazana zależność jest przypadkowa) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej o spójnych wynikach lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych jako 2++;
poziom GPP: *good practice point* rekomendacja odnośnie najlepszej praktyki klinicznej wydana przez ekspertów opracowujących wytyczne

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych

3.9.2. Rekomendacje międzynarodowe

Odnaleziono 4 dokumenty przedstawiające rekomendacje technologii medycznych stosowanych w leczeniu upośledzających fluktuacji ruchowych (typu *on-off*) u chorych z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo optymalnego leczenia lewodopą (z inhibitorem dekarboksylazy) i/lub agonistą dopaminy:

- rekomendacja PBAC z 2010 roku dotycząca stosowania Duodopy® [27];
- rekomendacja *Greater Manchester Medicines Management Group* z roku 2009, dotycząca zastosowania apomorfiny [15];
- rekomendacja *NHS Scotland* z roku 2006, dotycząca stosowania Duodopy® [22];
- rekomendacja *NICE* z 2003 roku, dotycząca DBS [20].

Jeden z dokumentów przedstawia rekomendacje dotyczące zastosowania apomorfiny. Lek ten wskazany jest w leczeniu fluktuacji ruchowych (zespół przełączenia *on-off*) u chorych na PD opornych na indywidualnie dobraną terapię lewodopą (z inhibitorem dekarboksylazy) i/lub inne leki z grupy agonistów dopaminy. W dokumencie uwzględniono ostrzeżenie odnośnie często występujących działań niepożądanych takich jak senność.

Odnalezione 2 rekomendacje dotyczącą stosowania Duodopy® w leczeniu zespołu przełączenia *on-off*. Jedna z nich jest negatywna (NHS Scotland 2006), skuteczność Duodopy® została udowodniona, jednak stosowanie tej terapii jest nieopłacalne w porównaniu z terapią standardową. Natomiast druga (PBAC 2010) zaleca stosowanie Duodopa® u chorych na chorobę Parkinsona w zaawansowanym stadium, gdy doustna farmakoterapia nie jest już skuteczna, a fluktuacje ruchowe utrzymują się.

Rekomendacja dotycząca zastosowania DBS jest pozytywna. Operacja powinna być brana pod uwagę u chorych z zespołem przełączenia *on-off* wywołanym farmakoterapią.

Szczegóły rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Rekomendacje technologii medycznych stosowanych w leczeniu upośledzających fluktuacji motorycznych (typu *on-off*) u chorych z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo optymalnego leczenia lewodopą (z inhibitorem dekarboksylazy) i/lub agonistą dopaminy

Organizacja i rok wydania wytycznych	Rekomendacje (terapia)	Opis
PBAC 2010 [27]	**POZYTYWNA** (Duodopa®)	Duodopa® jest zalecana u chorych na chorobę Parkinsona w zaawansowanym stadium, gdy doustna farmakoterapia nie jest już skuteczna, a fluktuacje ruchowe utrzymują się.
Greater Manchester Medicines Management Group 2009 [15]	**POZYTYWNA** (apomorfina)	Apomorfina jest wskazana w leczeniu fluktuacji ruchowych (zespół przełączenia *on-off*) u chorych na PD opornych na indywidualnie dobraną terapię lewodopą (z inhibitorem dekarboksylazy) i/lub inne leki z grupy agonistów dopaminy. Apomorfina nie powinna być stosowana u chorych z upośledzeniem oddychania, demencją, chorobami psychotycznymi lub niewydolnością wątroby. Okresowe stosowanie apomorfiny nie jest odpowiednie u chorych, którzy reagują na lewodopę (występuje u nich stan *on*) jednak cierpią na ciężką dyskinezję lub dystonię. Apomorfina nie powinna być stosowana u chorych ze znaną nadwrażliwością na apomorfinę lub jakiekolwiek substancje pomocnicze leku, jak również u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.
NHS Scotland 2006 [22]	**NEGATYWNA** (Duodopa®)	Duodopa® nie jest zalecana do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu zaawansowanej PD z ciężkimi upośledzającymi fluktuacjami ruchowymi u chorych odpowiadających na leczenie lewodopą. Skuteczność Duodopy® została udowodniona, jednak stosowanie tej terapii jest nieopłacalne w porównaniu z terapią standardową.
NICE 2003 [20]	**POZYTYWNA** (DBS)	DBS poprawia motorykę u chorych na chorobę Parkinsona. Operacja powinna być brana pod uwagę u chorych z zespołem przełączenia *on-off* wywołanym farmakoterapią.

Źródło: opracowanie własne na podstawie rekomendacji

3.9.3. Zalecenia i rekomendacje polskie

Odnaleziono dokument AOTM przedstawiający Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2012 z dnia 10 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Duodopa® (lewodopa + karbidopa) we wskazaniu: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona. Rada uważa za uzasadnione finansowanie produktu leczniczego Duodopa® (lewodopa + karbidopa)

we wskazaniu: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona w ramach programu lekowego pod warunkiem zawężenia wskazań do osób, które mają przeciwwskazania do stosowania głębokiej stymulacji mózgu [3].

Ponadto odnaleziono 2 dokumenty przedstawiające zalecenia postępowania terapeutycznego w przypadku fluktuacji ruchowych w chorobie Parkinsona.

W publikacji *Sławek 2012* [37] przedstawiono postępowanie terapeutyczne w różnych fazach zaawansowania choroby Parkinsona.

W przypadku występowania fluktuacji zalecane są:

- przyjmowanie lewodopy na czczo z dużą ilością wody, dodatkiem witaminy C i na stojąco (wyniki badań farmakokinetycznych potwierdzają, że siła grawitacji przyśpiesza przechodzenie leku z żołądka do jelit, gdzie następuje jego wchłanianie);
- unikanie leków zobojętniających kwas żołądkowy oraz preparatów żelaza i wapnia, które zmniejszają przyswajalność lewodopy;
- unikanie spożywania pokarmów bogatobiałkowych razem z lekiem;
- unikanie leków zwalniających perystaltykę (np. równoczesnego podawania leków cholinolitycznych);
- zwiększenie dawek lewodopy i/lub agonisty receptorów dopaminowych;
- dodanie lewodopy do agonisty lub agonisty do lewodopy;
- połączenie standardowego preparatu lewodopy z preparatem o przedłużonym uwalnianiu w jednej dawce;
- zastosowanie lewodopy w postaci tabletek dyspersyjnych (rozpuszczalnych) w przypadku opóźnienia działania leku (*delayed on*);
- dodanie inhibitora COMT (entakapon, tolkapon) do lewodopy;
- dodanie inhibitora MAOB do lewodopy.

W przypadku występowania fluktuacji i dyskinez - po wyczerpaniu innych możliwości leczenia zalecane są:

- zabieg obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego (terapia w całości refundowana);
- podskórne wlewy apomorfiny;
- dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą w postaci żelu (system Duodopa® - preparat dostępny w Polsce, ale nierefundowany).

Na podstawie publikacji *Ząbek 2006* określono współczesne poglądy ekspertów na leczenie operacyjne za pomocą stymulacji elektrycznej wybranych zaburzeń ruchowych (choroba Parkinsona, dystonia) oraz zespołów bólowych (ból ośrodkowy i neuropatyczny) opornych na leczenie farmakologiczne.

Kryteria kwalifikacji chorych do zabiegu STN DBS obejmują (podobnie jak w przypadku innych zabiegów stereotaktycznych):

- właściwą diagnozę PD (wykluczenie przypadków objawowego i atypowego parkinsonizmu w przebiegu np. zaniku wieloukładowego, zwyrodnienia korowo-podstawnego czy postępującego porażenia ponadjądrowego);
- czas trwania PD powyżej 5 lat (pozwala to wyeliminować wątpliwe przypadki, ponieważ większość dodatkowych objawów pojawia się zazwyczaj po takim okresie; pozwala to na optymalne wykorzystanie metod leczenia zachowawczego). Po tym okresie także poprawa po lewodopie, która pojawia się nawet u 25% chorych z MSA w okresie początkowym, już nie występuje;
- wykonanie badania neuroobrazowego (rezonansu magnetycznego mózgu) pozwala wykluczyć przypadki objawowego parkinsonizmu (np. wodogłowia, zmian naczyniowych) oraz ocenić stopień zaniku (nasilony zanik korowo-podkorowy jest przeciwwskazaniem do wykonania zabiegu);
- dobra odpowiedź na leczenie preparatami lewodopy (odpowiednie dawki – do 1 000 mg l-dopy z inhibitorem na dobę, przez minimum 3 miesiące) oraz ocena efektu odstawienia leku (poprawa w III części skali UPDRS o co najmniej 33% po ponownym włączeniu leku).
- zalecenie optymalnej terapii przed zabiegiem powinno być realistyczne. Znalezienie właściwego momentu na wykonanie operacji jest kluczową sprawą i powinno być przedyskutowane z pacjentem. Zabieg nie powinien być

wykonany za wcześnie (przed optymalizacją rozpoznania i leczenia), ale też nie zbyt późno, kiedy chory jest starszy, bardziej narażony na ryzyko rozwoju zaburzeń poznawczych i współistnienie innych schorzeń. Przed zabiegiem chory przez 3 miesiące powinien mieć stabilne dawki leków, a obserwacja pooperacyjna powinna obejmować kontrolę ze szczegółową oceną neurologiczną przynajmniej po 6, 12 i 24 miesiąca;

- wiek chorych do 70. roku życia;
- wykluczenie otępienia i depresji. Niska tzw. rezerwa kognitywna u chorych w starszym wieku stwarza ryzyko powikłań psychotycznych zarówno w czasie długotrwałego zabiegu, jak i w okresie pooperacyjnym. Za przeciwwskazanie uznaje się obecność nawet łagodnego otępienia. Ciężka depresja może wikłać przebieg operacji (brak współpracy chorego) i pooperacyjny, w końcu także wiele zaburzeń ruchowych może się poprawić wskutek efektywnego leczenia depresji. Depresja jest głównym czynnikiem warunkującym pogorszenie jakości życia chorych z długotrwającą PD, dlatego też w razie jej podejrzenia należy zastosować odpowiednie leczenie, aniżeli kierować chorego na leczenie operacyjne;
- wskazaniem do obustronnego STN DBS jest obecność objawów obustronnych, z obecną sztywnością, spowolnieniem ruchowym i drżeniem oraz dyskinezami (pląsawiczymi i/lub dystonicznymi);
- we wszystkich wskazaniach związanych z implantacją stymulatora zawsze należy uwzględnić dobrą współpracę chorego i rodziny, przestrzeganie zasad bezpieczeństwa używania stymulatora (unikanie ekspozycji na pole magnetyczne) i dostępność do ośrodka nadzorującego leczenie. Istotne jest także współwystępowanie innych chorób, które mogą utrudniać przeprowadzenie zabiegu u chorego unieruchomionego przez kilka–kilkanaście godzin na stole operacyjnym (niewydolność krążenia, zatorowość płucna), a także stabilny stan emocjonalny i motywacja, umożliwiające dobrą współpracę w czasie przeprowadzania samego zabiegu. Należy brać pod uwagę objawy, które mogą nie poprawić się po zabiegu. Np. chorzy z

upadkami w okresie poprawy *on* po lewodopie mogą być narażeni na mechaniczne uszkodzenie stymulatora.

Przeciwwskazania do wykonania zabiegów STN DBS obejmują:

- ogólne przeciwwskazania chirurgiczne (np. infekcje, zaburzenia krzepliwości krwi);
- występowanie dodatkowo innych zespołów neurologicznych (opuszkowy, piramidowy, móżdżkowy) – konieczne jest zatem rozpoznanie idiopatycznej choroby Parkinsona, trwającej co najmniej 5 lat od pierwszych objawów;
- nasilone zmiany morfologiczne (zaniki korowo-podkorowe, zmiany naczyniowe w postaci znacznego obniżenia gęstości istoty białej okołokomorowej, licznych hiperintensywnych w czasie T2 ognisk w istocie białej lub ognisk po przebytych udarach) mózgowia w badaniu R&M;
- nasilone zaburzenia poznawcze w stopniu otępienia: wynik MMSE poniżej 23 pkt;
- depresja: wynik skali Montgomery-Asberg (MADRS) powyżej 19 pkt (depresja umiarkowana i ciężka).

3.9.4. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[redacted]

[redacted]

4. Interwencja – apomorfina

Produkt leczniczy Dacepton® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczpospolitej Polskiej dnia 20 marca 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Ever Neuro Pharma. Dacepton® dostępny jest w postaci roztworu do iniekcji 0,05 g/5 ml., opakowania po 1, 5 i 10 ampułek.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) apomorfina należy do grupy farmakoterapeutycznej: N 04 – leki przeciw chorobie Parkinsona; N 04 B – leki dopaminergiczne; N 04 BC – Agoniści dopaminy; kod ATC: N 04 BC 07 [2].

4.1. Działanie leku

Apomorfina bezpośrednio pobudza receptory dopaminowe; jakkolwiek ma właściwości agonistyczne wobec receptorów D1 i D2, nie podziela z lewodopą szlaków transportu ani metabolicznych [2].

Chociaż podawanie apomorfiny u zdrowych zwierząt doświadczalnych zmniejsza szybkość uwalnia impulsów z komórek nigrostriatalnych, a w przypadku małej dawki stwierdzono, że zmniejsza aktywność lokomotoryczną (uważa się, że oznacza to presynaptyczne hamowanie endogennego uwalniania dopaminy), jej działanie w przypadku utraty zdolności ruchowych w parkinsonizmie może wynikać z działania na receptory postsynaptyczne. Takie działanie dwufazowe stwierdza się także u ludzi [2].

Okres połtrwania dystrybucji wynosi 5 (±1,1) minut, a okres połtrwania eliminacji wynosi 33 (±3,9) minuty. Odpowiedź kliniczna jest dobrze skorelowana ze stężeniem apomorfiny w płynie mózgowo-rdzeniowym. Apomorfina jest szybko i całkowicie wchłaniana z tkanki podskórnej, co pozostaje skorelowane z szybkim zapoczątkowaniem działania klinicznego (4-12 minut), a szybki klirens wyjaśnia krótki czas działania klinicznego substancji czynnej (około 1 godzina) [2].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (stanów *on-off*) u chorych z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami dopaminy [2].

4.3. Dawkowanie i przyjmowanie leku

Dacepton® jest przeznaczony do wstrzyknięcia podskórnego, można także podawać w postaci ciągłej infuzji podskórnej za pomocą minipompy i/lub pompy strzykawkowej [2].

Chorzy, zakwalifikowani do leczenia za pomocą produktu Dacepton®, powinni potrafić rozpoznawać u siebie początek objawów stanu *off* oraz wykonywać sobie wstrzyknięcia bądź mieć odpowiedzialnego opiekuna, który w razie potrzeby potrafiłby wykonywać im wstrzyknięcia [2].

Niezbędne jest ustalone podawanie pacjentowi domperydonu, zazwyczaj 20 mg trzy razy na dobę przez co najmniej 2 dni przed rozpoczęciem leczenia [2].

Lek należy wprowadzać w kontrolowanym otoczeniu specjalistycznej kliniki. Chory powinien być kontrolowany przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu choroby Parkinsona (np. neurolog). Leczenie pacjenta lewodopą, z agonistami receptorów dopaminowych lub bez nich, należy zoptymalizować przed rozpoczęciem podawania produktu Dacepton® [2].

Dawka odpowiednia dla każdego pacjenta jest ustalana w schematach zwiększającego się dawkowania. Zaleca się następujący schemat:

1 mg chlorowodorku apomorfiny (0,1 ml), czyli około 15-20 mg/kg mc., można wstrzykiwać podskórnie w fazie hipokinetycznej lub okresie *off* i przez 30 minut obserwuje się czy występuje odpowiedź ruchowa pacjenta [2].

Jeśli odpowiedzi brak lub jest niewystarczająca, wstrzykuje się podskórnie drugą dawkę 2 mg chlorowodorku apomorfiny (0,2 ml) i przez kolejnych 30 minut obserwuje się pacjenta, czy wystąpiła odpowiednia odpowiedź. Dawkowanie można zwiększyć

stosując zwiększające się dawki w odstępach co najmniej 40 minut między kolejnymi wstrzyknięciami, aż do uzyskania zadowalającej odpowiedzi ruchowej [2].

Po ustaleniu odpowiedniej dawki można podać pojedyncze wstrzyknięcie podskórne w dolną część brzucha lub zewnętrzną część uda przy pierwszych objawach epizodu *off*. Nie można wykluczyć u danego pacjenta różnic we wchłanianiu w zależności od miejsca wstrzyknięcia. W związku z tym należy obserwować pacjenta przez kolejną godzinę, aby ocenić jakość jego odpowiedzi na leczenie. Zmian w dawkowaniu można dokonywać w zależności od odpowiedzi pacjenta [2].

Optymalne dawkowanie chlorowodorku apomorfiny rożni się u poszczególnych pacjentów, lecz po ustaleniu pozostaje ono względnie stałe u danego pacjenta. Dawka dobowa leku rożni się w szerokim zakresie u poszczególnych pacjentów, zazwyczaj w zakresie 3 do 30 mg, podawana w 1 do 10 wstrzyknięciach, niekiedy w 12 oddzielnych iniekcjach na dobę. Zaleca się, aby całkowita dawka dobowa chlorowodorku apomorfiny nie przekraczała 100 mg, zaś pojedynczy bolus nie przekraczał dawki10 mg na godzinę [2].

W badaniach klinicznych możliwe było pewne zmniejszenie dawki lewodopy; efekt ten rożni się znacznie u poszczególnych pacjentów i musi być uważnie kontrolowany przez doświadczonego lekarza. Po ustaleniu leczenia u niektórych pacjentów można stopniowo zmniejszyć dawkowanie domperydonu, jednak u niewielu jedynie udało się go skutecznie odstawić bez wymiotów lub niedociśnienia [2].

W przypadku pacjentów, u których odpowiedź w okresie *on* podczas etapu rozpoczynania dawkowania jest dobra, lecz u których podczas leczenia za pomocą przerywanych iniekcji ogólny stopień opanowania objawów pozostawał niewystarczający lub wymagających wielu i częstych iniekcji (ponad 10 na dobę) można rozpocząć lub przejść na ciągłą infuzję podskórną za pomocą minipompy i (lub) pompy strzykawkowej w następujący sposób:

Infuzję ciągłą rozpoczyna się z szybkością 1 mg chlorowodorku apomorfiny (0,1 ml) na godzinę, a następnie zwiększa zależnie od odpowiedzi pacjenta. Zwiększenie szybkości infuzji nie powinno przekraczać 0,5 mg na godzinę w odstępach nie mniejszych niż 4 godziny. Dawka podawana w infuzji w ciągu godziny może wynosić

w zakresie od 1 mg do 4 mg (0,1 ml do 0,4 ml), czyli 0,015 – 0,06 mg/kg mc./h. Infuzję należy podawać wyłącznie w czasie czuwania. Jeśli pacjent nie odczuwa silnych dolegliwości w nocy, nie zaleca się infuzji 24-godzinnych. Wydaje się, że tolerancja na leczenie nie występuje, jeśli okres bez leczenia w nocy wynosi co najmniej 4 godziny. W każdym razie, miejsce infuzji należy zmieniać co 12 godzin [2].

Pacjenci mogą uzupełniać infuzję ciągłą przerywanymi bolusami podawanymi przez zestaw pompy infuzyjnej, jeśli konieczne i jak zalecił lekarz. Podczas ciągłej infuzji można rozważyć zmniejszenie dawkowania innych agonistów dopaminy [2].

Produkt Dacepton® jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Pacjenci w podeszłym wieku są dobrze reprezentowani w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona stanowią znaczny odsetek pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych apomorfiny. Postępowanie w przypadku pacjentów w podeszłym wieku leczonych apomorfiną nie rożni się od pacjentów młodszych [2].

Produktu Dacepton® nie wolno podawać drogą dożylną [2].

4.4. Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste (≥ 1/10), częste (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt częste (≥1/1 000 do <1/100) oraz rzadkie (≥1/10 000 do <1/1 000) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Daceton® [2].

Tabela 4.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych apomorfiną

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	U pacjentów leczonych apomorfiną opisywano niedokrwistość hemolityczną i trombocytopenię	Niezbyt często
	Podczas leczenia chlorowodorkiem apomorfiny rzadko występowała eozynofilia	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Wskutek zawartości pirosiarczynu sodu mogą występować reakcje alergiczne (w tym anafilaksja i skurcz oskrzeli)	Rzadko

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	U pacjentów z parkinsonizmem często występują zaburzenia neuropsychiczne. U tych pacjentów apomorfinę należy stosować ostrożnie. Podczas leczenia chlorowodorkiem apomorfiny występowały zaburzenia neuropsychiczne (w tym przemijające łagodne stany splątania i omamy wzrokowe)	Często
	U pacjentów leczonych agonistami receptorów dopaminowych, w tym apomorfiną, w chorobie Parkinsona, szczególnie w dużych dawkach, stwierdzano objawy patologicznego hazardu, nasilonego libido i hiperseksualności, zazwyczaj przemijające po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Na początku leczenia może wystąpić przemijająca sedacja po podaniu dawki chlorowodorku apomorfiny, ustępująca zazwyczaj po kilku pierwszych tygodniach. Apomorfina powoduje senność. Stwierdzano także zawroty głowy i oszołomienie	Często
	Apomorfina może wywoływać dyskinezy w okresach *on*, które w niektórych przypadkach mogą być ciężkie, a u niektórych pacjentów mogą prowadzić do przerwania leczenia	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Donoszono o przypadkach pacjentów, u których wystąpiło migotanie przedsionków (przemijające lub nawracające) po podskórnym podaniu apomorfiny. Apomorfina może powodować zaburzenia przewodzenia serca, np. wydłużenie odstępu QT/QTc	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często występuje hipotonia ortostatyczna, zazwyczaj przemijająca	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Podczas leczenia apomorfiną donoszono często o ziewaniu	Często
	Donoszono o trudnościach w oddychaniu	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności i wymioty, szczególnie po pierwszym podaniu apomorfiny, zazwyczaj w wyniku niezastosowania domperydonu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Stwierdzano wysypkę miejscową i uogólnioną	Niezbyt często:

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	U większości pacjentów występują reakcje w miejscu podania, szczególnie w przypadku stosowania ciągłego. Mogą obejmować guzki podskórne, stwardnienie, rumień, tkliwość uciskową i zapalenie tkanki podskórnej. Mogą także wystąpić rożne reakcje miejscowe (np. podrażnienie, świąd, siniaczenie i ból).	Bardzo często
	Stwierdzano martwicę i owrzodzenie w miejscu podania.	Niezbyt często
	Donoszono o obrzęku obwodowym.	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne	U pacjentów otrzymujących apomorfinę i lewodopę stwierdzano dodatni wynik testu Coombsa.	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego* Dacepton® [2]

5. Wybór komparatorów (technologii opcjonalnych)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[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 systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania apomorfiny

Na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.* stwierdzono, iż apomorfina nie jest obecnie finansowana ze środków płatnika publicznego zarówno w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych,* jak również nie obejmuje jej refundacja w ramach *Programu lekowego* [23].

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej apomorfina mogłaby być stosowana w ramach *Programu lekowego* leczenia chorych ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (stany *on-off*), które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy oraz mają przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (DBS).

6.2. Sposób finansowania komparatorów (technologii opcjonalnych)

[redacted]

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz rejestry badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register.*

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa apomorfiny przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzoremi monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) w tym *The Uppsala Monitoring Centre* oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Dodatkowo zwrócono się z prośbą do Zamawiającego o udostępnienie danych PSUR (ang. *periodic safety update report*, okresowy raport o bezpieczeństwie).

7.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja**: chorzy ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (stany *on-off*), które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem

dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy oraz mający przeciwwskazania do zastosowania DBS[2];

- **interwencja**: apomorfina w podstaci iniekcji podskórnych (APO SC + OTD) lub infuzji ciągłych (APO CSI + OTD) w schemacie dawkowania zgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [2];
- **komparator**: [redacted]
- **punkty końcowe**: wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, nasilenie dyskinez, ocena stanów *on* i *off*, oraz profil bezpieczeństwa;
- **metodyka**: badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jedno i dwuramienne, badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem 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*) i metaanalizy; w przypadku braku badań „head-to-head" włączane będą badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

[2] W przypadku, gdy w badaniu nie będzie można jednoznacznie stwierdzić, czy u chorych występują przeciwwskazania do zastoswania DBS, badanie takie również będzie włączone do analizy, ze względu na fakt, iż ogólny stan zdrowia oraz zaawansowania choroby nie różni się znacząco od chorych bez przeciwwskazań.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy we wczesnym stadnium choroby Parkinsona, u których nie występują fluktuacje ruchowe;
- **interwencja**: inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator**: niezgodne z założonymi; w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory oraz w przypadku badań jednoramiennych kryterium to nie będzie uwzględniane;
- **punkty końcowe**: nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
- **metodyka**: przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków i tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.3. Strategia wyszukiwania

[redacted]W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

[redacted]

7.4. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (EK, KD). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AP) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 7.2.

7.5. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [17]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*)

[42], a badania jednoramienne zarówno w skali NOS jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [29]. W załączniku 11.6 przestawiono wzory skali (Tabela 227, Tabela 228, Tabela 229).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [14] (wzór skali w załączniku 11.6, Tabela 230).

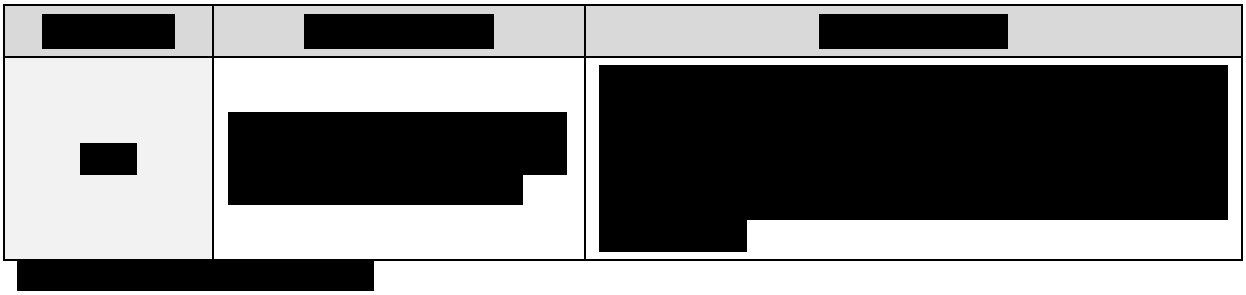
7.6. Analiza statystyczna

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

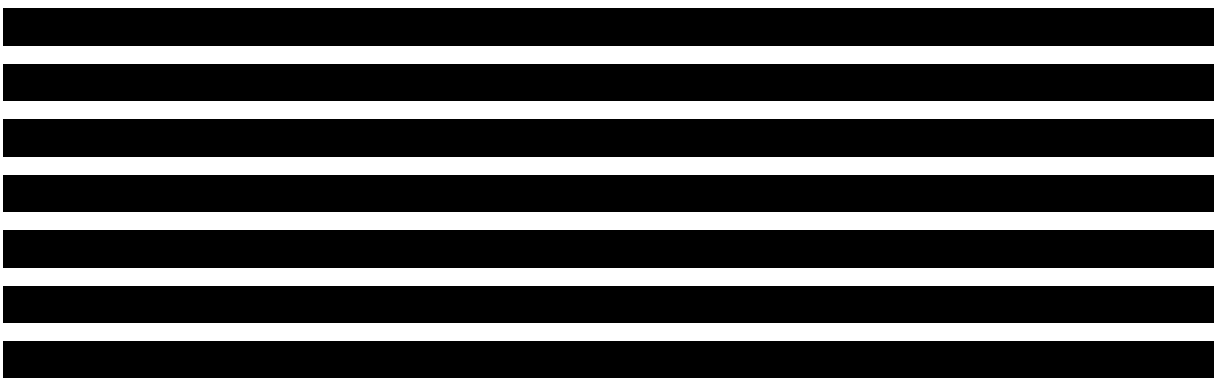


7.7. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 755 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 14 publikacji (9 dla zapytań *apomorfine*, *Dacepton* oraz 5 dla zapytań *Duodopa* i *levodopa/carbidopa*);
- stronę internetową FDA wraz z uwzględnieniem ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania danych leków, odnaleziono łącznie 69 dokumentów lub informacje na temat ocenianej interwencji;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 170 publikacji;
- stronę internetową WHO, w której odnaleziono 28 publikacji;
- stronę internetową URPLWMiPB, w której odnaleziono 4 publikacji.



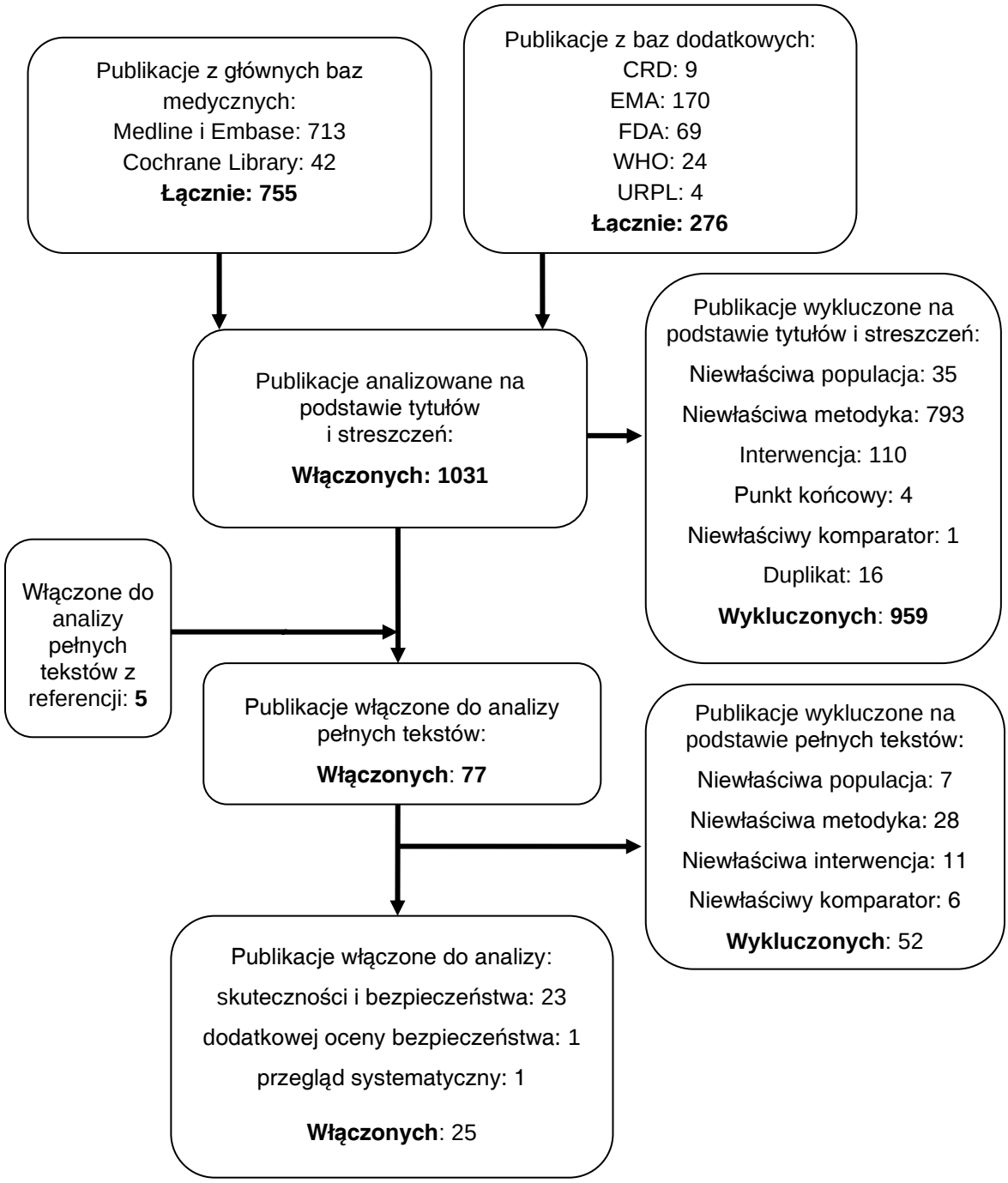
[redacted]

[redacted]

[redacted]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [28]

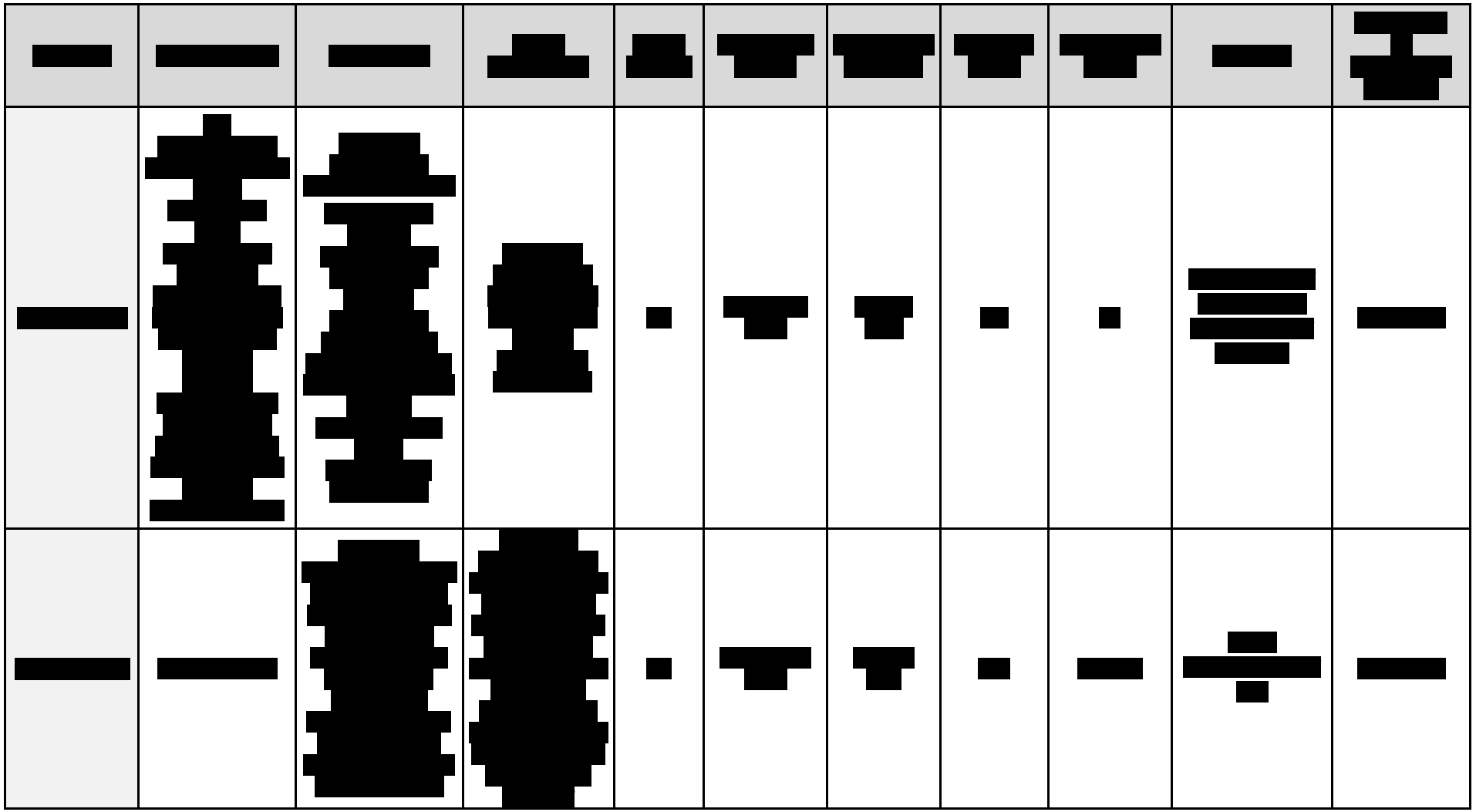
[redacted]

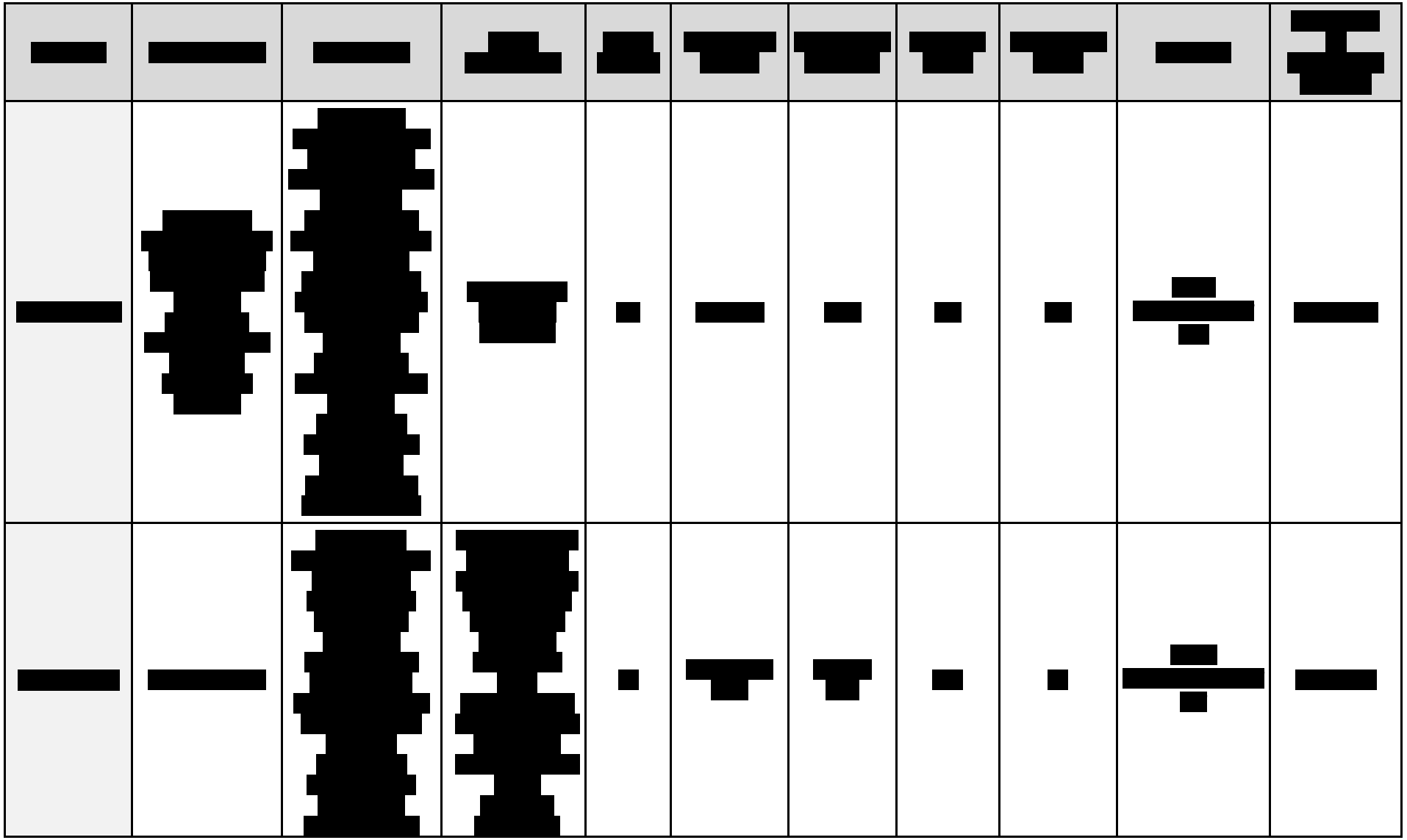
7.7.1. Metodyka włączonych badań

7.7.1.1. Badania randomizowane

[redacted]

Tabela 7.
Metodyka badań włączonych do analizy





7.7.1.2. Badania nierandomizowane z grupą kontrolną

[redacted]

Tabela 8.
Metodyka badań włączonych do analizy

7.7.1.3. Badania nierandomizowanej bez grupy kontrolnej, subpopulacja z przeciwwskazaniami do terapii DBS

[redacted]

Tabela 9.
Metodyka badań włączonych do analizy

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

7.7.1.4. Badania nierandomizowanej bez grupy kontrolnej

[redacted]

Tabela 10.
Metodyka badań włączonych do analizy

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

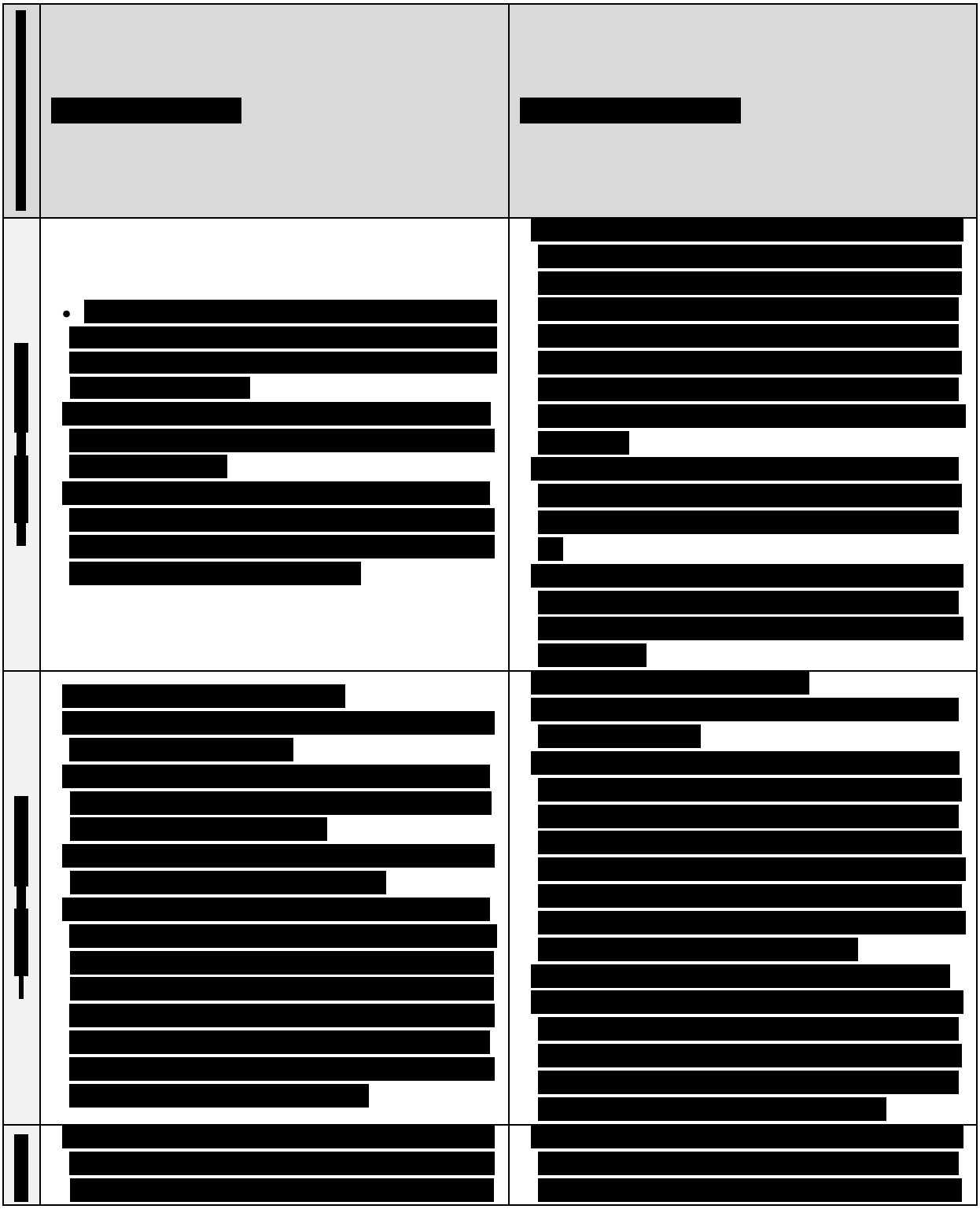
7.7.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych

7.7.2.1. Badania randomizowane

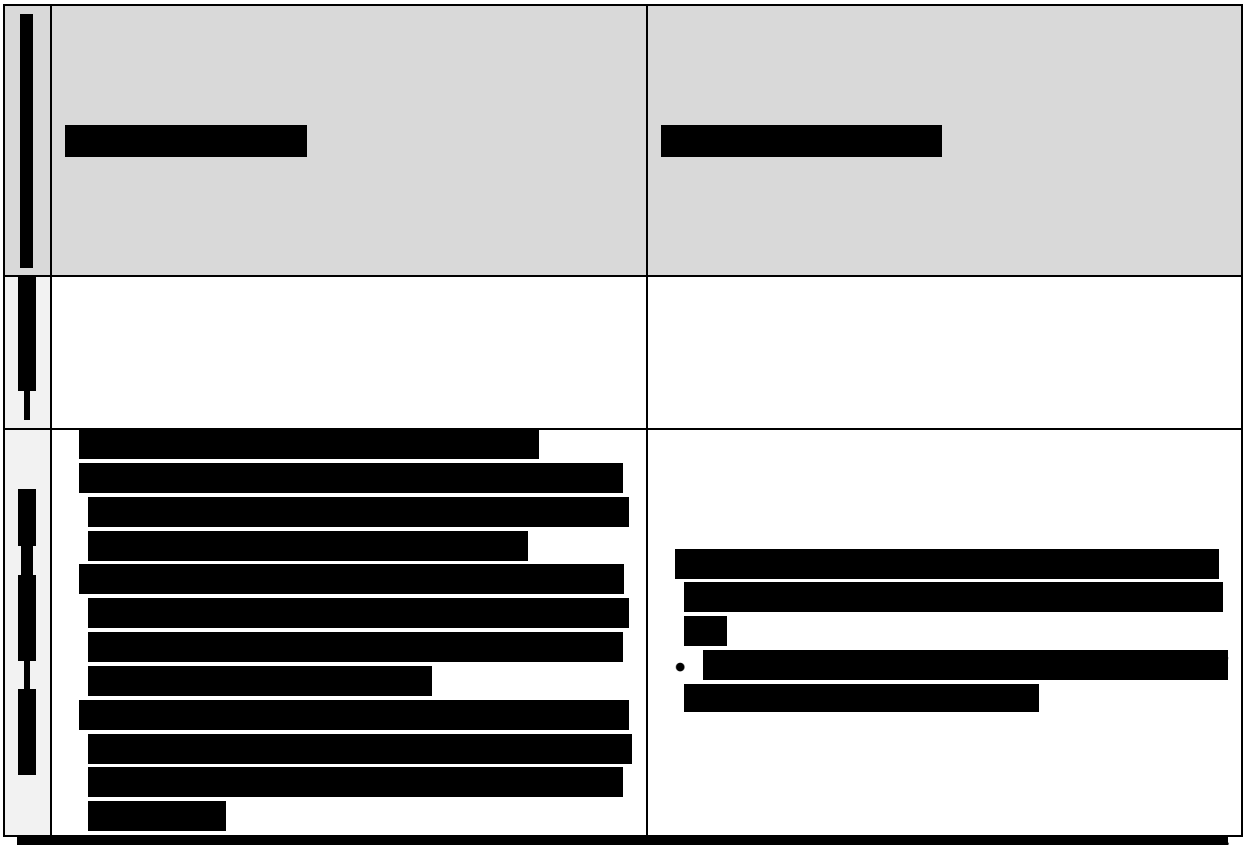
[redacted]

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia do konkretnych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy



[redacted]



7.7.2.2. Badania nierandomizowane z grupą kontrolną

Tabela 12.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy

[redacted]

7.7.2.3. Badania nierandomizowanej bez grupy kontrolnej, subpopulacja z przeciwwskazaniami do terapii DBS

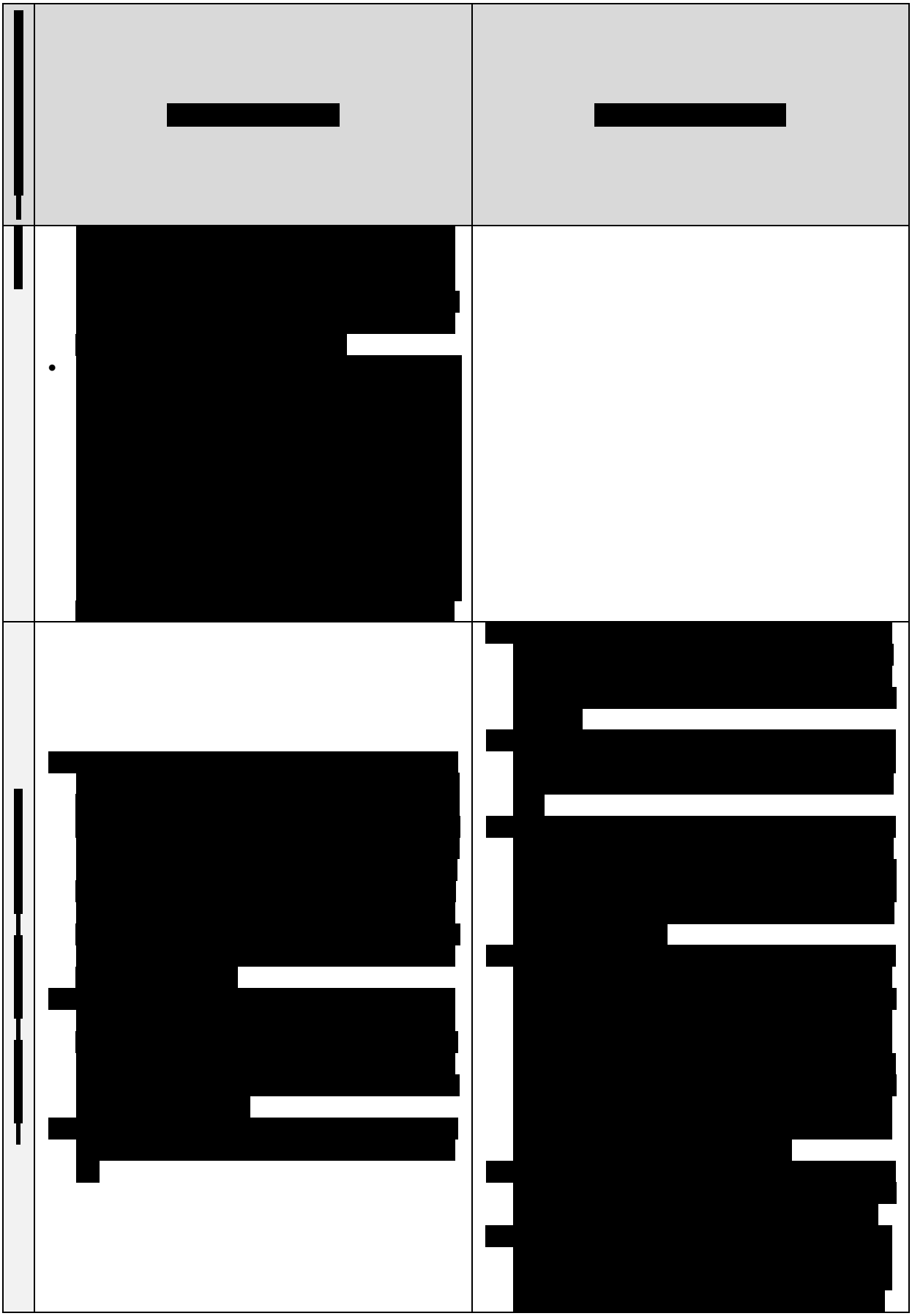
[redacted]

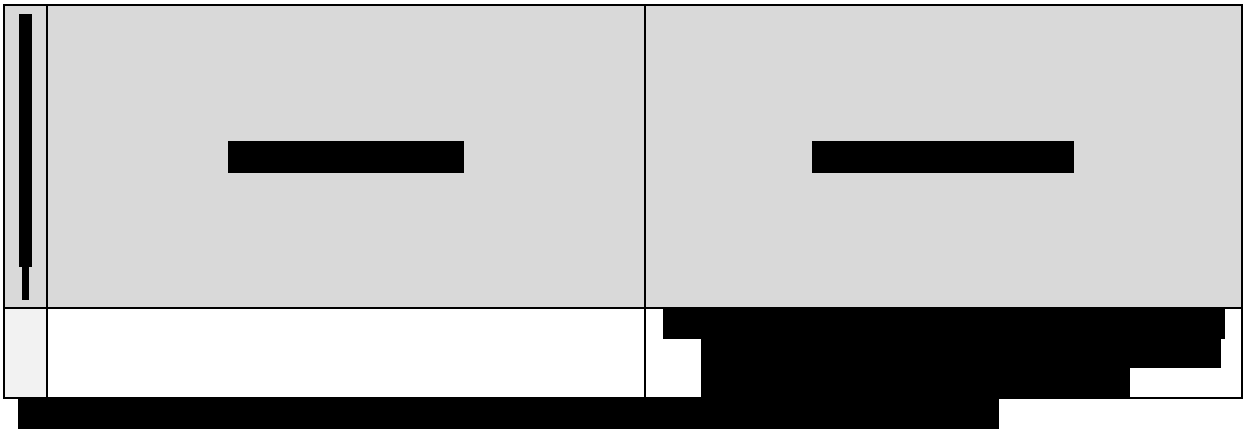
[redacted]

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	• [redacted]	[redacted]

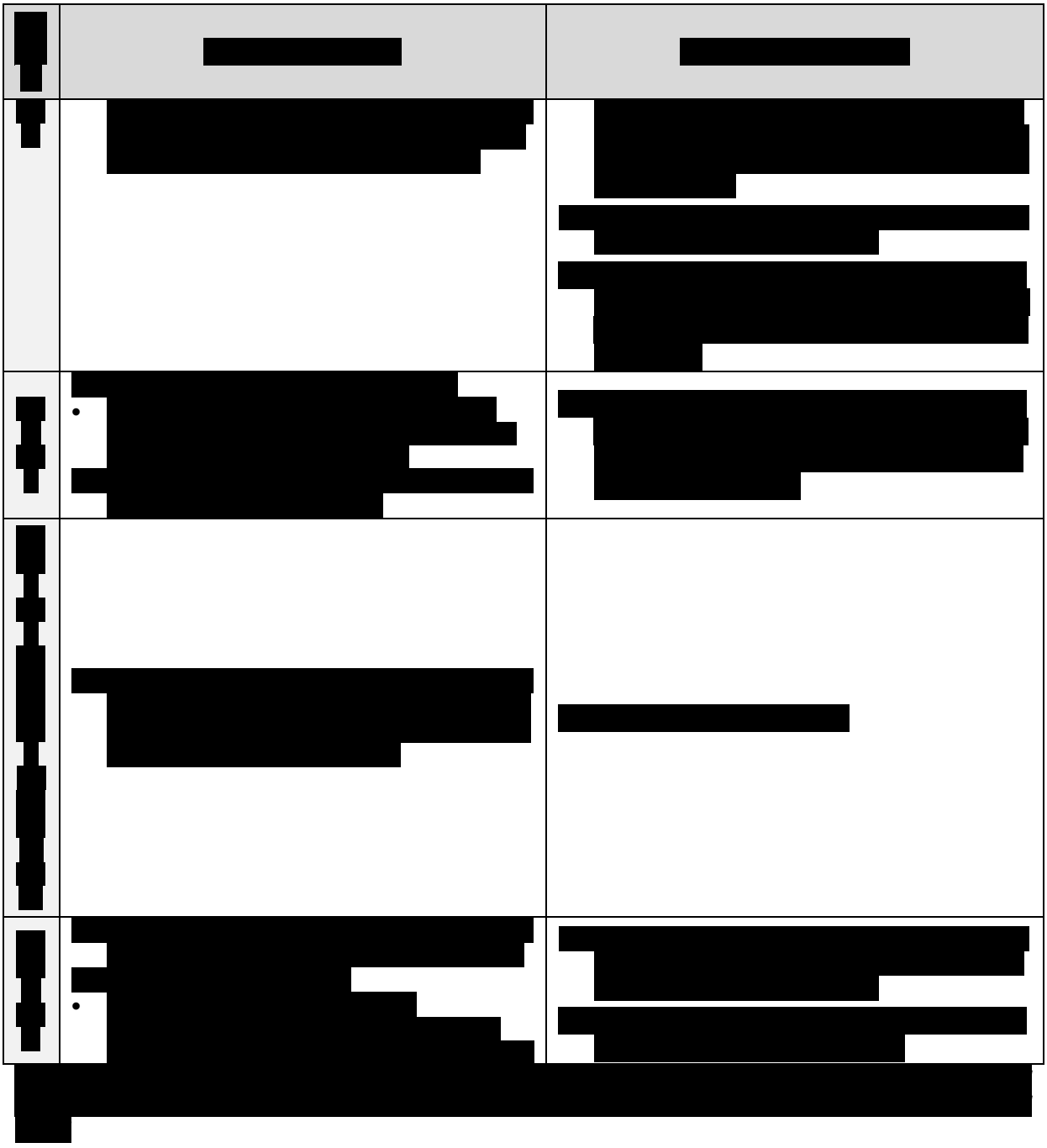




7.7.2.4. Badania nierandomizowanej bez grupy kontrolnej

Tabela 14.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	• [redacted]	[redacted]
[redacted]	• [redacted] • [redacted]	[redacted]
[redacted]	• [redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]



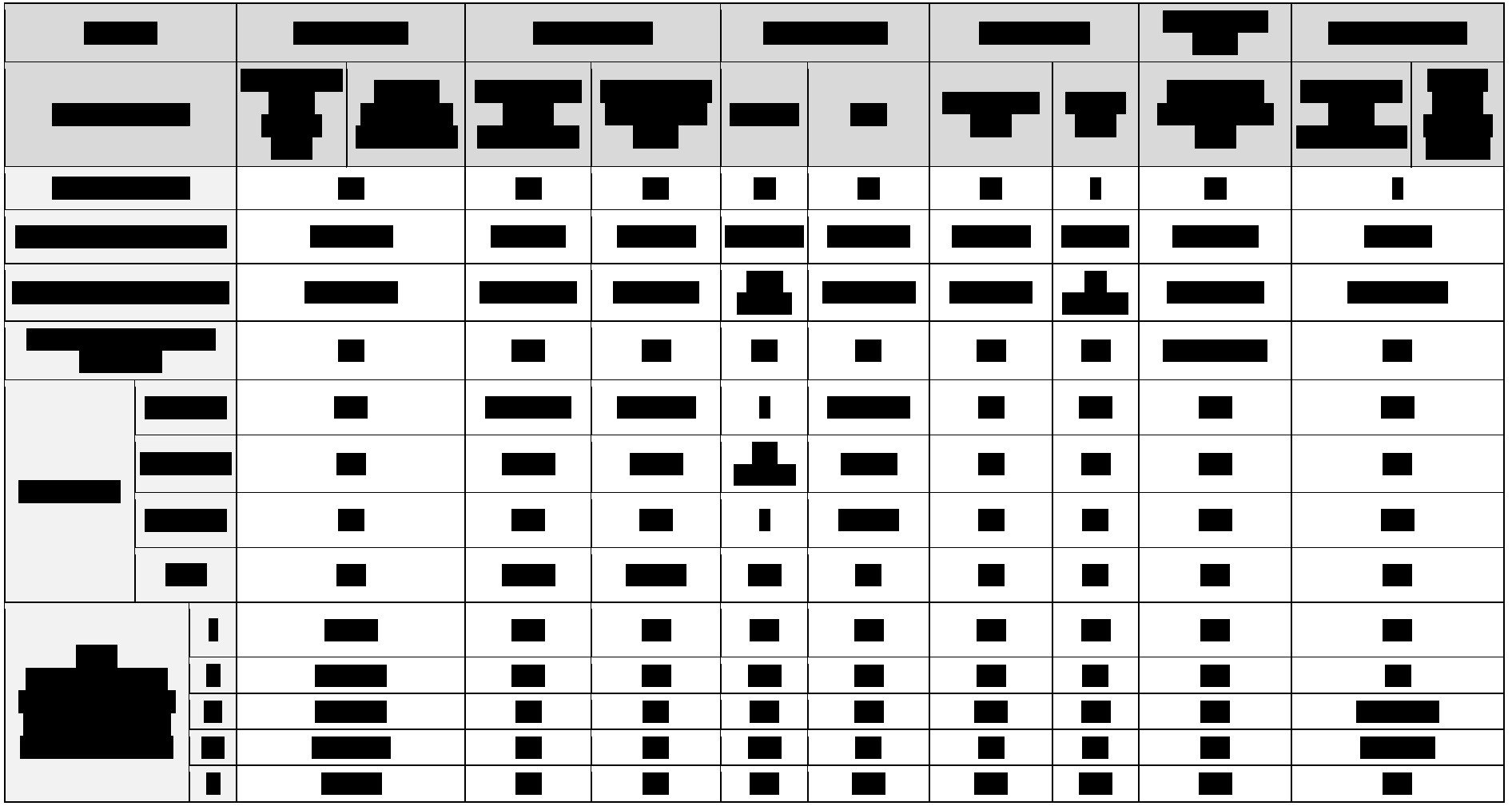
7.7.3. Charakterystyka chorych włączonych do badań

7.7.3.1. Badania randomizowane

[redacted]

[redacted]

Tabela 15
Charakterystyka chorych w badaniach włączonych do analizy



[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

7.7.3.2. Badania nierandomizowane z grupą kontrolną

Tabela 16
Charakterystyka chorych w badaniach włączonych do analizy

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

7.7.3.3. Badania nierandomizowanej bez grupy kontrolnej, subpopulacja z przeciwwskazaniami do terapii DBS

[redacted]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17
Charakterystyka chorych w badaniach włączonych do analizy

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

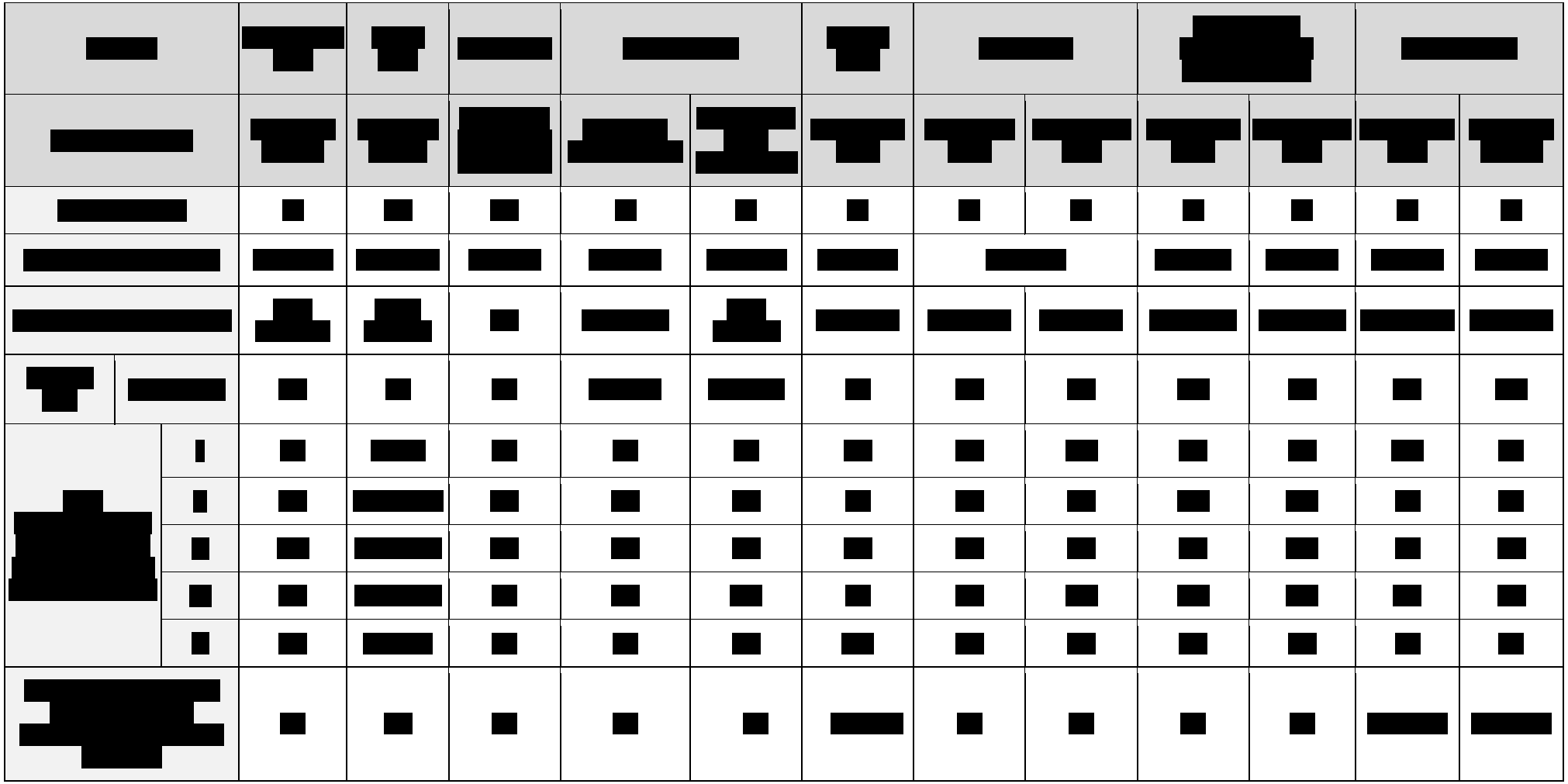
[redacted]

7.7.3.4. Badania nierandomizowanej bez grupy kontrolnej

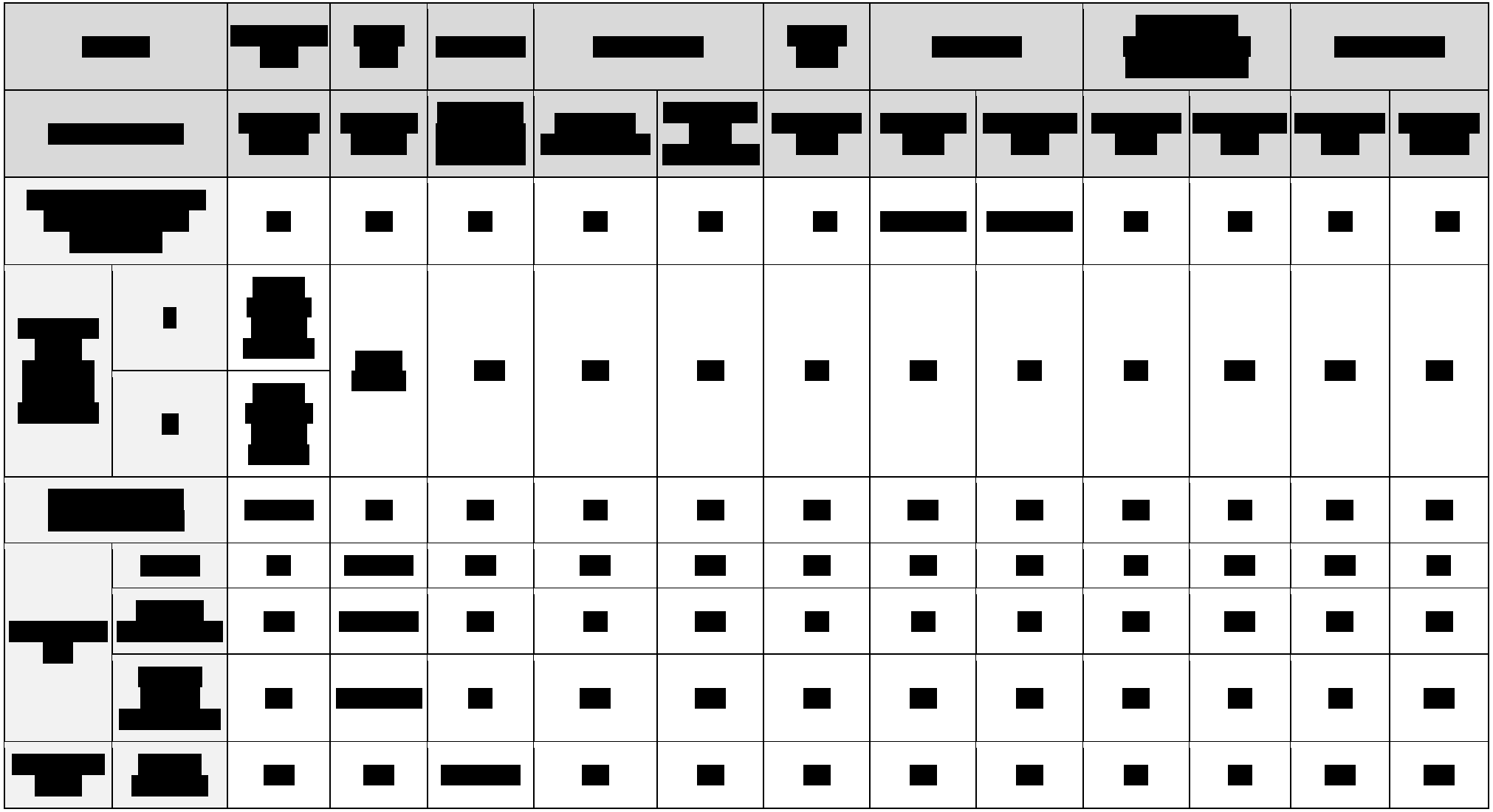
[redacted]

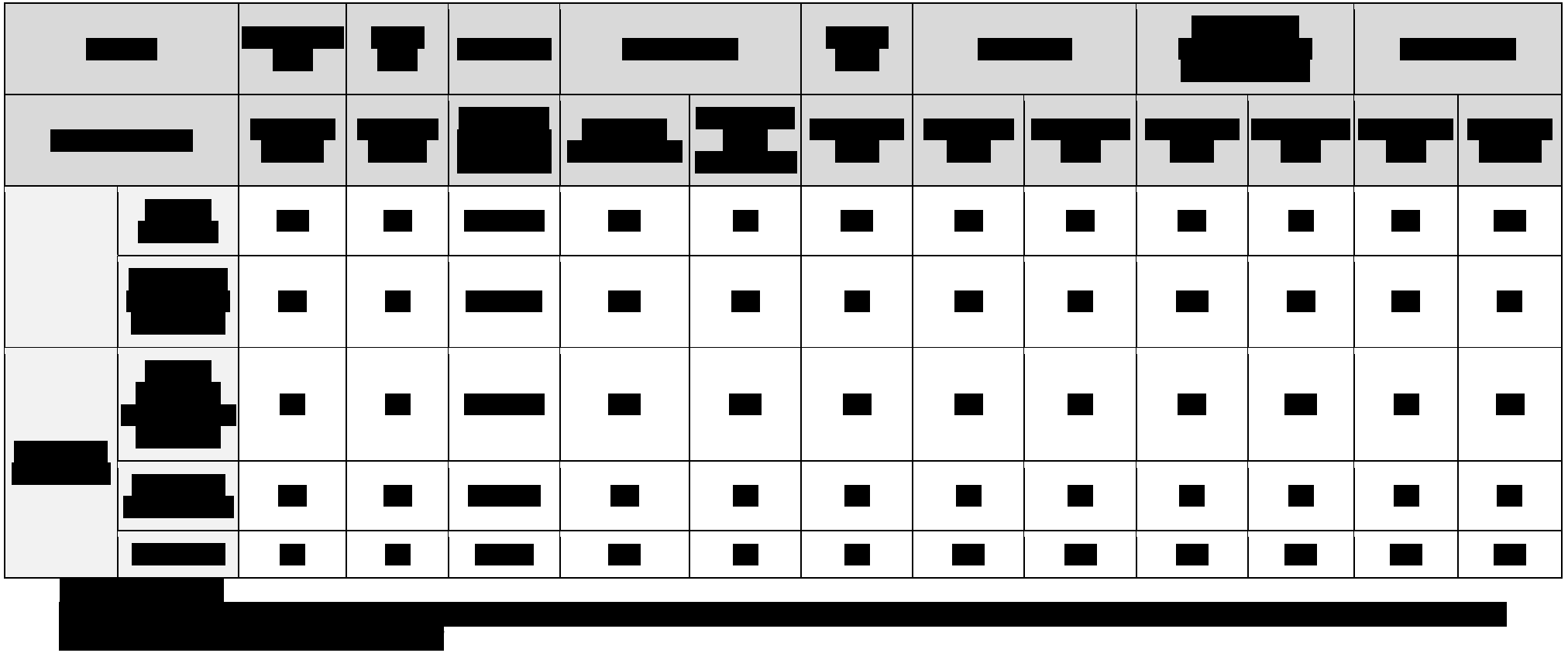
[redacted]

Tabela 18
Charakterystyka chorych w badaniach włączonych do analizy



[redacted]												
[redacted]												
[redacted]												
[redacted]												
[redacted]												
[redacted]												
[redacted]												
[redacted]												
[redacted]												





7.7.4. Stosowane interwencje

7.7.4.1. Badania randomizowane

[redacted]

Tabela 19.
Opis interwencji w badaniach włączonych do analizy

7.7.4.2. Badania nierandomizowane z grupą kontrolną

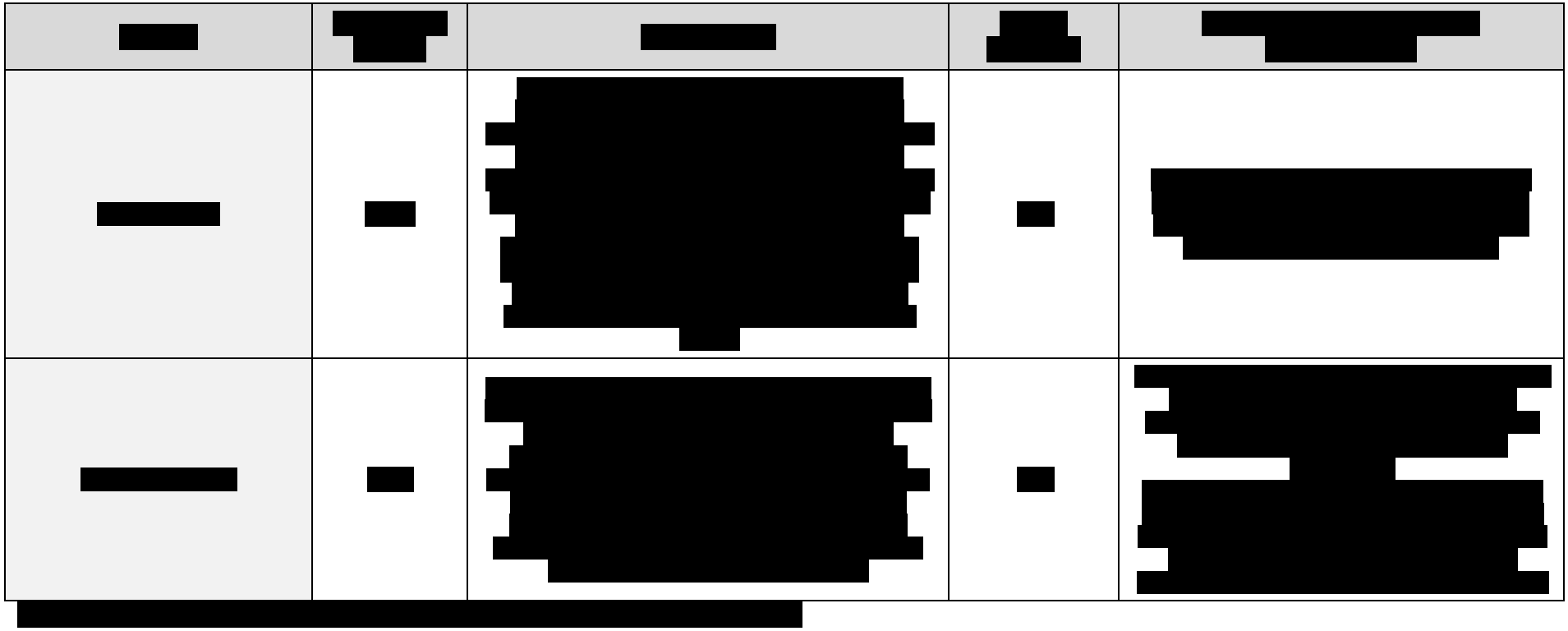
[redacted]

Tabela 20.
Opis interwencji w badaniach włączonych do analizy

7.7.4.3. Badania nierandomizowanej bez grupy kontrolnej, subpopulacja z przeciwwskazaniami do terapii DBS

[redacted]

Tabela 21.
Opis interwencji w badaniach włączonych do analizy



7.7.4.4. Badania nierandomizowanej bez grupy kontrolnej

[redacted]

Tabela 22.
Opis interwencji w badaniach włączonych do analizy

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	

[redacted]

7.7.5. Punkty końcowe (oceniane parametry)

Punkty końcowe odnoszące się do skuteczności stosowania apomorfiny zostały szczegółowo przedstawione poniżej w podrozdziałach dotyczących poszczególnych rodzajów badań.

Punkty końcowe odnoszące się do profilu bezpieczeństwa zostały przedstawione jedynie ogółem, a szczegółowy opis znajduje się w poszczególnych rozdziałach przedstawiających wyniki.

Według *Cochrane Handbook* [16] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa działanie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że nie jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to zdarzenie niepożądane, gdyż działanie niepożądane jest zawsze związane z interwencją.

W rozdziałach dotyczących profilu bezpieczeństwa działania i zdarzenia niepożądane zostały przedstawione w oddzielnych tabelach.

Grupy działań bądź zdarzeń niepożądanych zostały utworzone na podstawie klasyfikacji MedDra [38].

7.7.5.1. Badania randomizowane

We włączonych do analizy badaniach randomizowanych oceniane były następujące punkty końcowe:

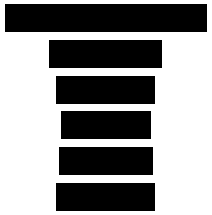
- zmiana wyniku w skali UPDRS (Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona, ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scales*) III;
- procentowa zmiana wyniku w skali UPDRS III;
- nasilenie dyskinez;
- zmiana nasilenia dyskinez;

- zmiana oceny sprawności manualnej – uderzenia ręką (ang. *hand tapping score*);
- procentowa zmiana oceny sprawności manualnej – uderzanie ręką (ang. *hand tapping score*);
- ocena sprawności manualnej ogółem – uderzenia ręką (ang. *hand tapping score*), chód oraz przypinanie pinesek na tablicy (ang. *pinboard*);
- zmiana w teście szybkości stawiania kroków – WSST (ang. *Webster Step Seconds Test*);
- procentowa zmiana w teście szybkości stawiania kroków – WSST;
- częstość występowania przełączenia na stan *on*;
- częstość występowania opóźnienia przełączenia na stan *on*;
- czas trwania opóźnienia przełączenia na stan *on* [min];
- nasilenie stanów *off*;
- zmiana częstości występowania stanów *off* [n/dobę];
- procentowa zmiana częstości uniknięcia stanów *off*;
- częstość występowania stanów *off* [n/dobę]*;*
- zmiana czasu trwania stanów *off* [godz./dobę];
- czas trwania stanów *off* [min/dobę];
- czas trwania stanów *on* [min/dobę];
- wynik w skali oceny zaburzeń motorycznych Columbia;
- jakość odpowiedzi na leczenie;
- sprawność ruchowa oceniana przez chorego jako czas do odpowiedzi na leczenie [min];
- czas trwania ruchów mimowolnych [min/dobę];
- częstość występowania ruchów mimowolnych [n/dobę];
- profil bezpieczeństwa.

Podsumowanie ocenianych punktów końcowych oraz ich definicje i sposób kalkulacji wyniku podano w poniższych 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]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

7.7.5.2. Badania nierandomizowane z grupą kontrolną

We włączonych do analizy badaniach nierandomizowanych z grupą kontrolną oceniane były następujące punkty końcowe:

- wynik w skali PDQ-8 (Kwestionariusz Choroby Parkinsona, ang. *Parkinson's Disease Questionnaire*);
- zmiana w skali niepełnosprawności Webstera;
- czas przejścia (ang. *walking time*) [s];
- wynik w skali UPDRS IV;
- wynik w skali UPDRS III;
- wynik w skali AIMS (Skala Oceny Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych, ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*);
- czas trwania stanów *off* [godz./dobę];
- procentowa zmiana dawki lewodopy [mg/dobę];
- dawka lewodopy [mg/dobę];
- wynik w skali oceny sprawności psychicznej (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*);
- wynik w skali oceny depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*);
- wynik testu oceny mentalności (ang. *Mini Mental State Examination*);
- wynik w skali NMSS (Skala Oceny Pozaruchowych Objawów Choroby, ang. *Non Motor Symptoms Scale*);
- profil bezpieczeństwa.

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				

[redacted]

[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

7.7.5.3. Badania nierandomizowane bez grupy kontrolnej, subpopulacja z przeciwwskazaniami do terapii DBS

We włączonych do analizy badaniach nierandomizowanych bez grupy kontrolnej, obejmujących subpopulację z przeciwwskazaniami do terapii DBS, oceniane były następujące punkty końcowe:

- wynik w skali UPDRS III (w stanie*on* i w stanie *off*);
- wynik w skali UPDRS III - dla zaburzeń osiowych (w stanie*on*);
- nasilenie dyskinez (oceniane częścią skali UPDRS IV);
- nasilenie dyskinez (w stanie*on*);
- czas trwania dyskinez (ocena chorego) [% doby];
- czas trwania stanów *on* (ocena chorego) [% doby];
- czas trwania stanów *off* (ocena chorego) [% doby];
- czas trwania stanów pośrednich (ocena chorego) [% doby];
- czas trwania stanów *off* i pośrednich (ocena chorego) [% doby];
- suma punktów dla fluktuacji ruchowych (komponenty skali UPDRS IV);
- czas trwania stanów *off* [godz./dobę];
- częstość występowania stanow *off* [n/dobę];
- wynik w skali UPDRS II (w stanie*on* i w stanie *off*);
- wynik w skali UPDRS IV;
- wynik w skali UPDRS (ogółem) (w stanie *off*);
- zaburzenia chodu (w stanie *off*);
- wynik w skali Hoeh i Yahr (w stanie*on* i w stanie *off*);
- wynik w skali Schwab i England (w stanie*on* i w stanie *off*);
- wynik w skali UPDRS I;
- wynik w skali MDRS (Skala Demencji Mattisa, ang. *Mattis Dementia Rating Scale*);
- wynik testu Stroop'a – słowa, kolory, kolory/słowa, interferencja;
- wynik testu łączenia punktów – część A, część B, część B – część A;
- wynik testu oceniającego fluencję – kategorialną;
- wynik testu oceniającego fluencję – literalna;

- wynik testu sortowania kart z Wisconsin – kategorie, błędy, błędy perseweracyjne;
- nasilenie upośledzenia funkcji poznawczych (w stanie *off*);
- nasilenie halucynacji (w stanie *off*);
- dawka ekwiwalentu lewodopy [mg/dobę];
- dawka lewodopy [mg/dobę];
- profil bezpieczenstwa.

Podsumowanie ocenianych punktów końcowych oraz ich definicje i sposób kalkulacji wyniku podano w poniższych 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]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

7.7.5.4. Badania nierandomizowane bez grupy kontrolnej

We włączonych do analizy badaniach nierandomizowanych bez grupy kontrolnej oceniane były następujące punkty końcowe:

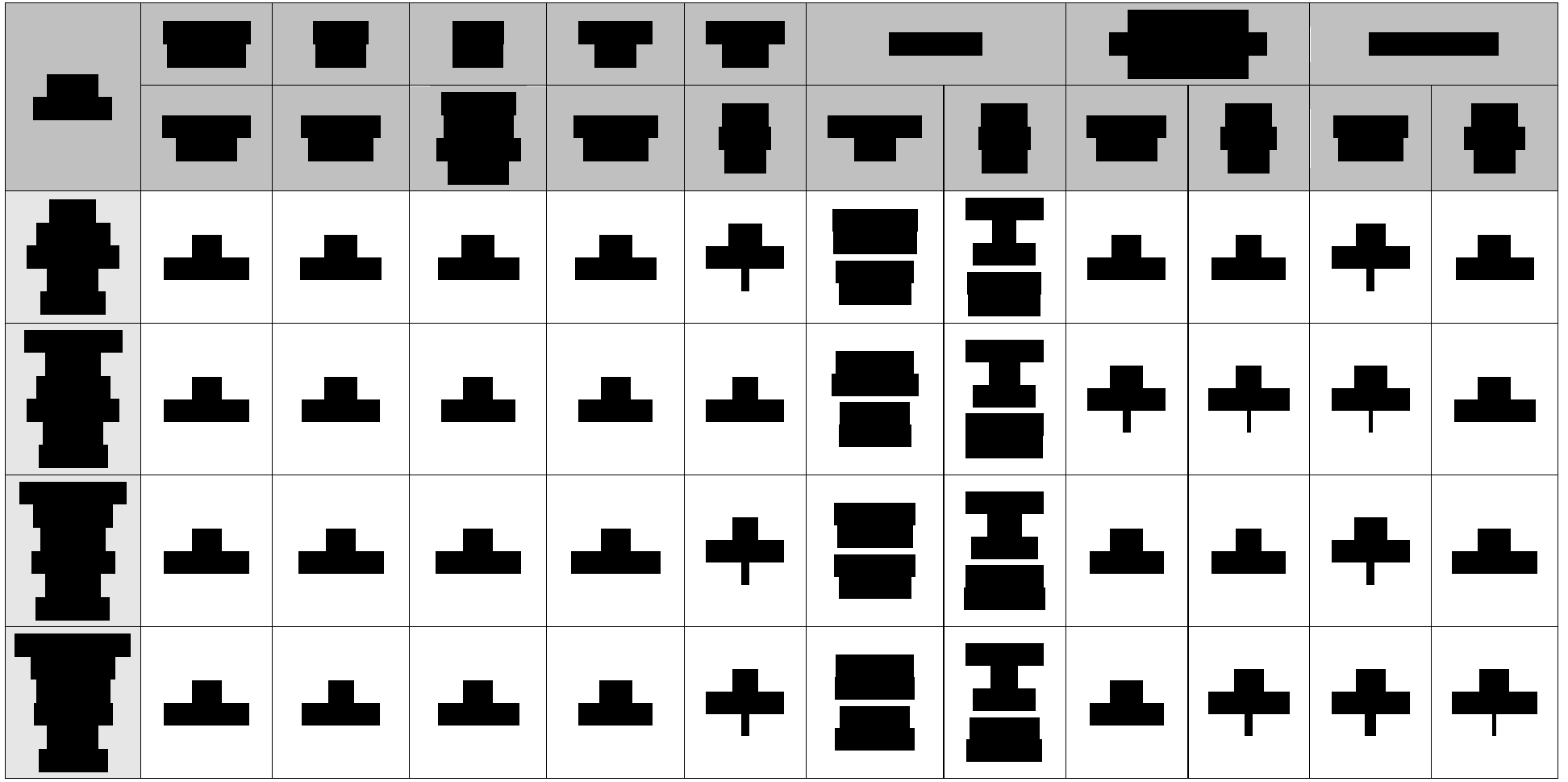
- wynik w skali UPDRS III;
- nasilenie dyskinez (skala Obeso);
- poprawa, brak zmian i pogorszenie w nasileniu dyskinez (skala Obeso);
- czas trwania dyskinez (skala Obeso);
- poprawa, brak zmian i pogorszenie w czasie trwania dyskinez (skala Obeso);
- nasilenie dyskinez (wynik w skali AIMS)
- nasilenie dyskinez [%];
- redukcja nasilenia dyskinezy [%];
- maksymalna redukcja nasilenia dyskinezy [%];
- czas do osiągnięcie maksymalnej redukcji nasilenia dyskinezy [m-ce];
- czas trwania stanów *off* [godz../dobę];
- czas trwania stanów *off* [% doby];
- częstość występowania stanow *off* [n/dobę];
- redukcja czasu trwania stanów *off* o co najmniej 50%;
- wynik w skali Hoeh i Yahr (w stanie*on* i w stanie *off*);
- poprawa, brak zmian i pogorszenie wyniku w skali Hoeh i Yahr (w stanie*on* i w stanie *off*);
- wynik w skali Schwab i England (w stanie*on* i w stanie *off*;
- poprawa, brak zmian i pogorszenie wyniku w skali Schwab i England (w stanie*on* i w stanie *off*);
- wynik w skali UPDRS II;
- ogólna ocena terapii APO przez chorych lub ich opiekunów;
- ogólna ocena terapii (wystąpienie istotnej poprawy, niewielkiej poprawy, braku zmiany lub pogorszenia) przez chorego oraz lekarza;
- dawka lewodopy [mg/dobę];
- liczba dawek lewodopy [n/dobę];
- konieczność stosowania lewodopy;

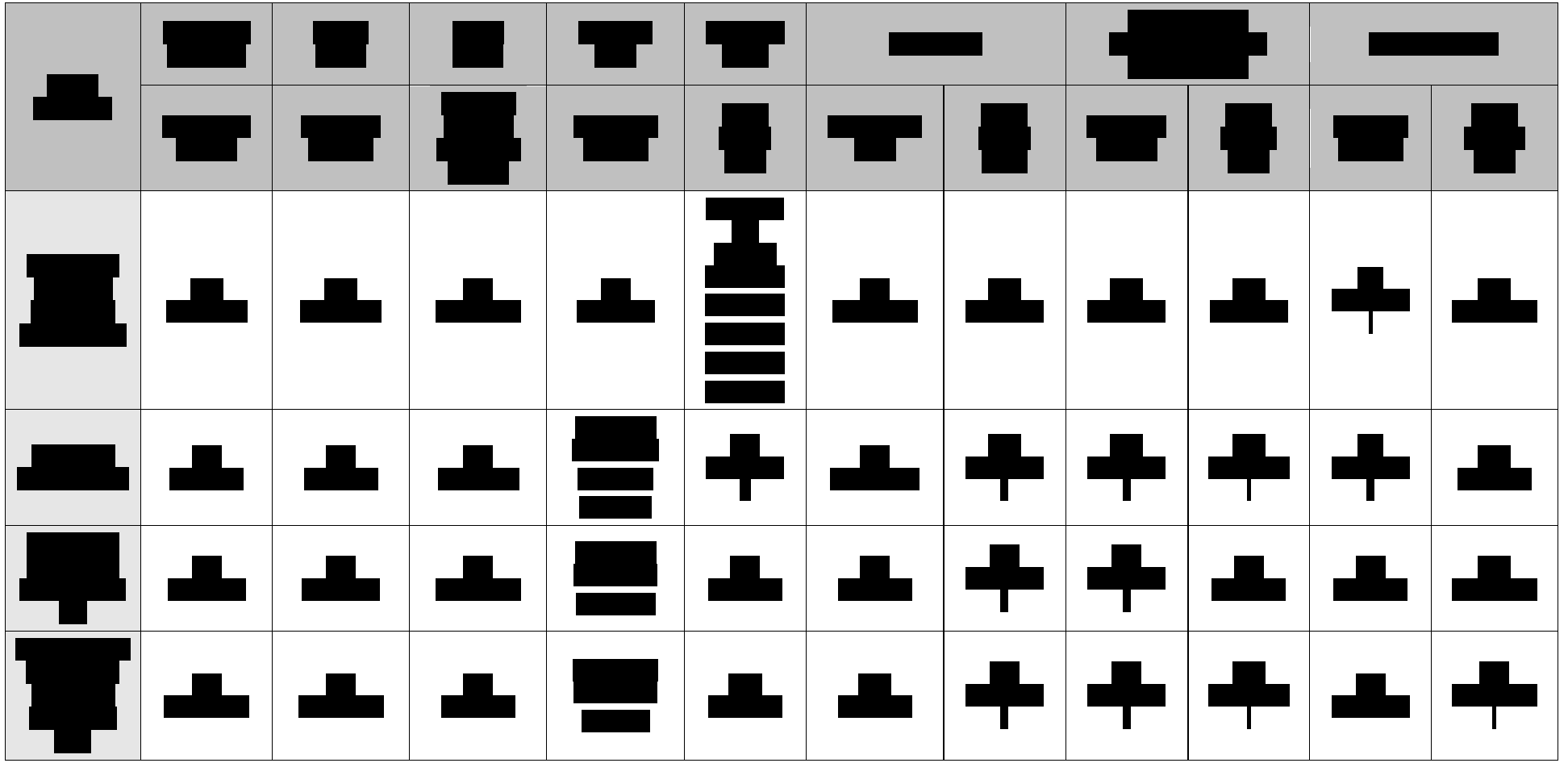
- profil bezpieczeństwa.

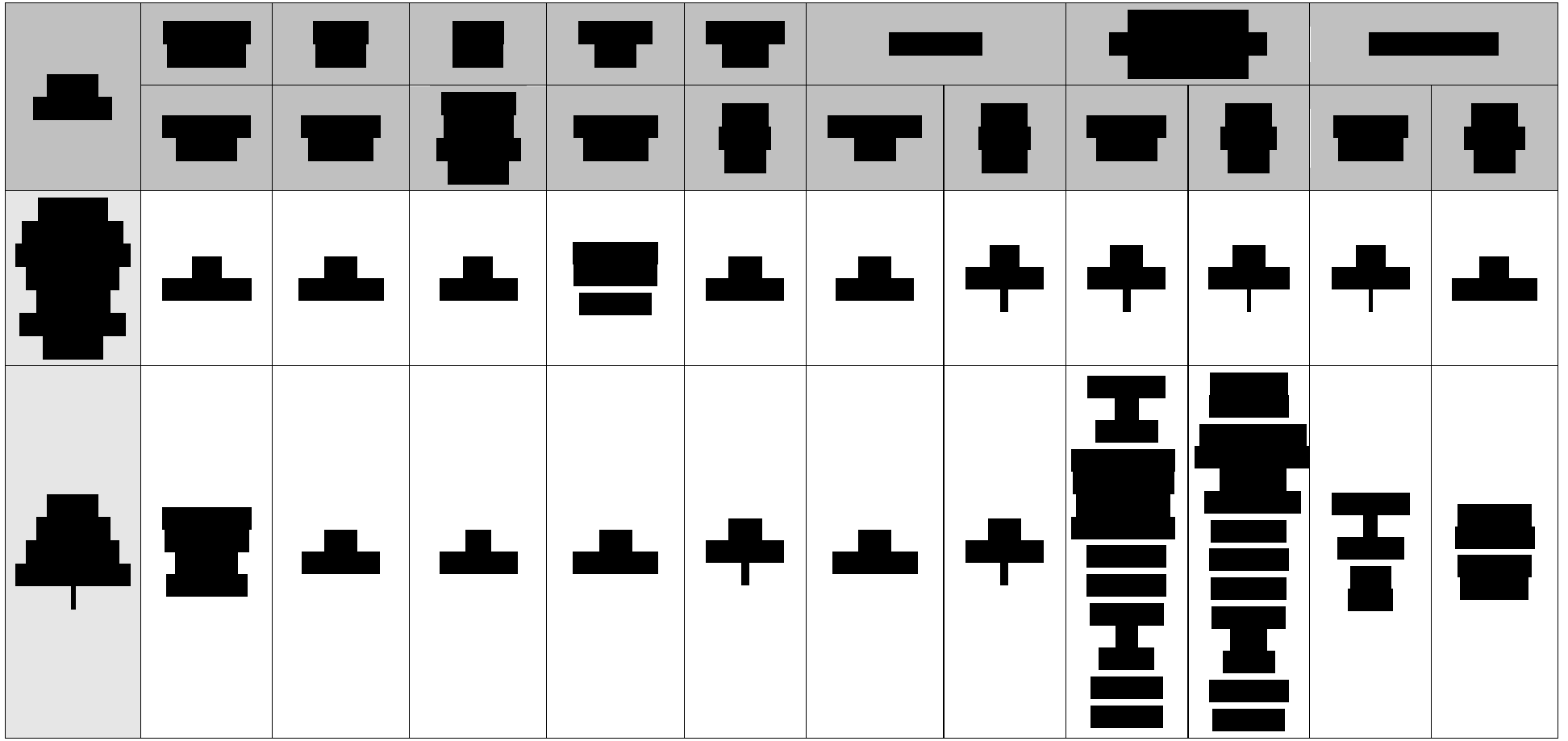
Podsumowanie ocenianych punktów końcowych oraz ich definicje i sposób kalkulacji wyniku podano w poniższych tabelach.

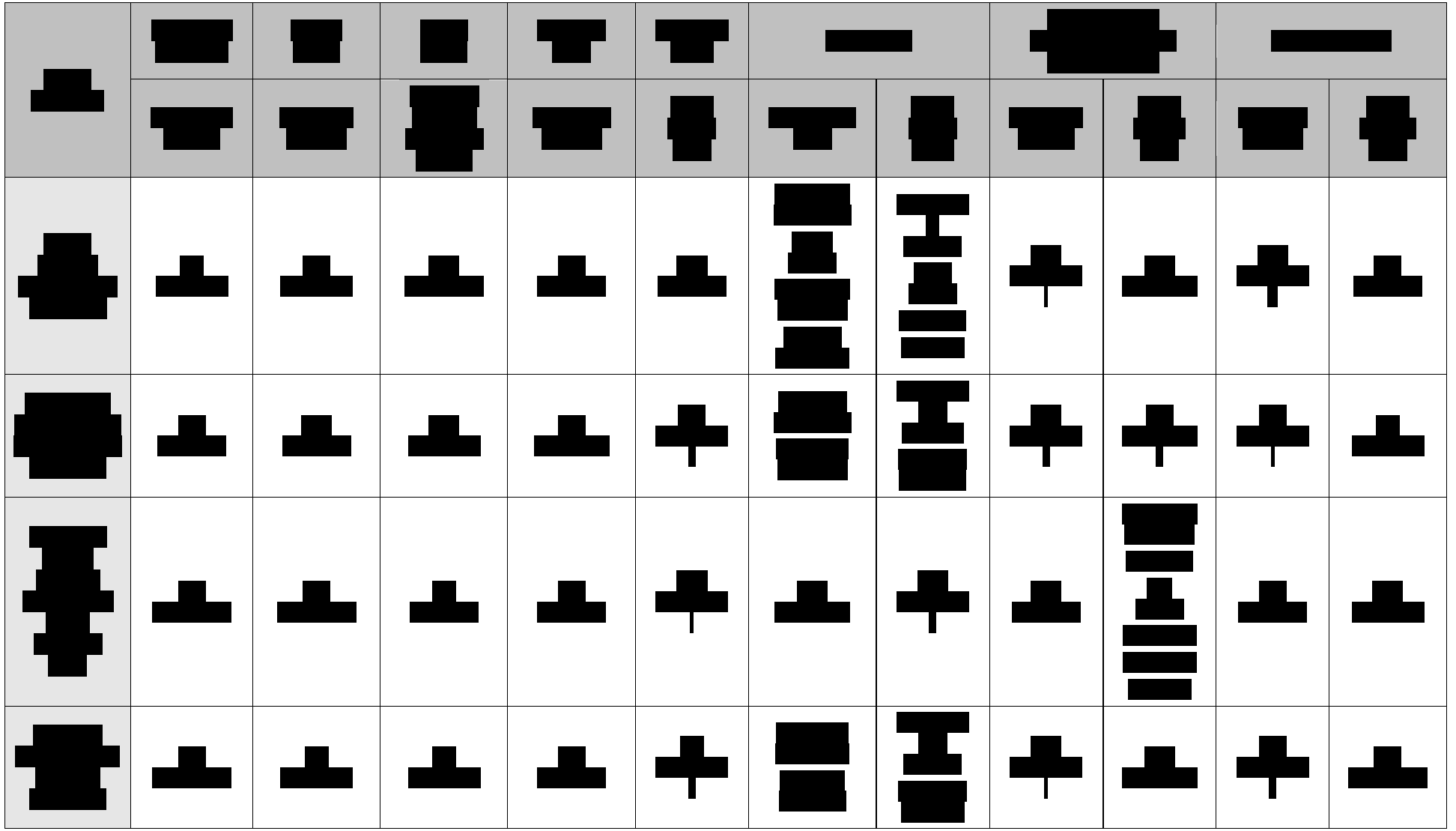
[redacted]

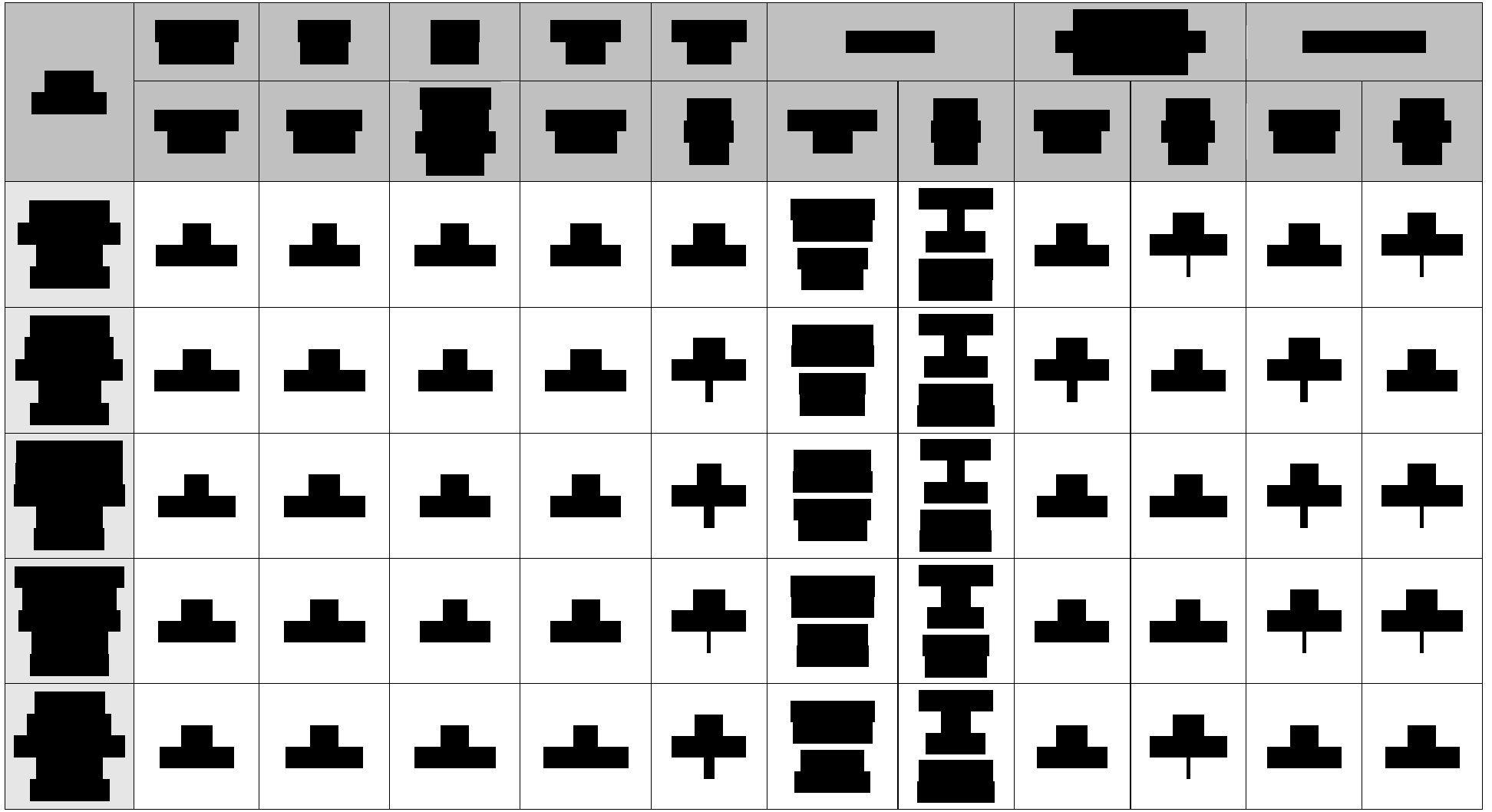
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[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]

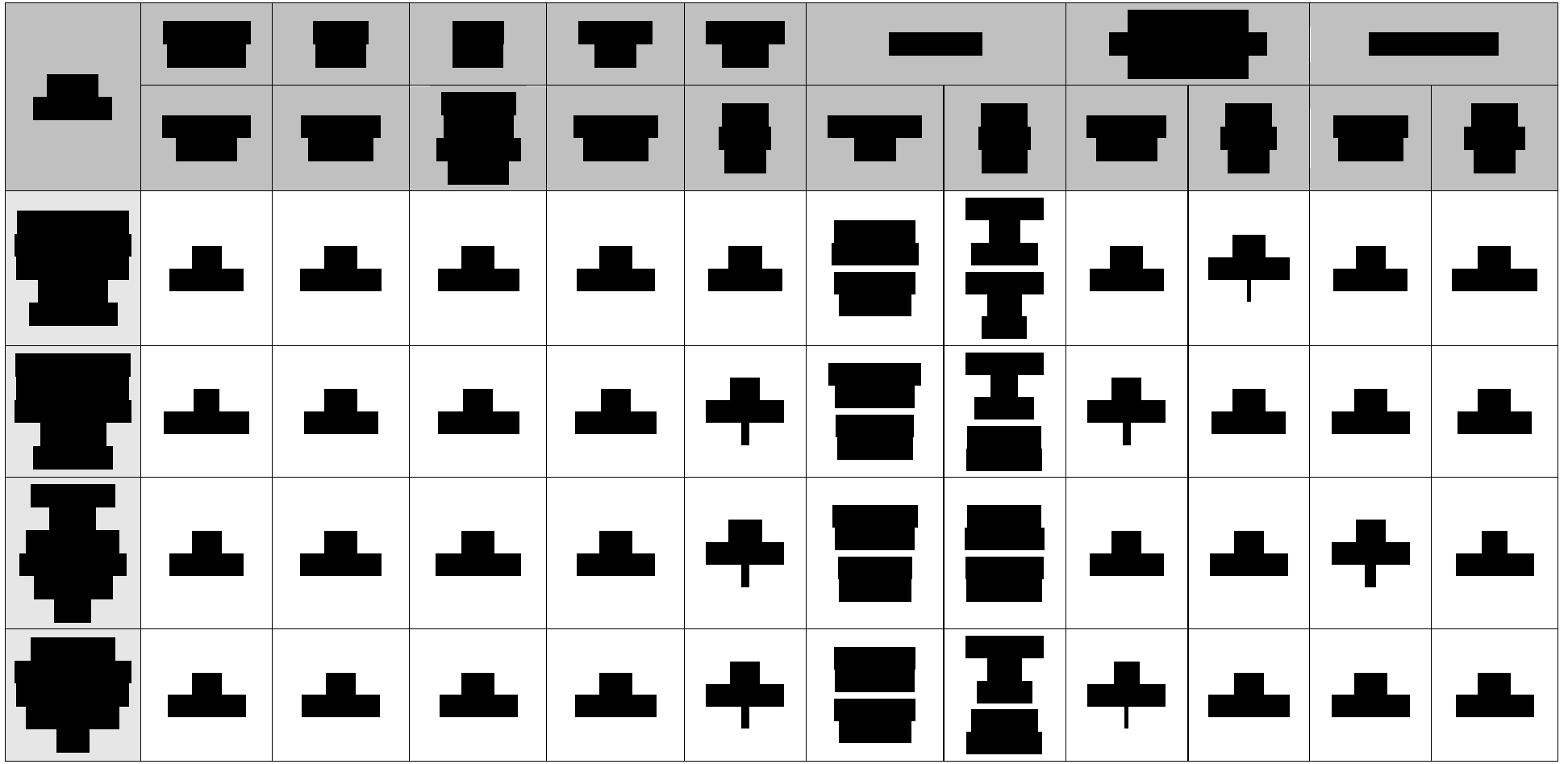


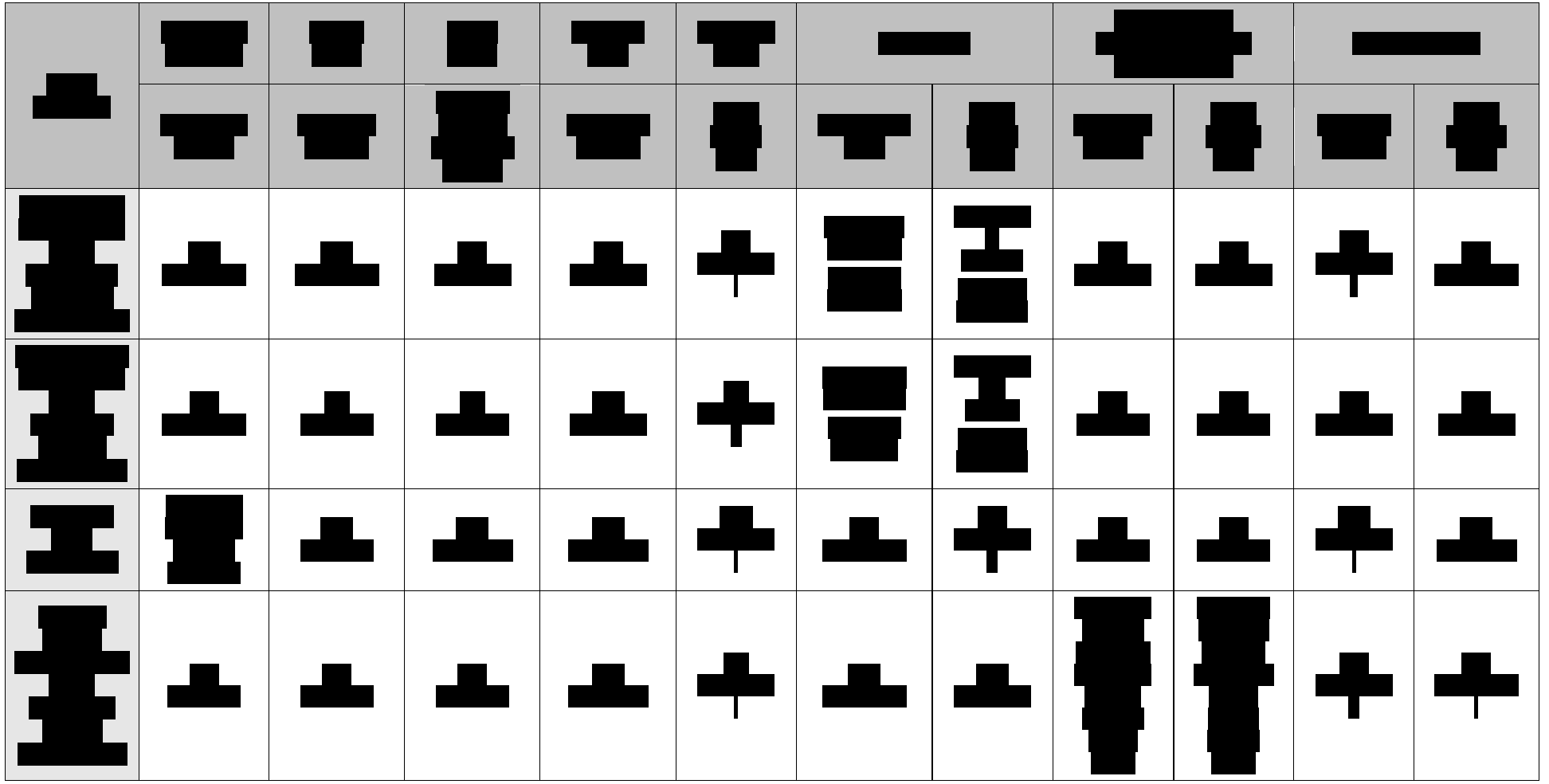


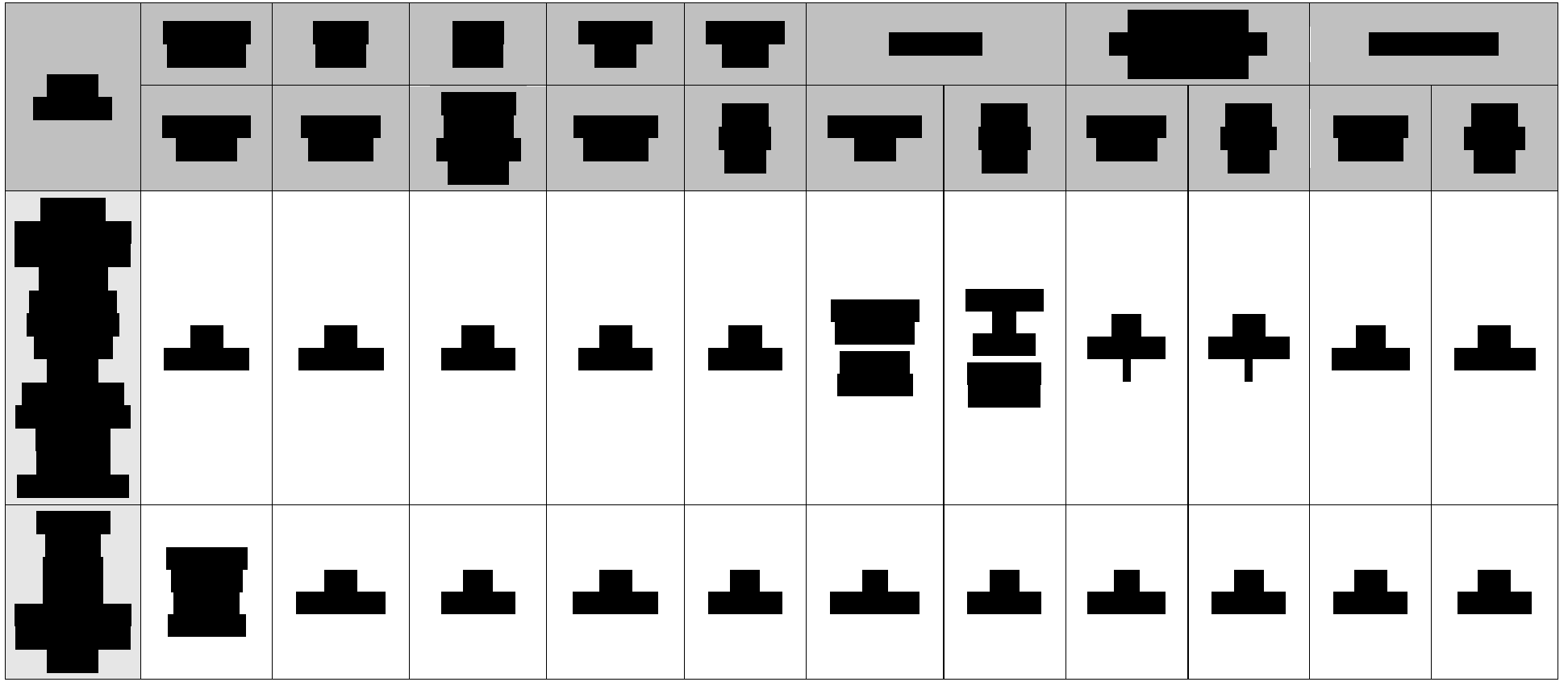


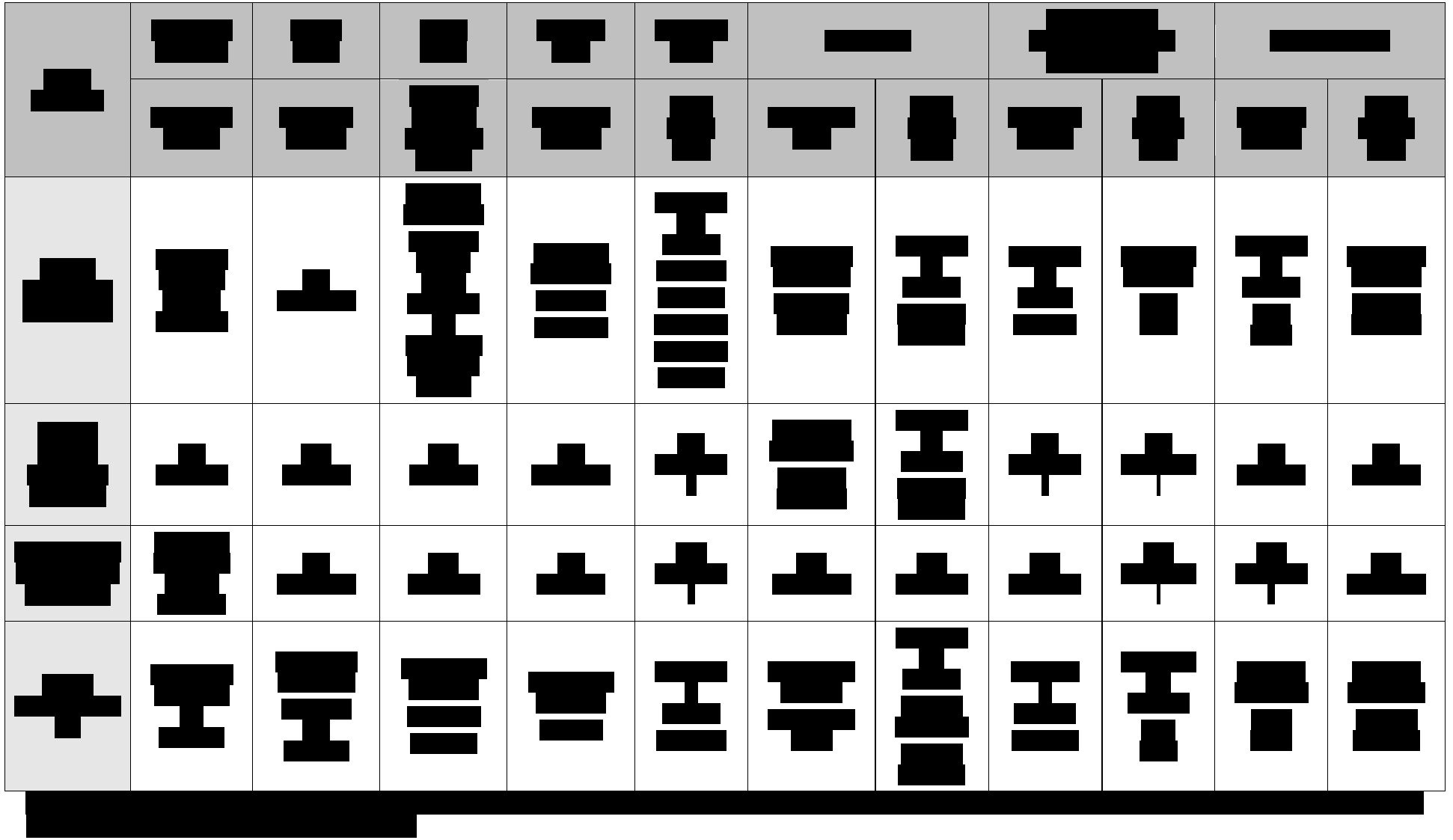












[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

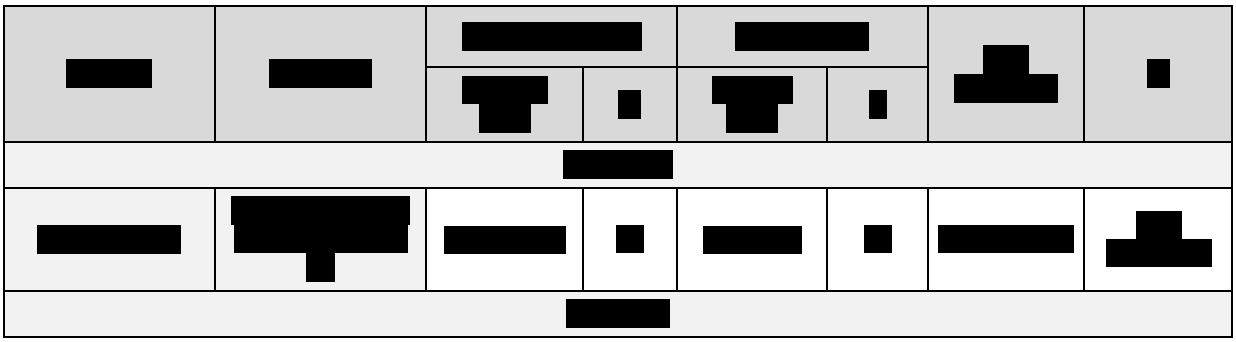
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

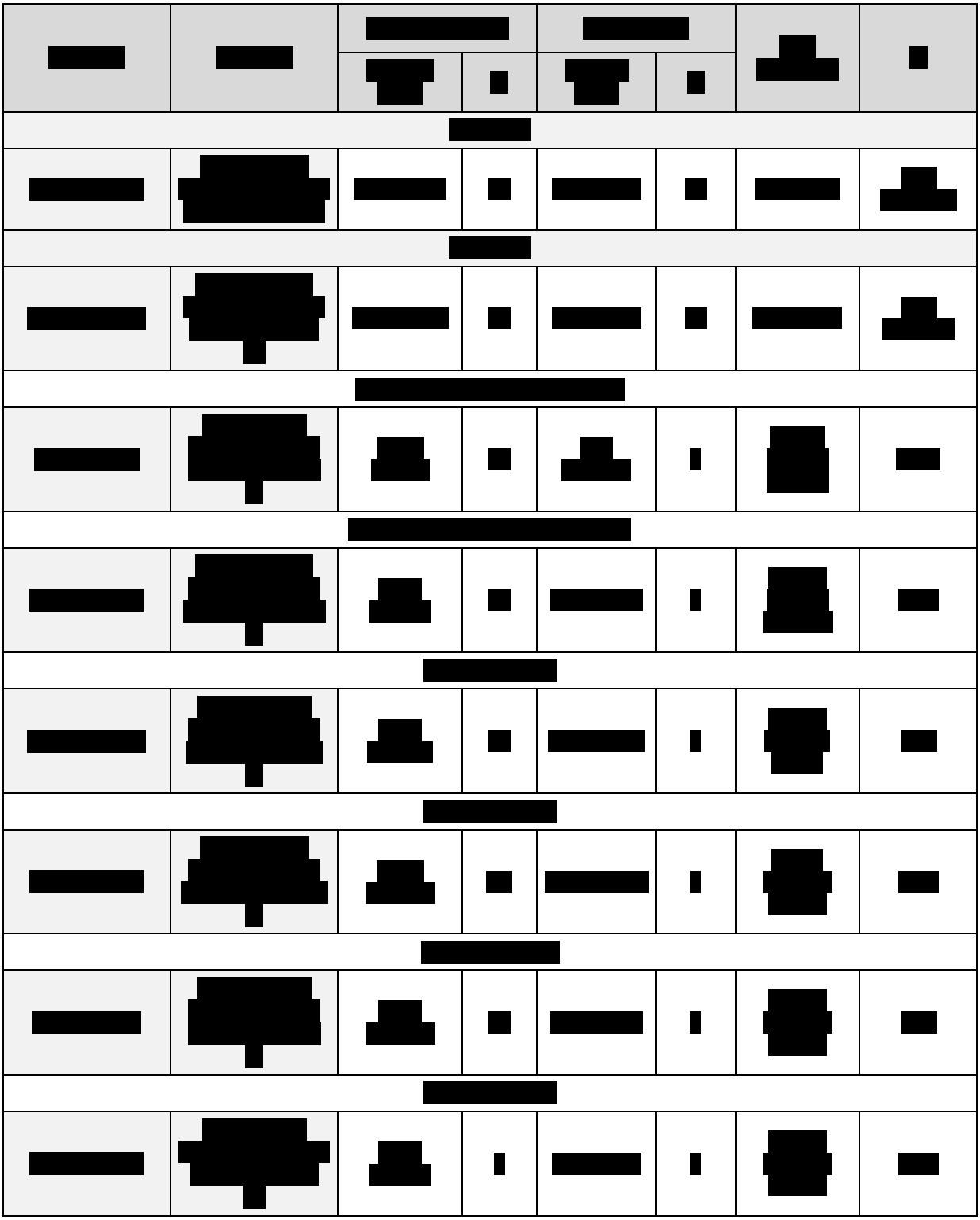
[redacted]

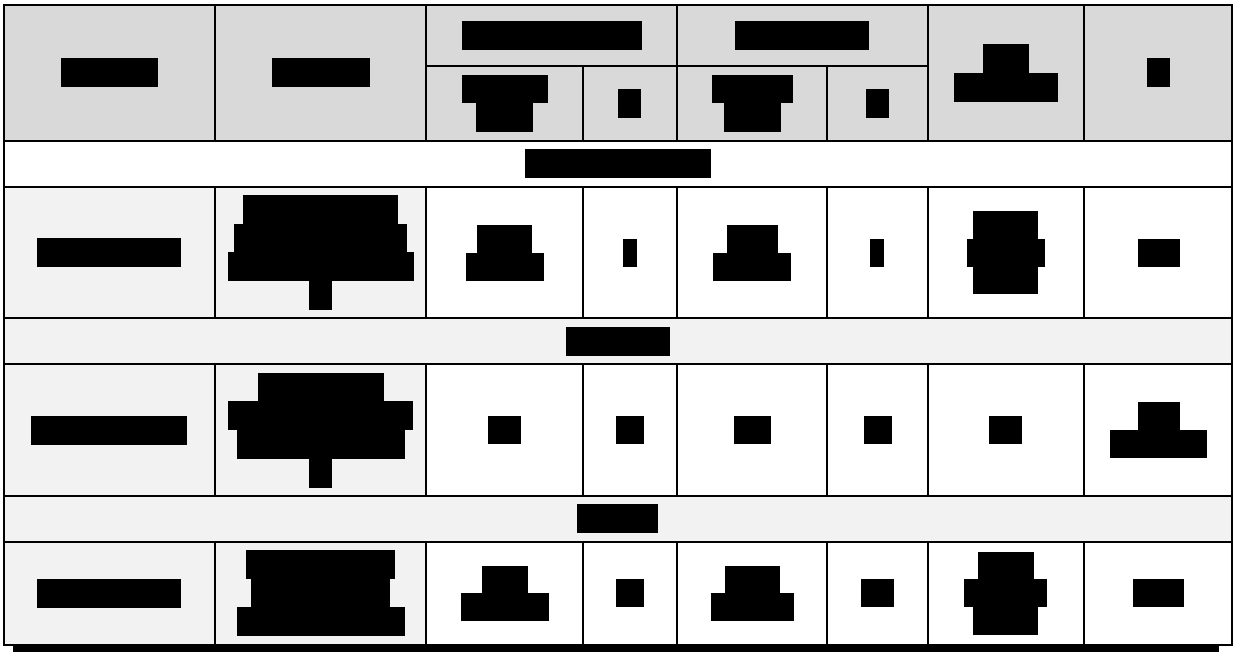


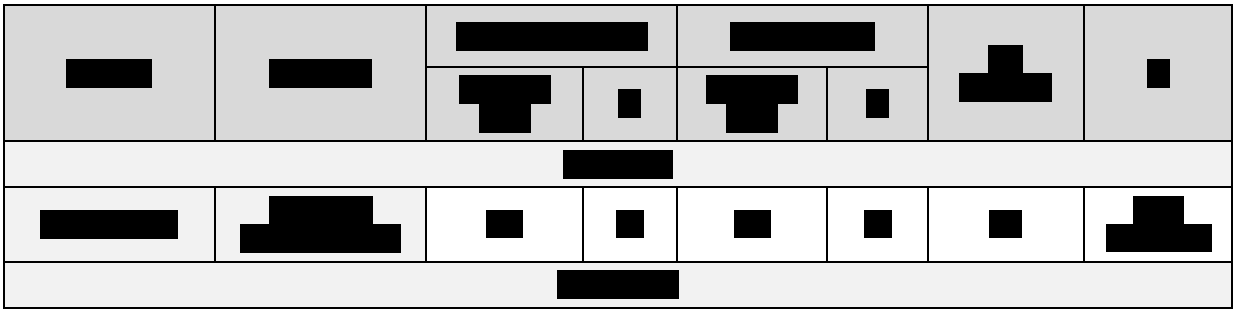
[redacted]

[redacted]

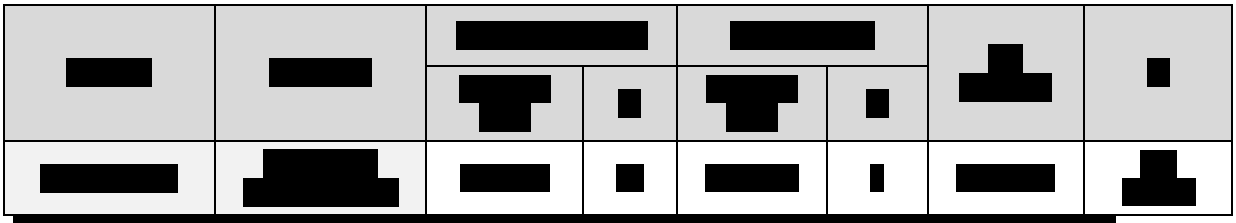
[redacted]







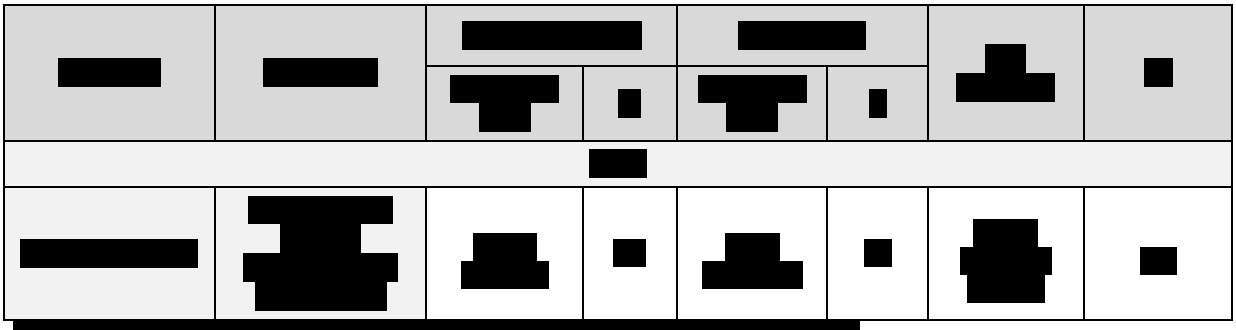
[redacted]



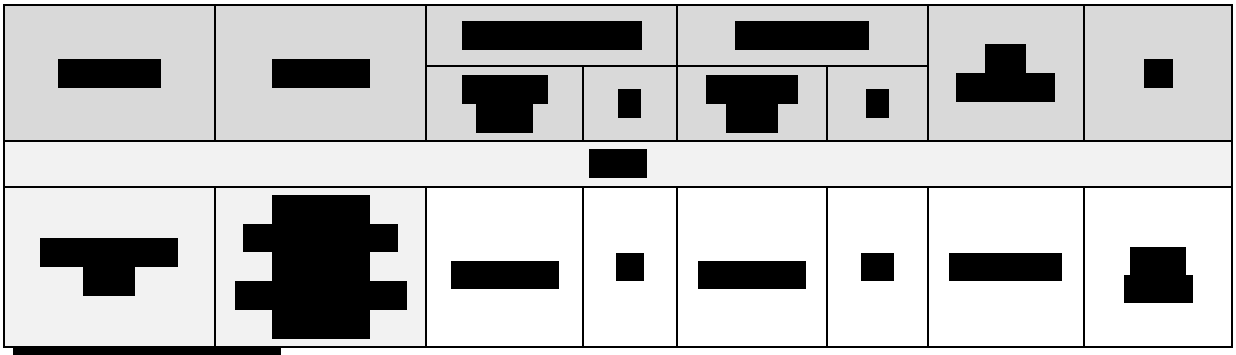
[redacted]

[redacted]

[redacted]



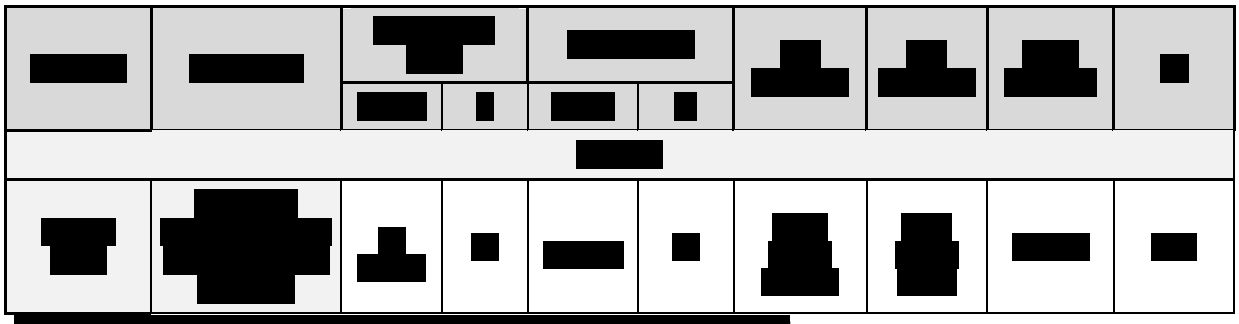
[redacted]



[redacted]

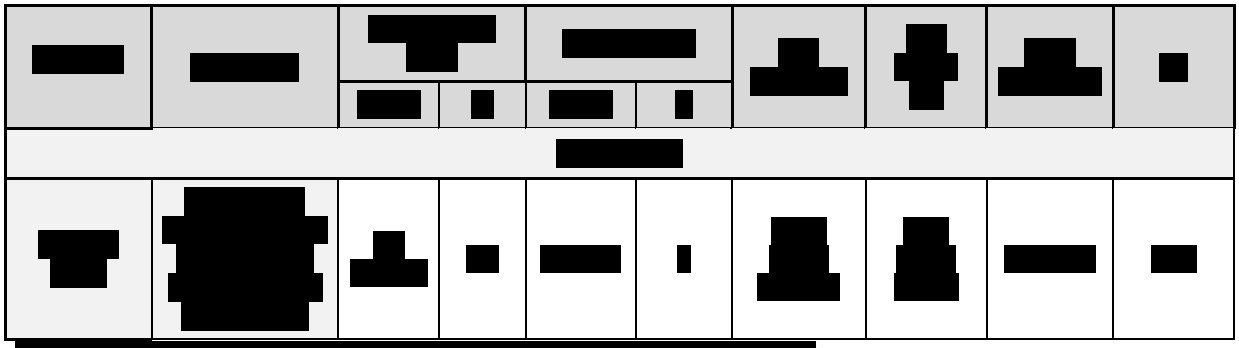
7.7.6. [redacted]

[redacted]

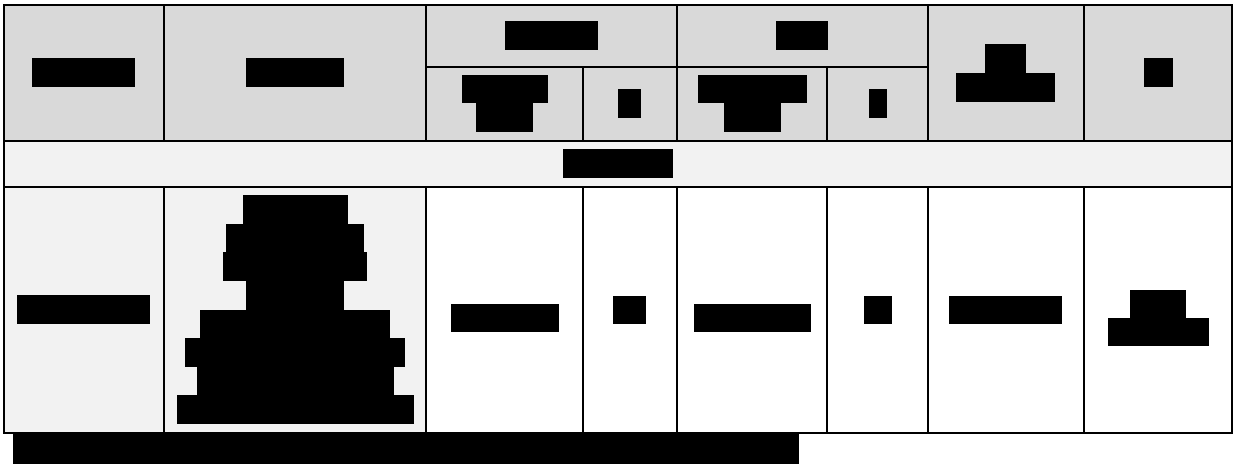


[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]

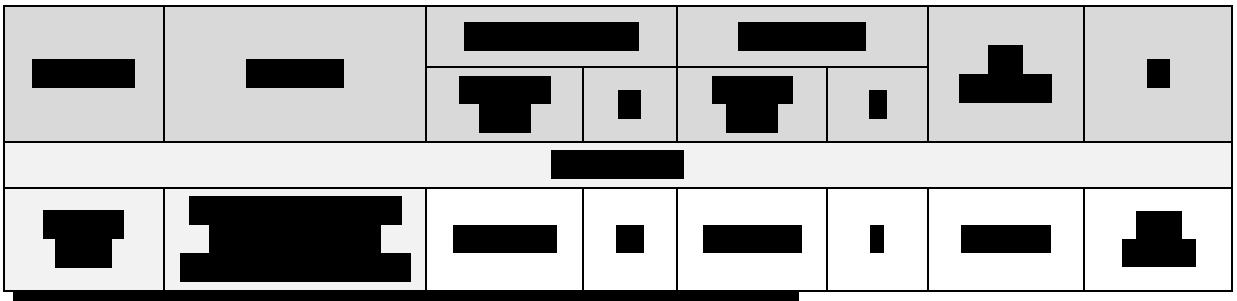
[redacted]

[redacted]

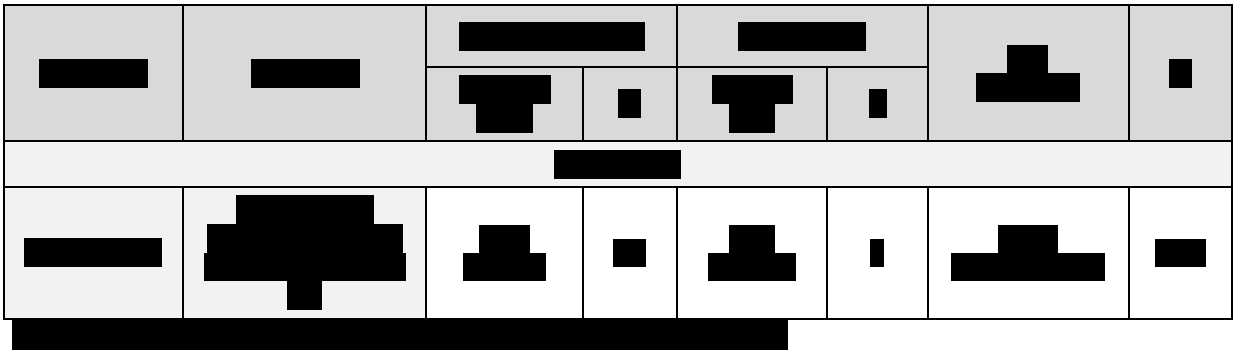
[redacted]

[redacted]

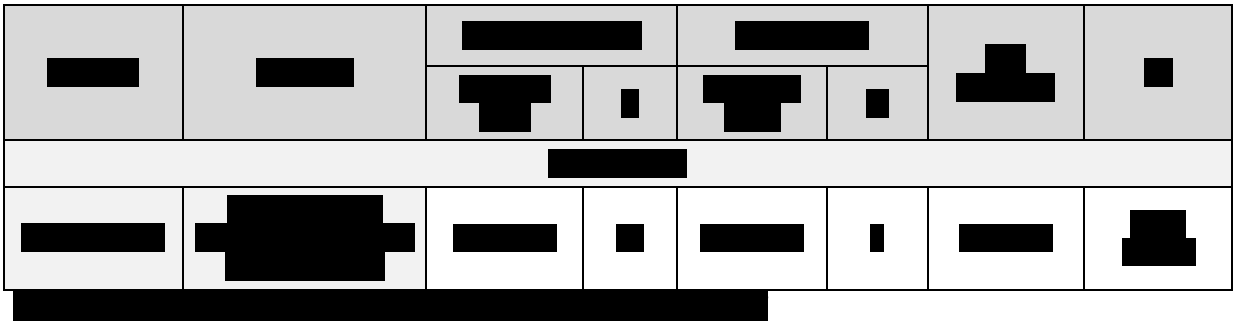
[redacted]



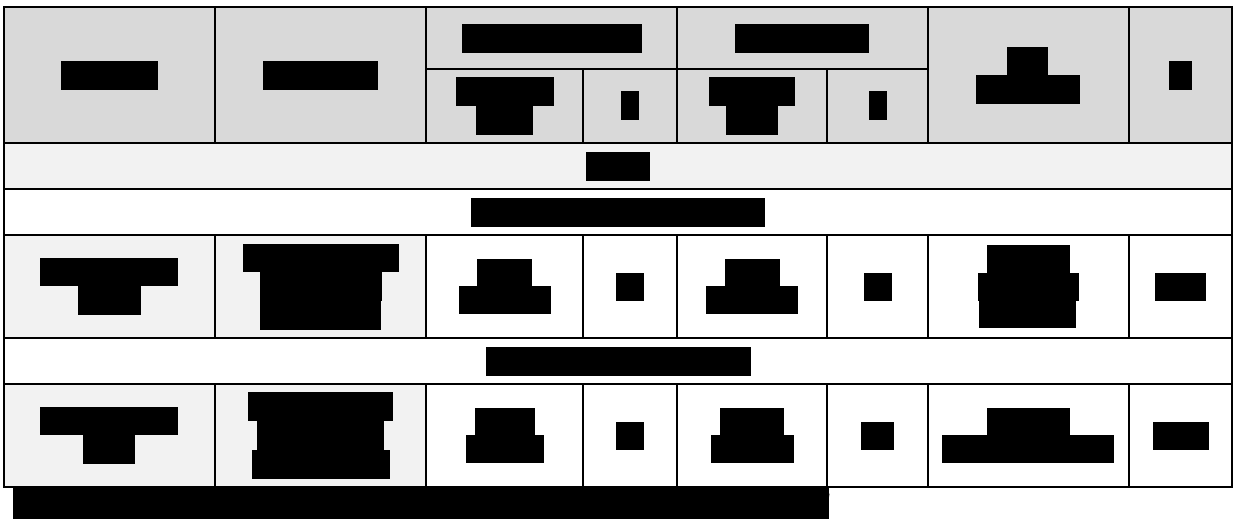
[redacted]



[redacted]

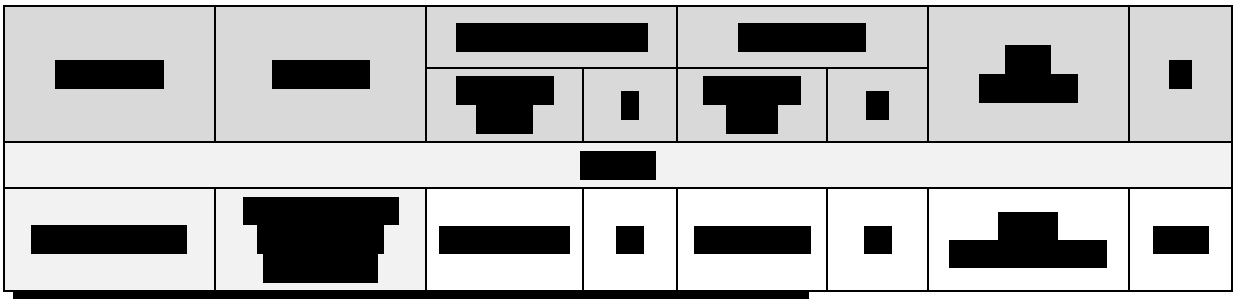


[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

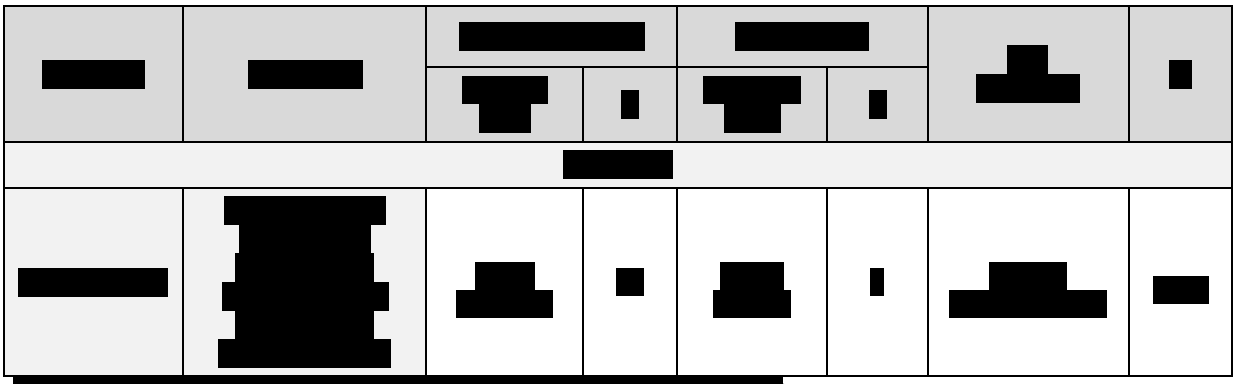
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
		[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

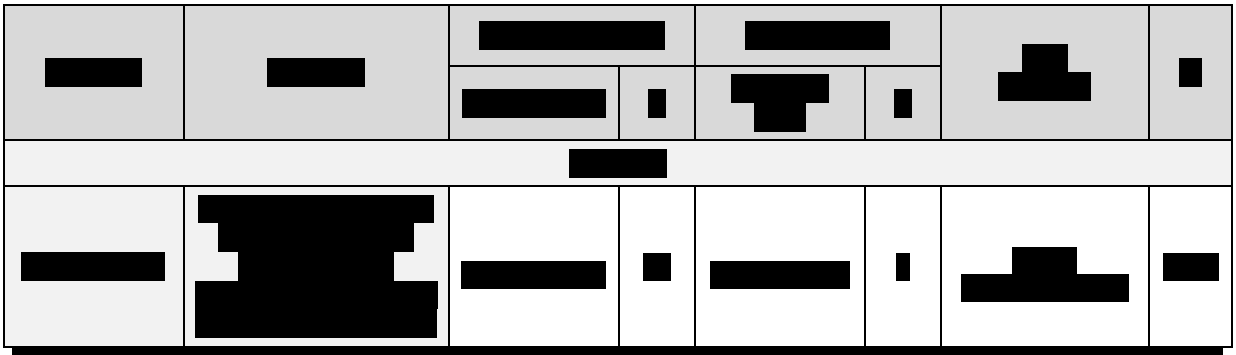
7.7.6.1. [redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							

[redacted]

[redacted]

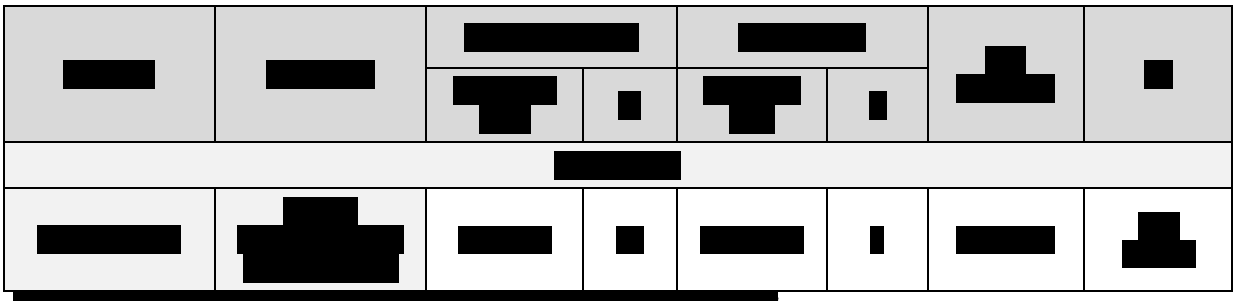
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

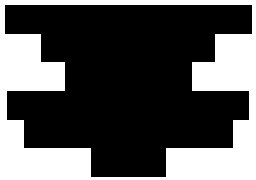
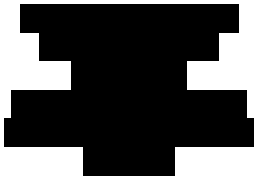
[redacted]

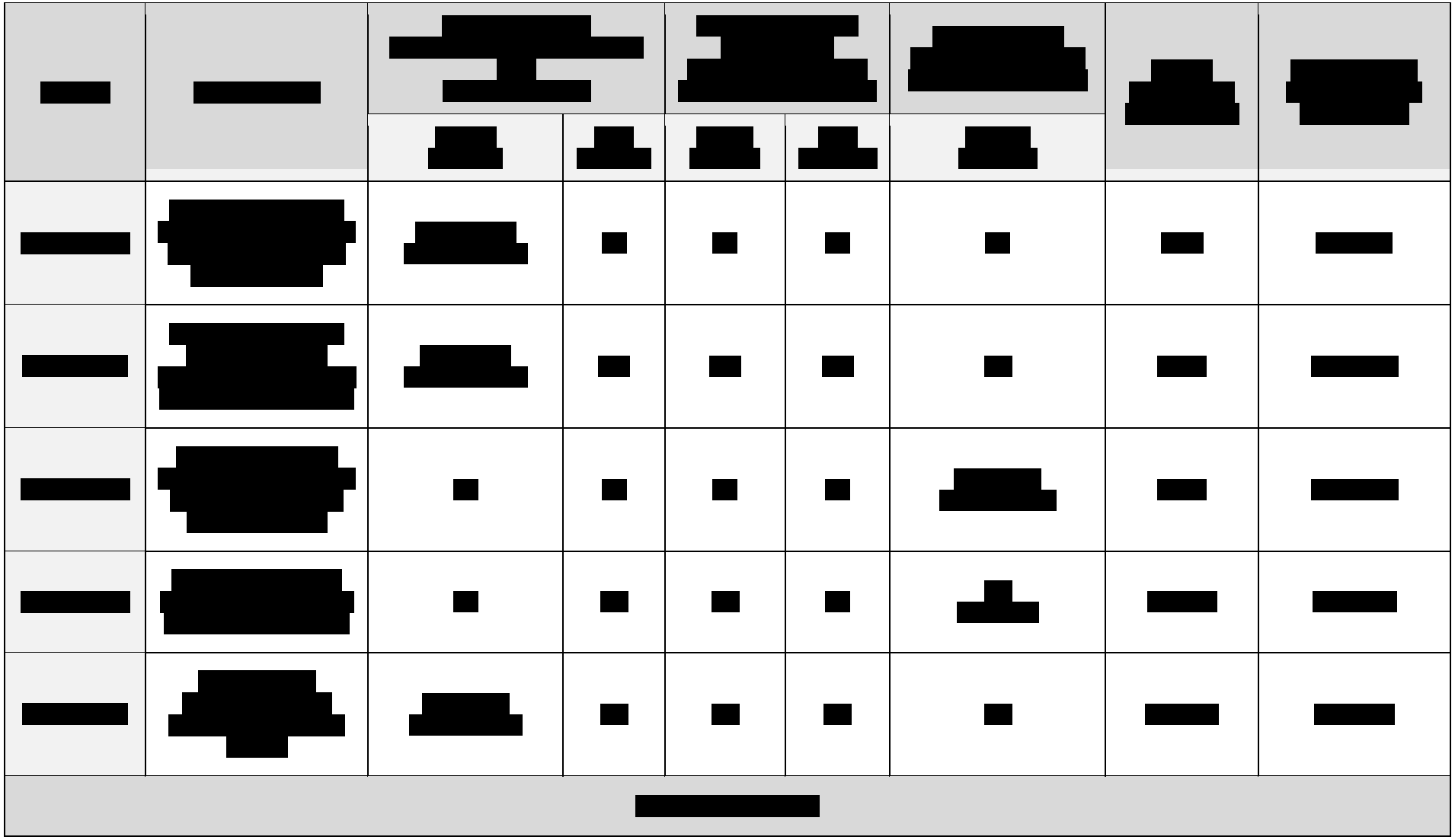
[redacted]

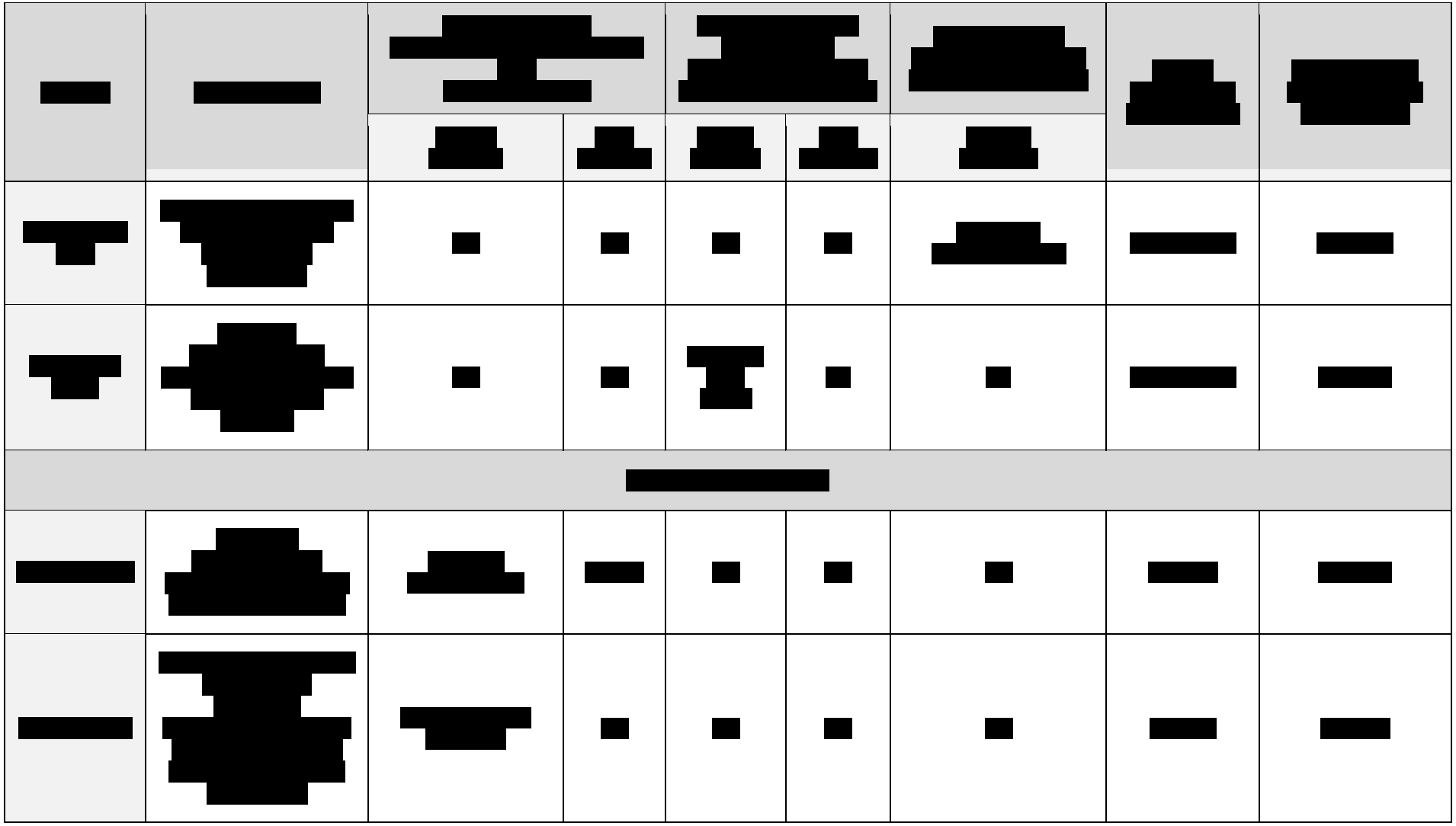
[redacted]

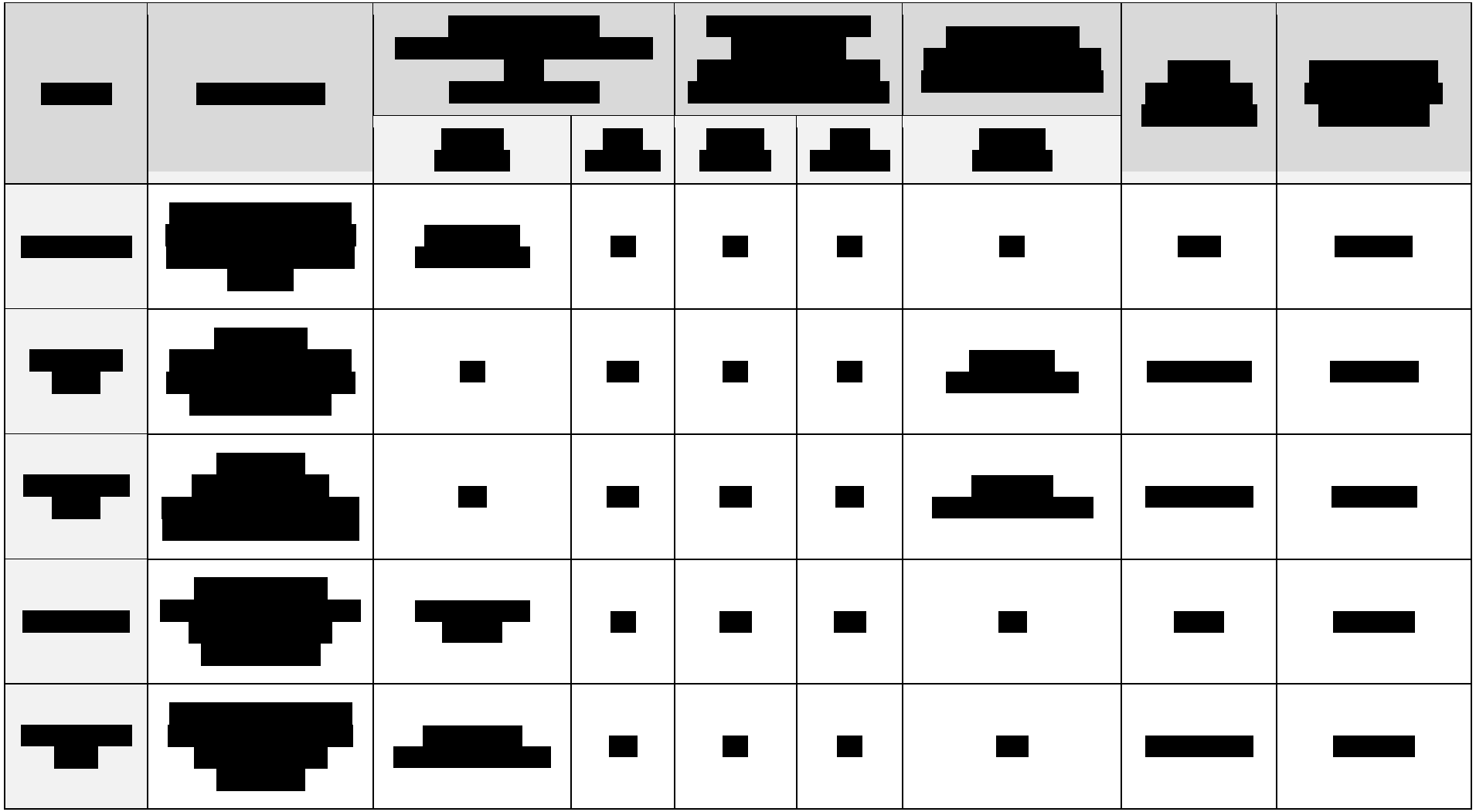
[redacted]

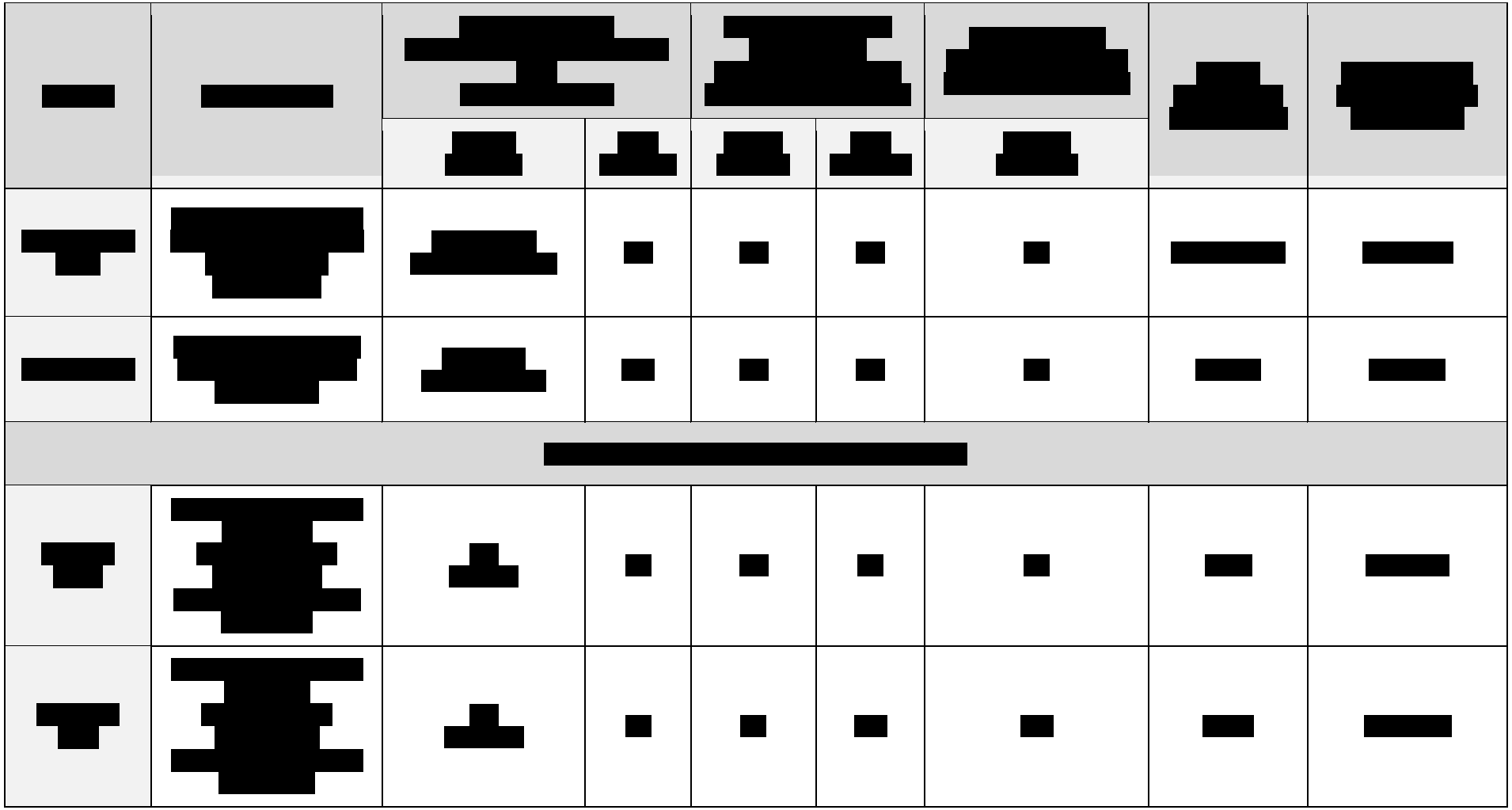
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

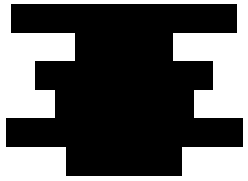
								
								









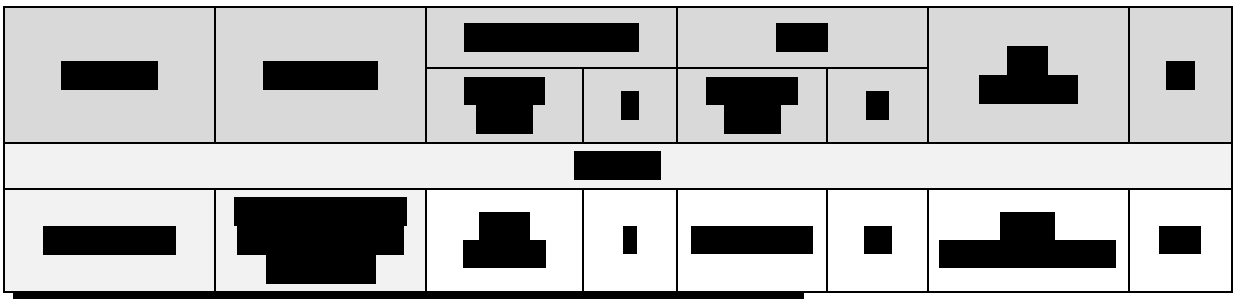
								

[redacted]

[redacted]

[redacted]

7.7.6.4.



-
-
-

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

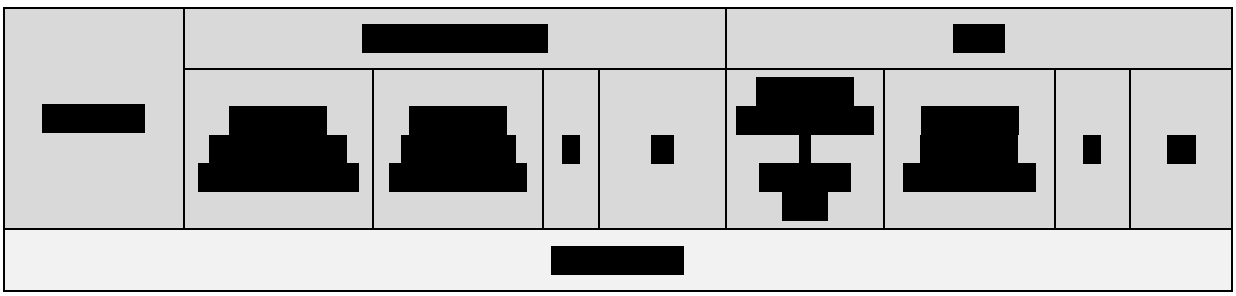
[redacted]

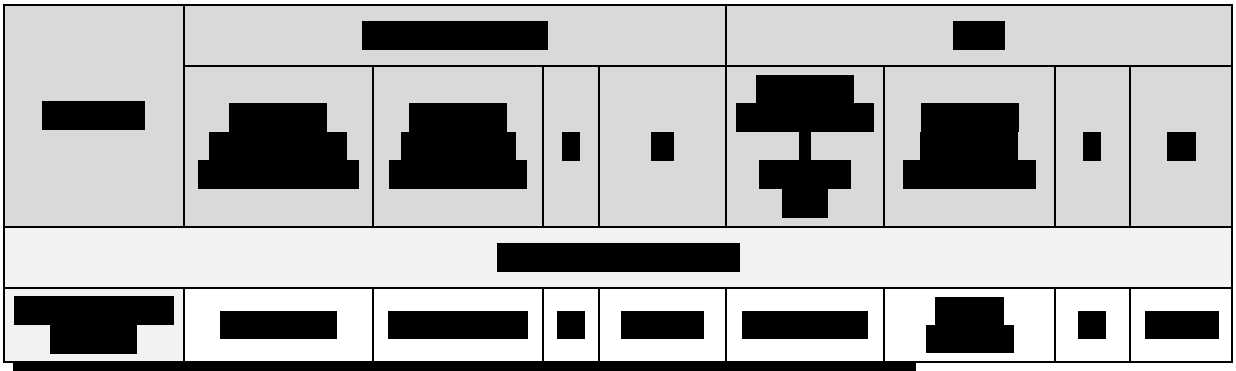
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]





[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

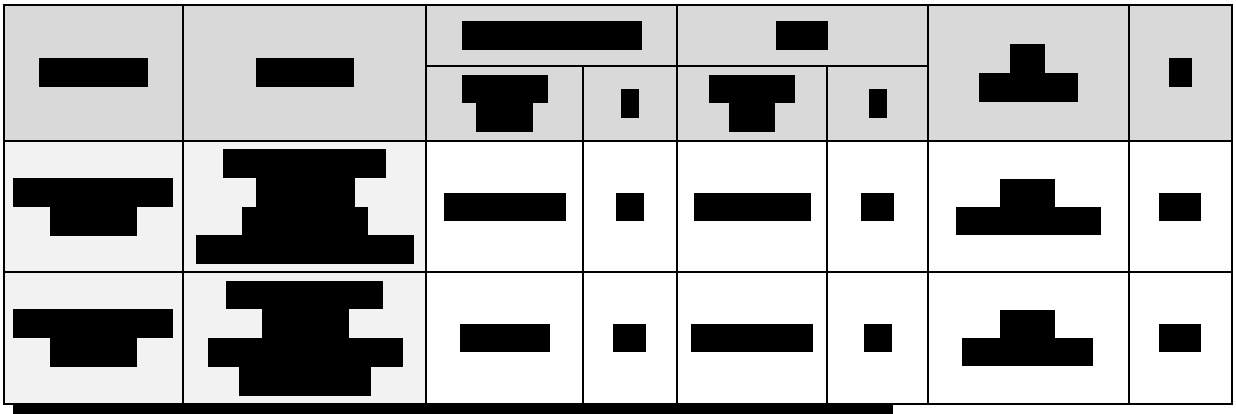
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

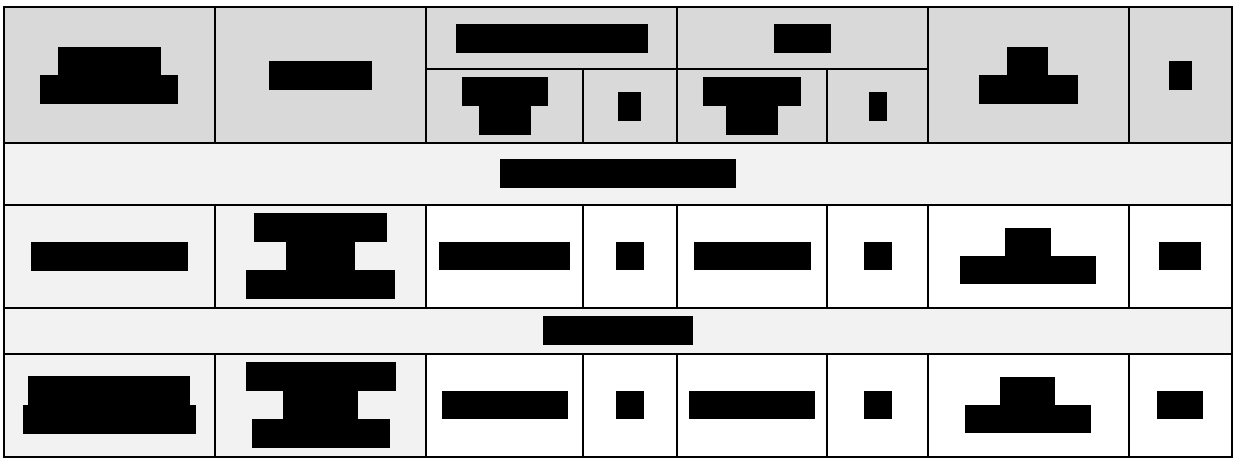


[redacted]

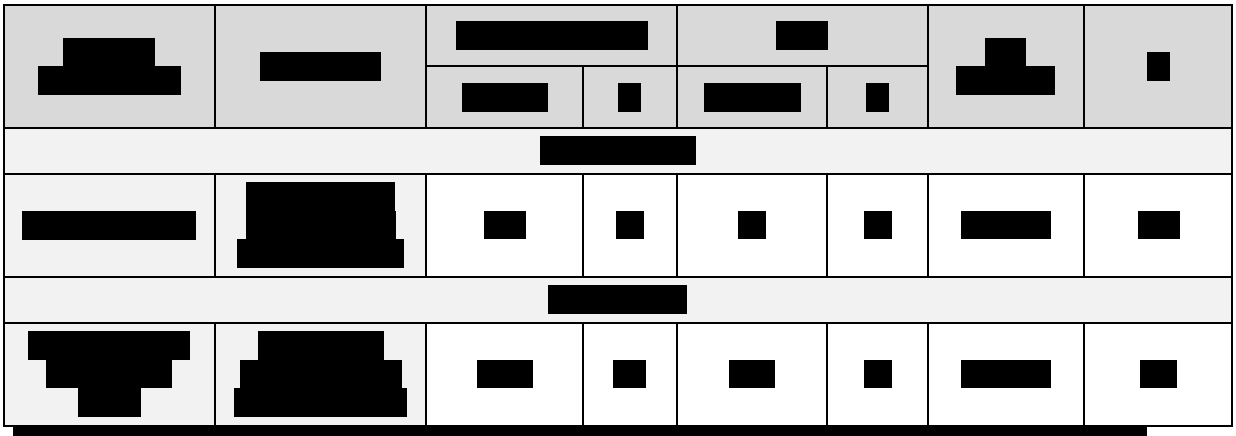
[redacted]

[redacted]

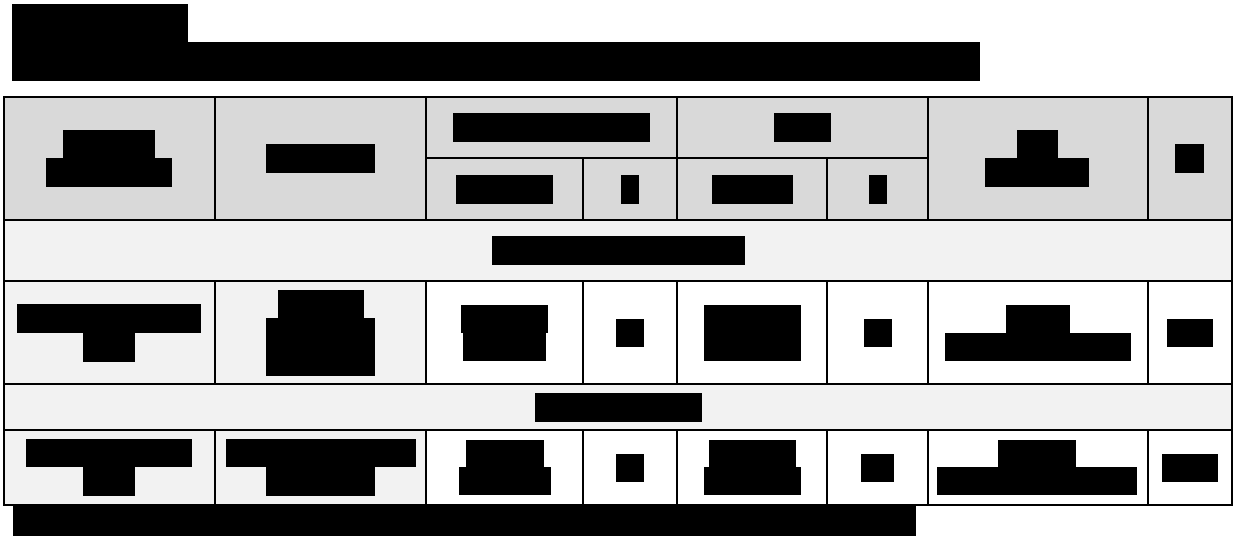
[redacted]



[redacted]



[redacted]



[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

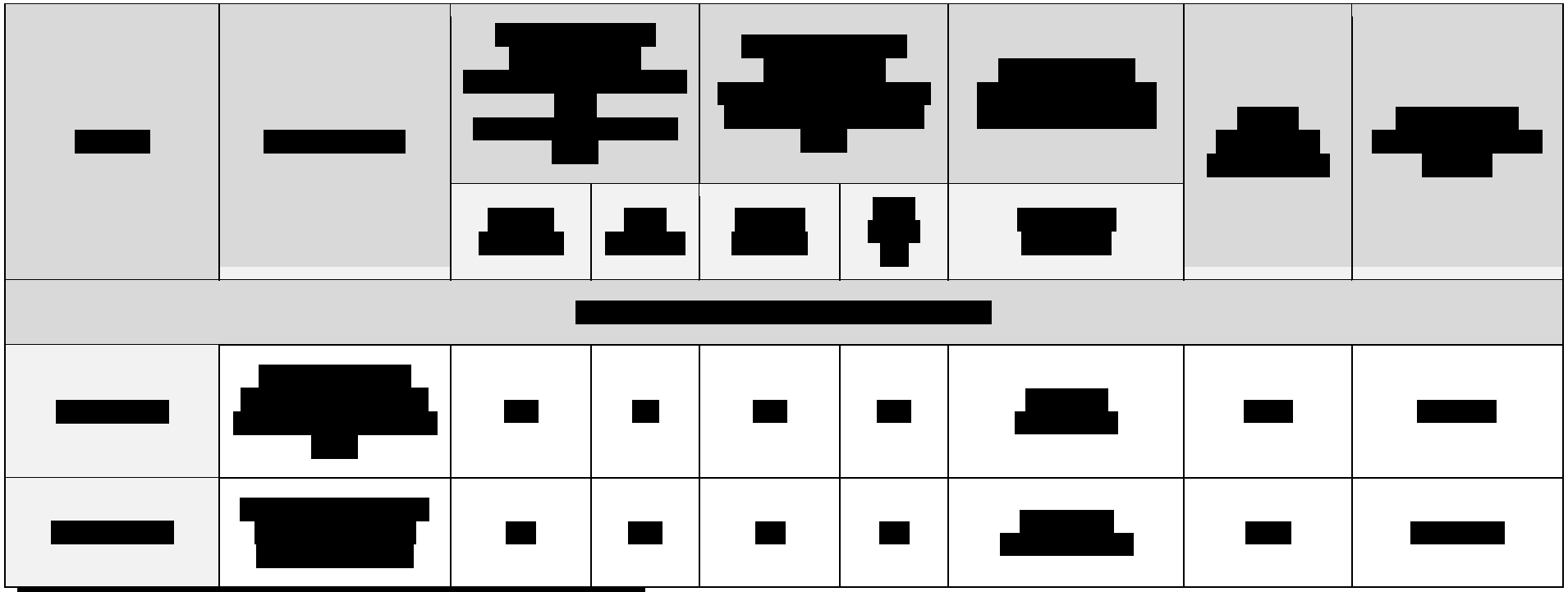
[redacted]

[redacted]

[

[redacted]

[redacted]

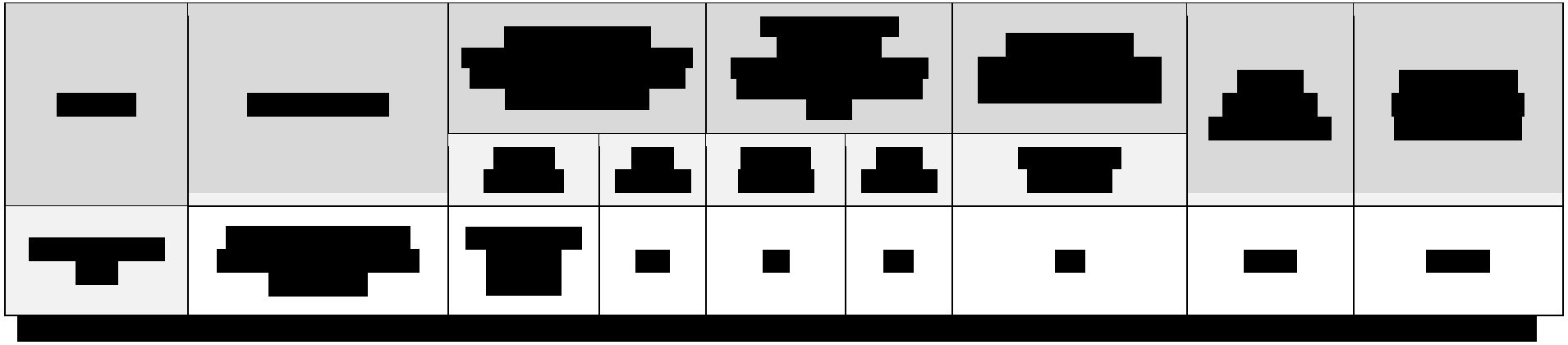


[redacted]

[redacted]

[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								

[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								



[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

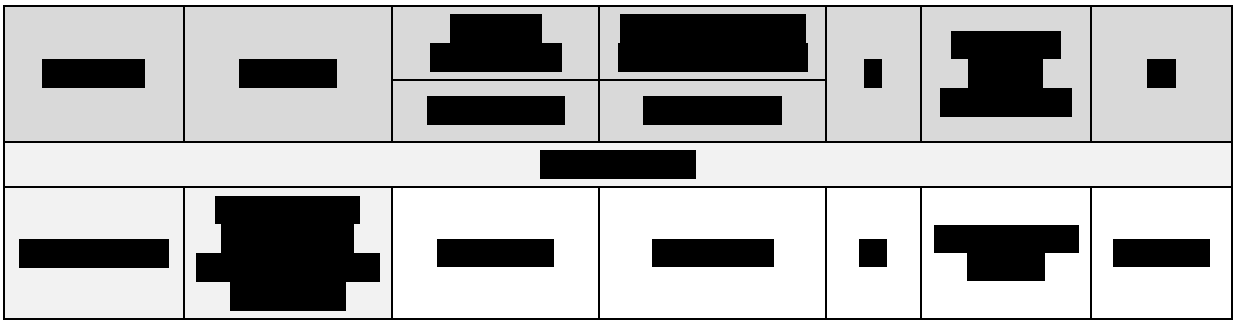
7.7.8. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

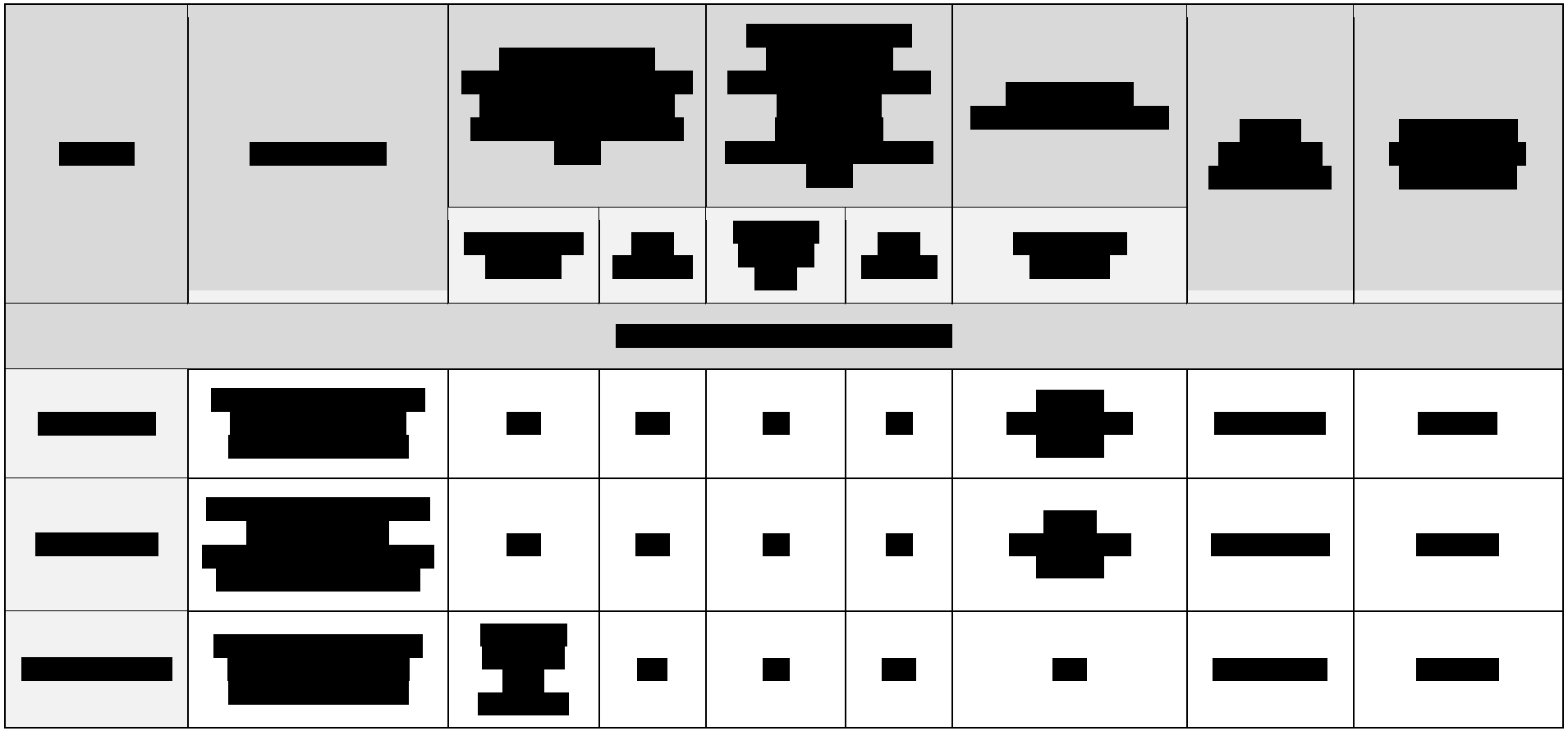
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

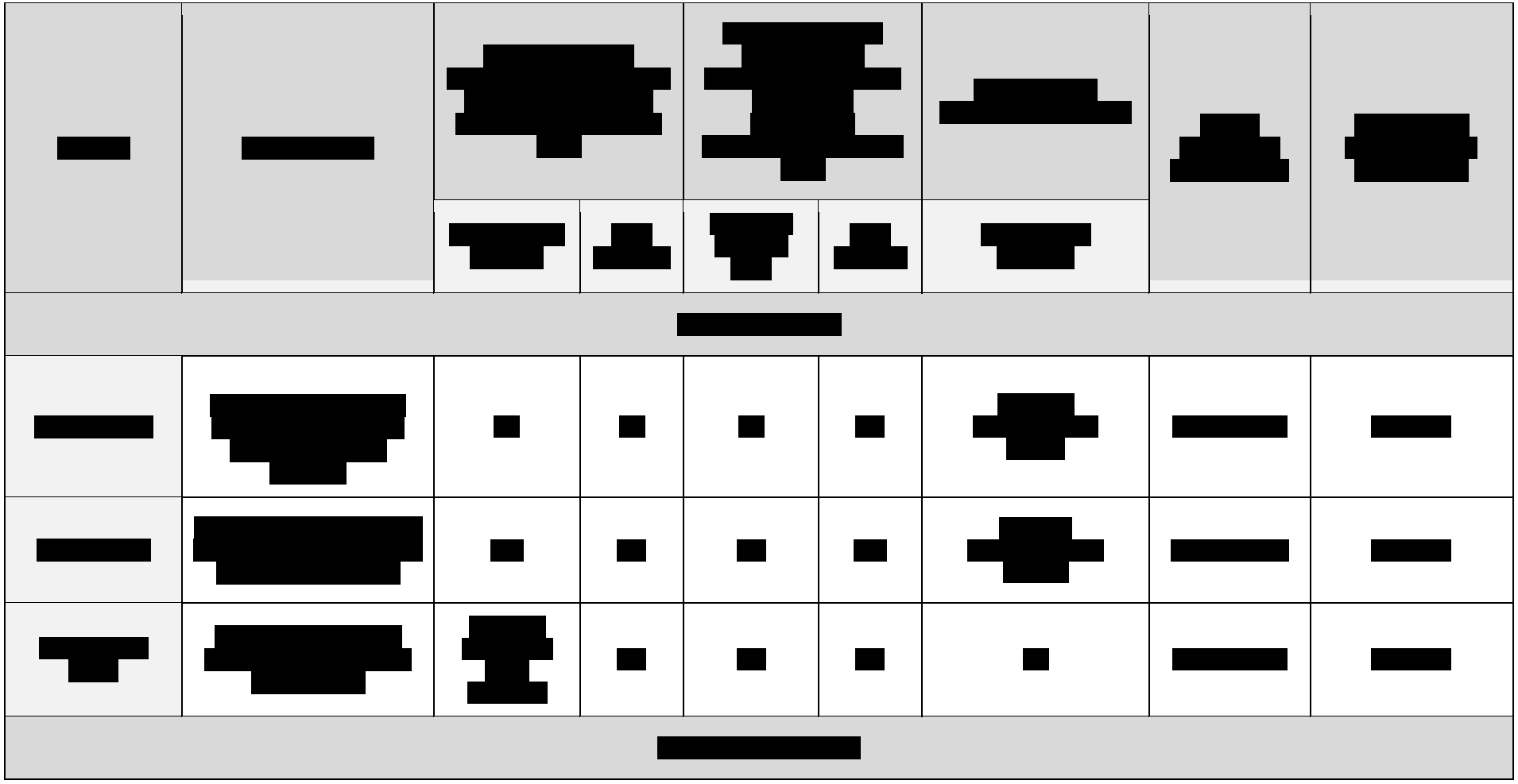
[redacted]

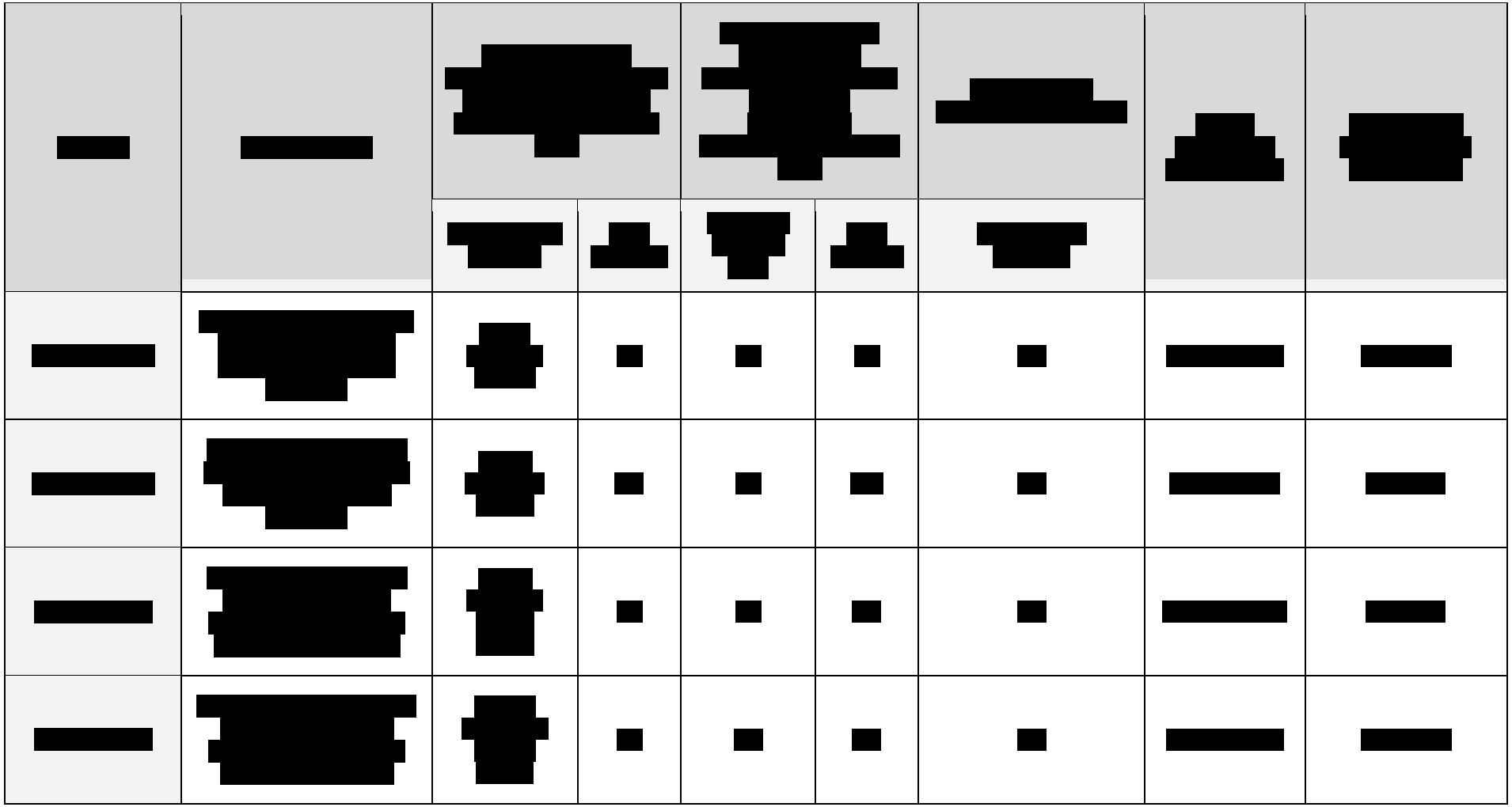
[redacted]

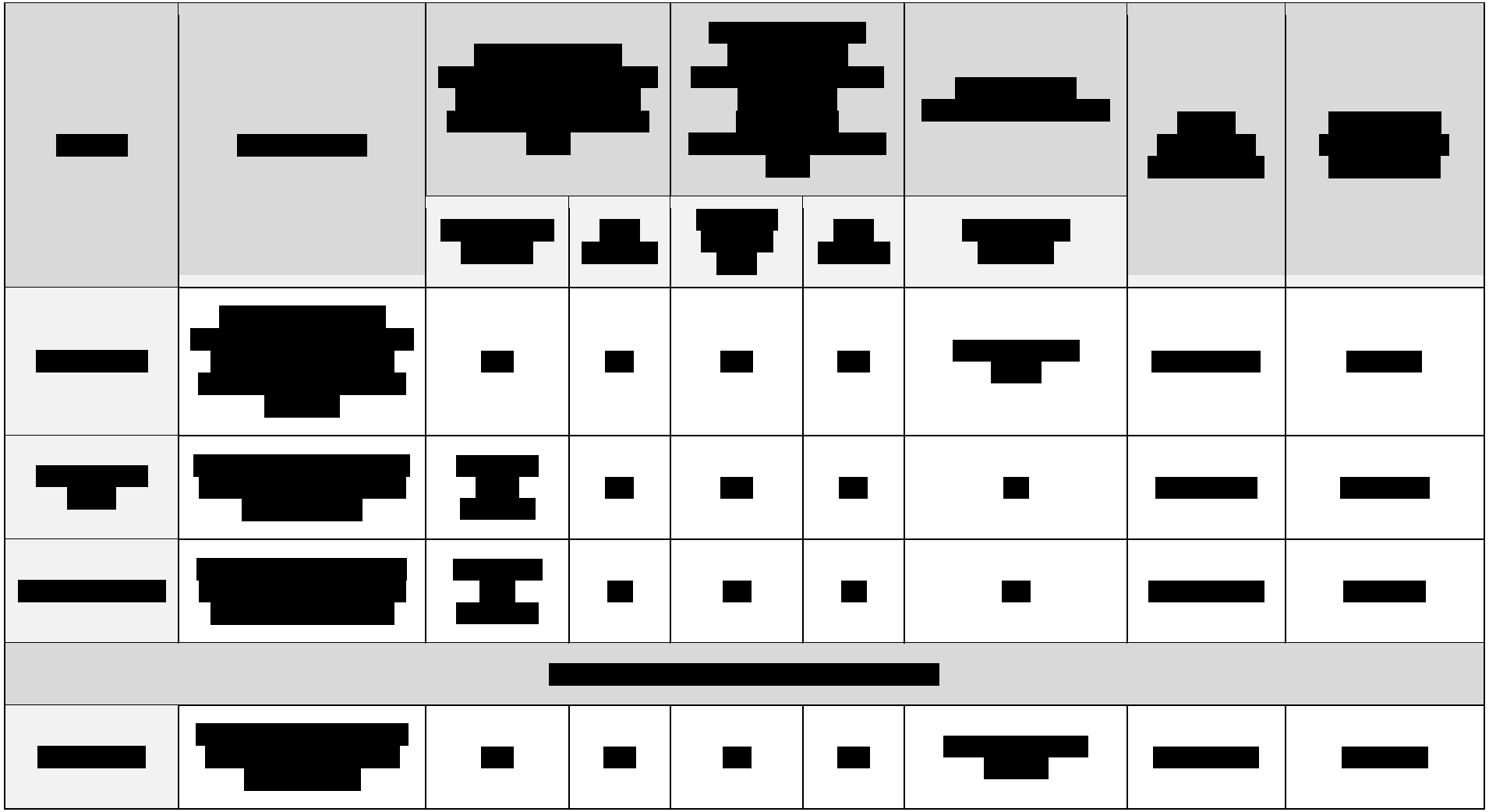
[redacted]

[redacted]



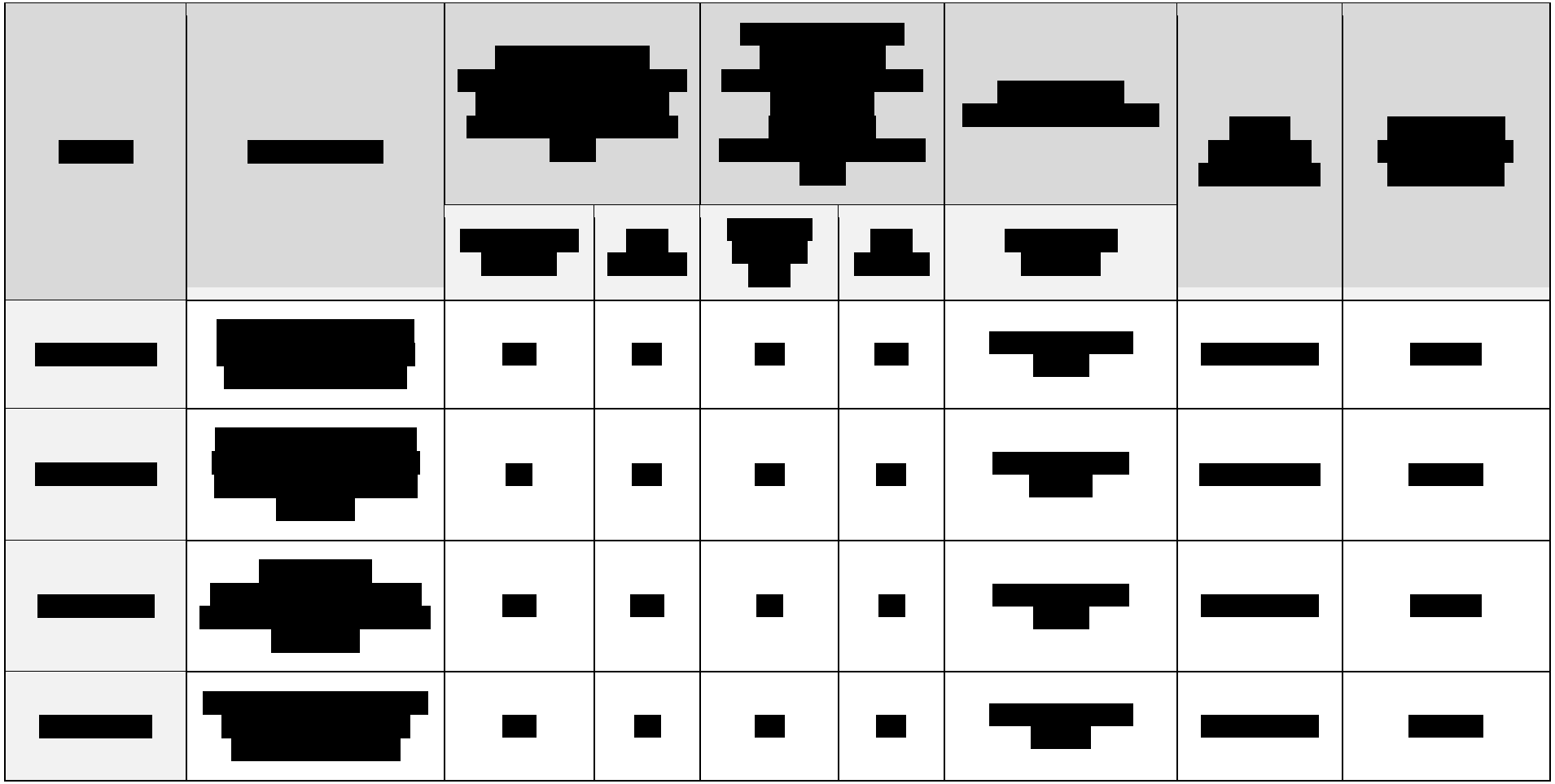






[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

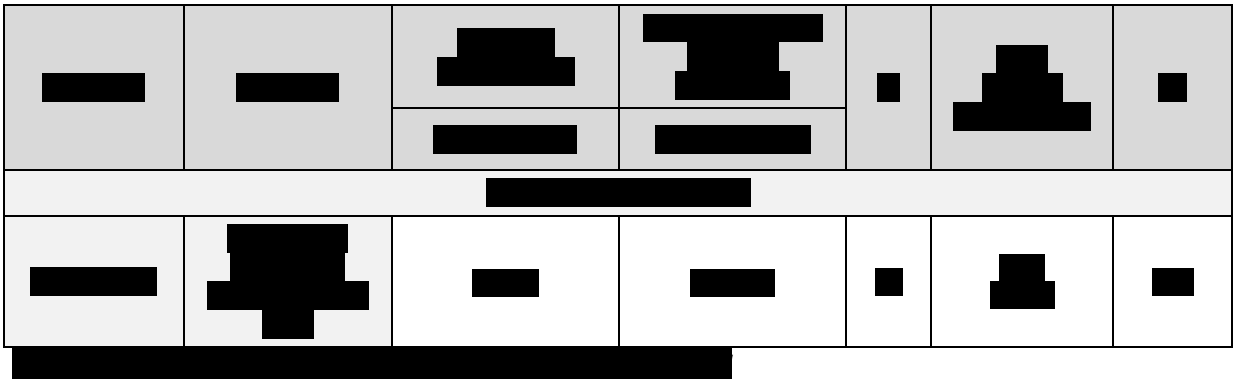
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

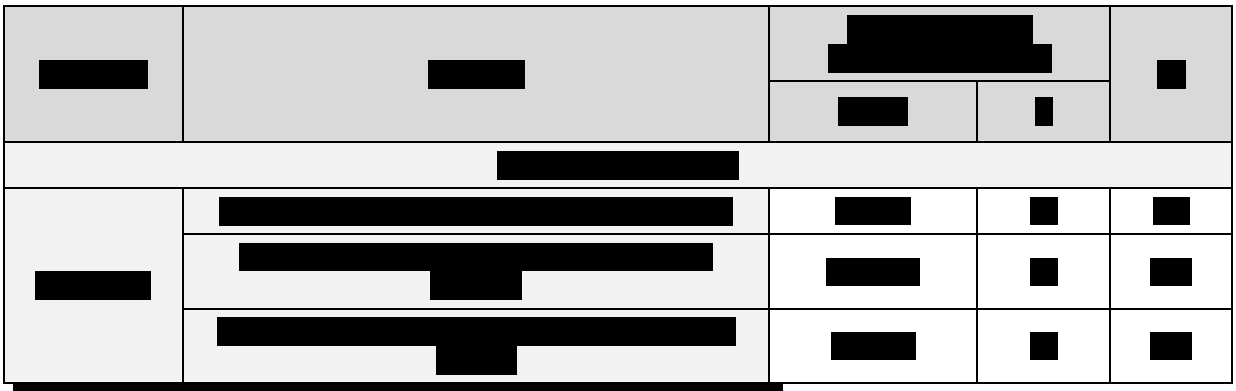
[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

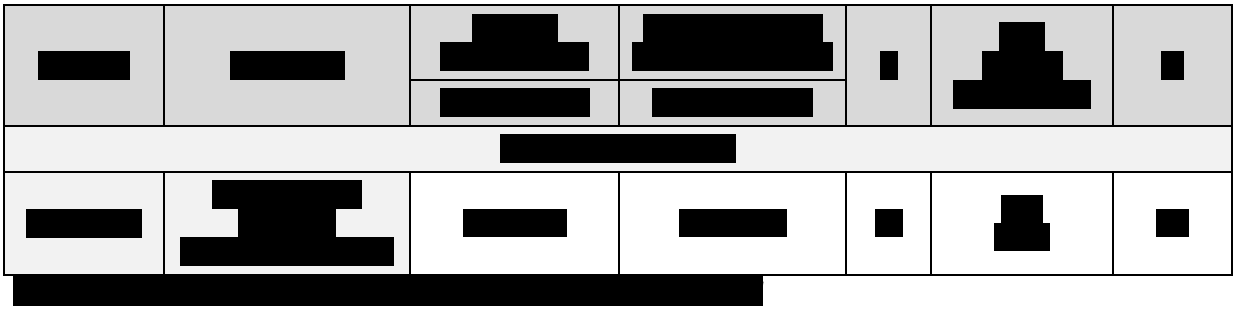


[redacted]

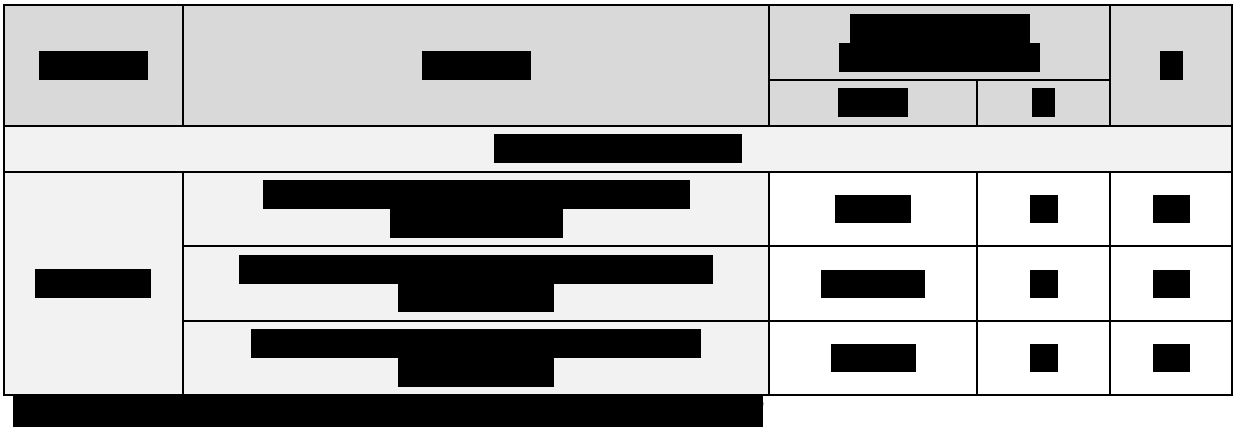
[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]

7.7.9. [redacted]

[redacted]

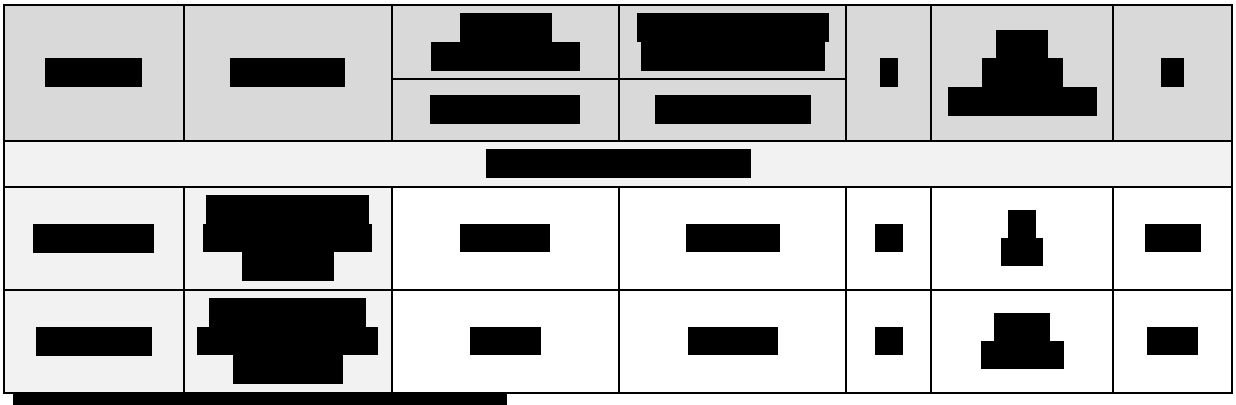
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
		[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
		[redacted]	[redacted]	
[redacted]				
[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

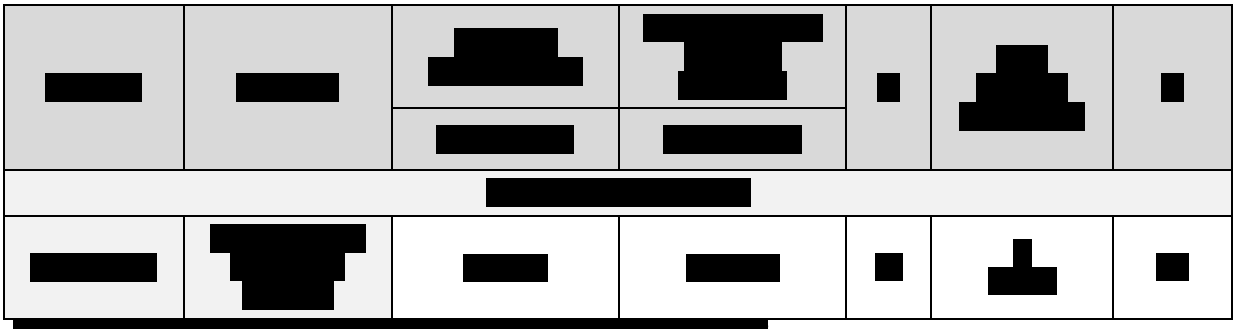
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

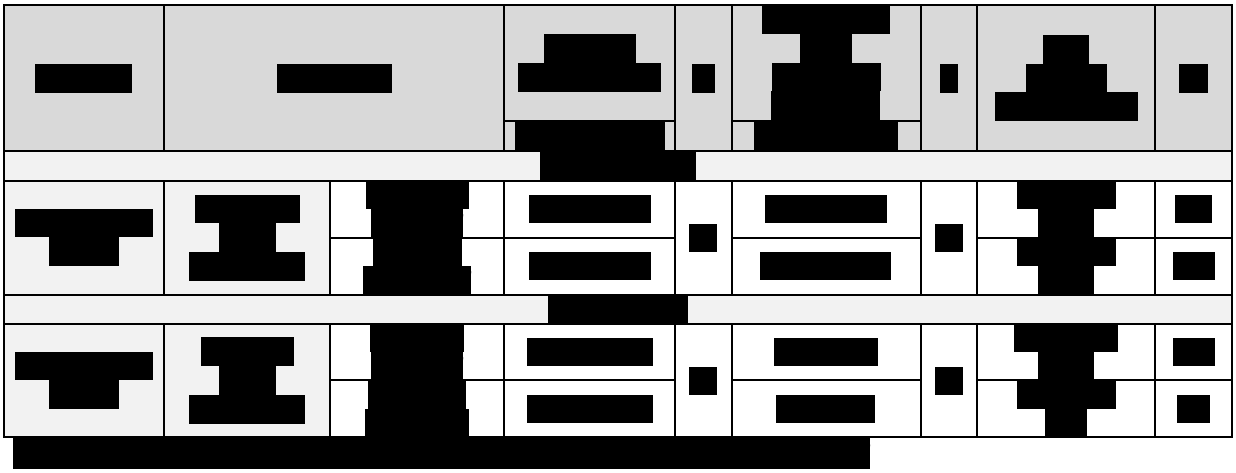
[redacted]

[redacted]

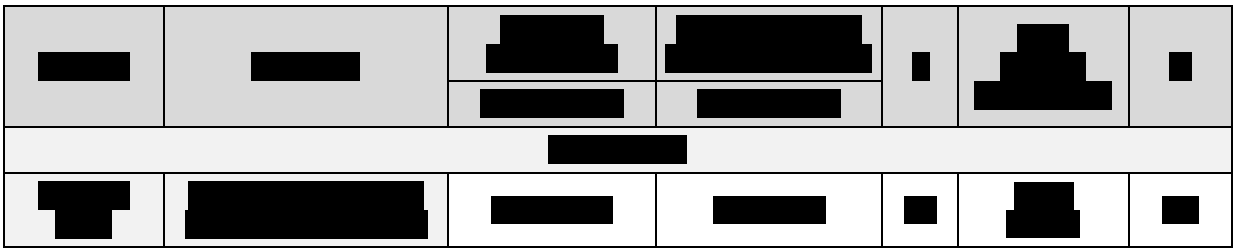
[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

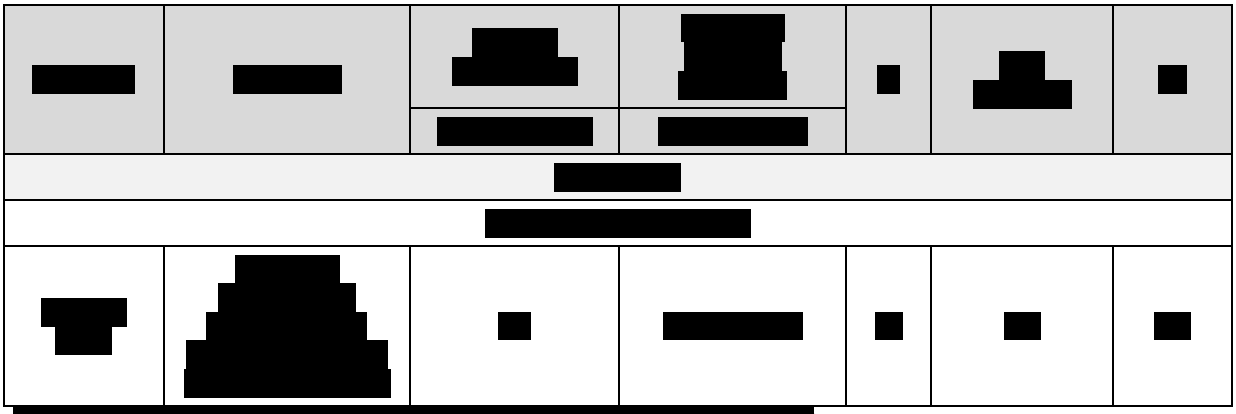
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

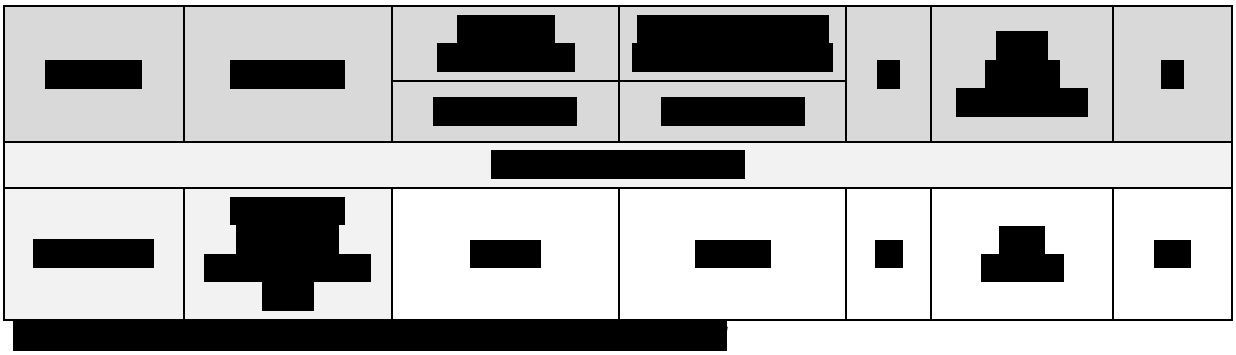
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

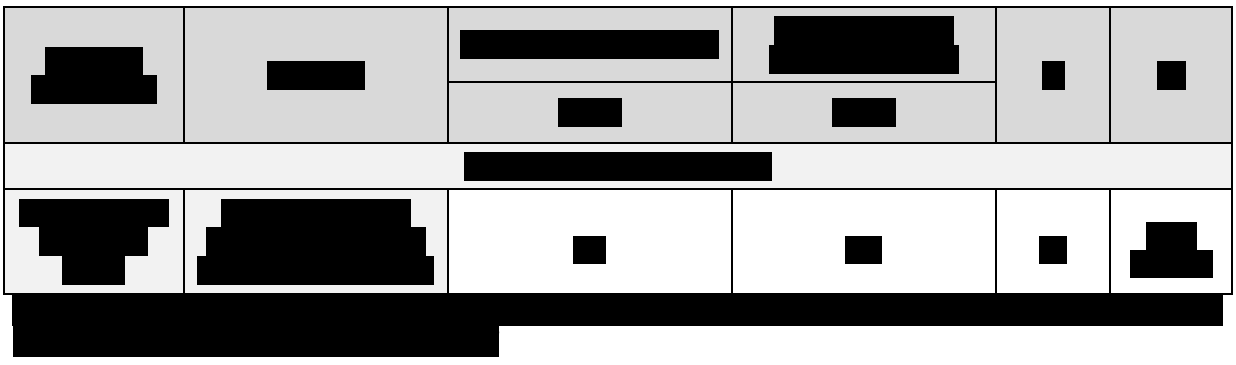
[redacted]

[redacted]

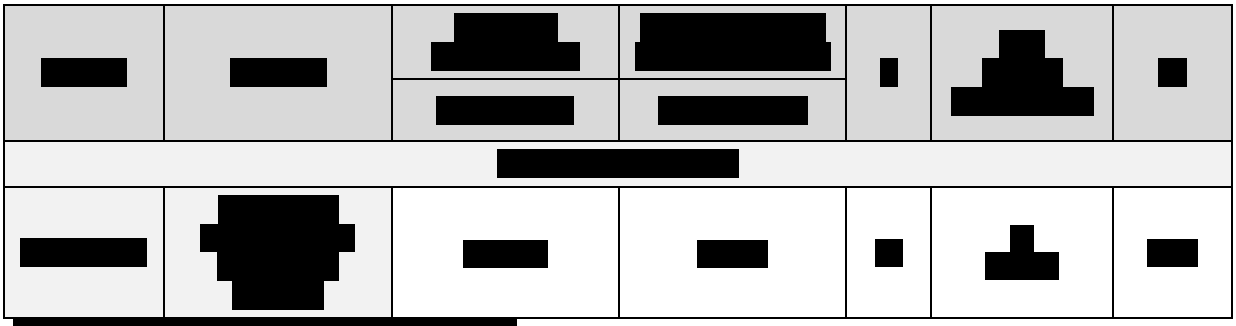
[redacted]

[redacted]

[redacted]

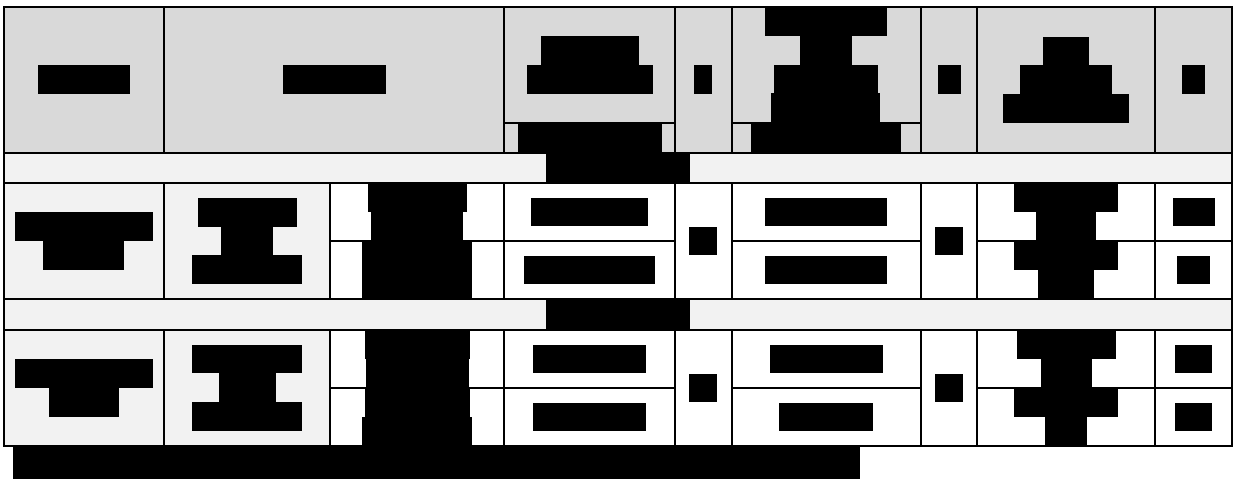


[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
		[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

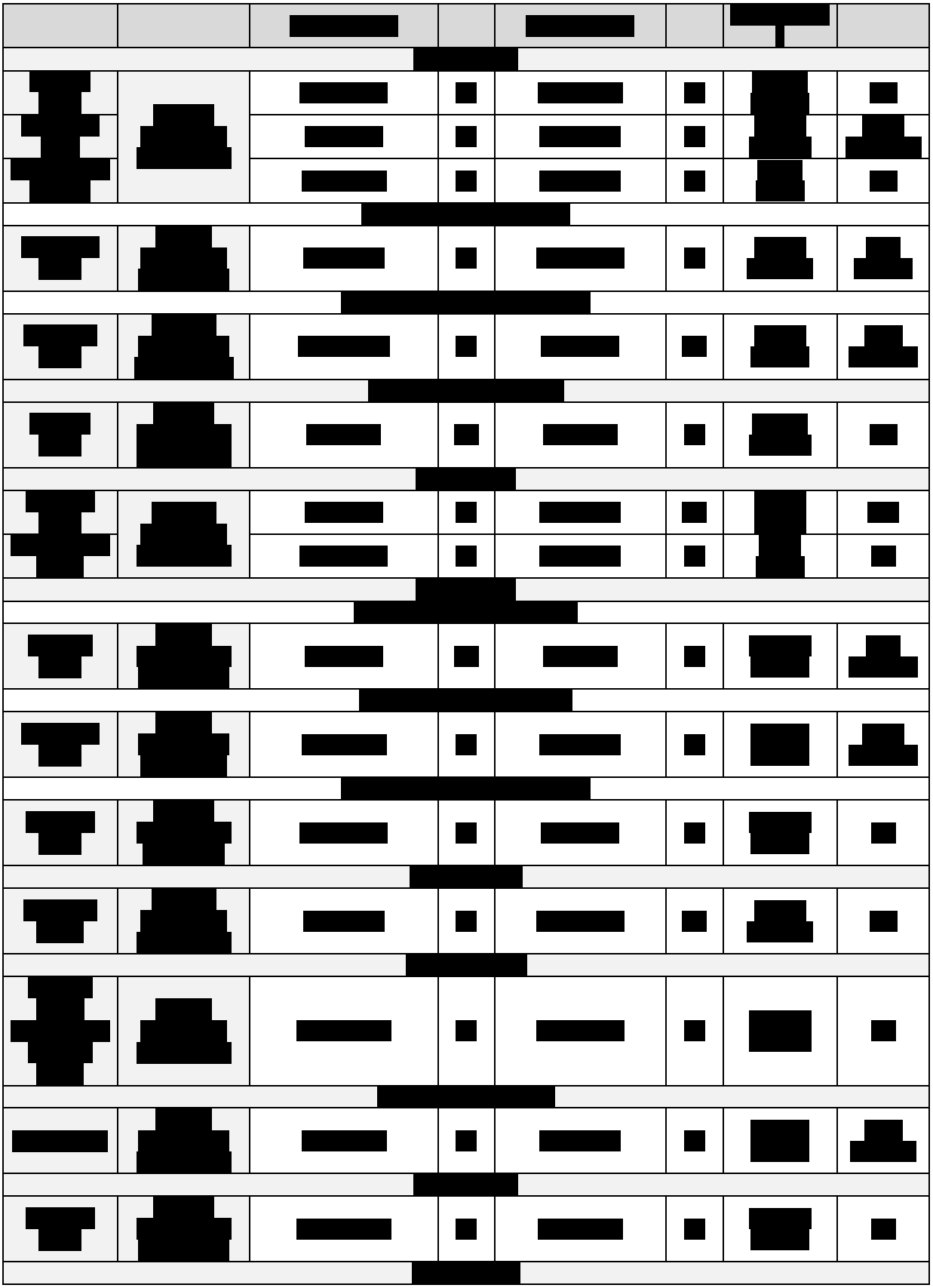
[redacted]

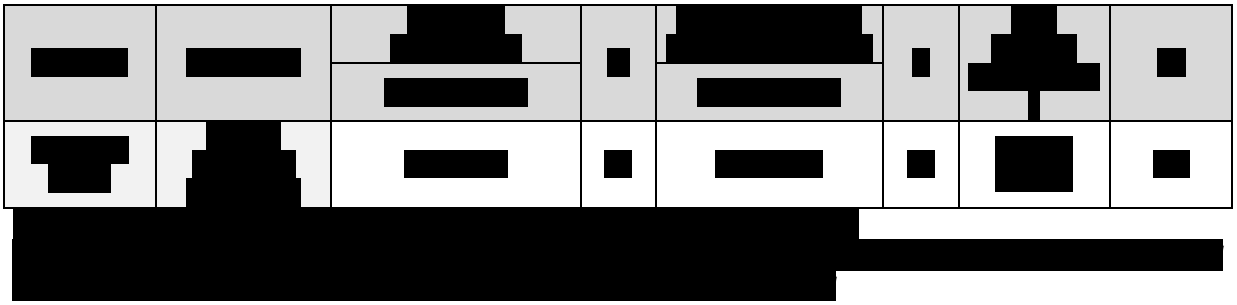
[redacted]	[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

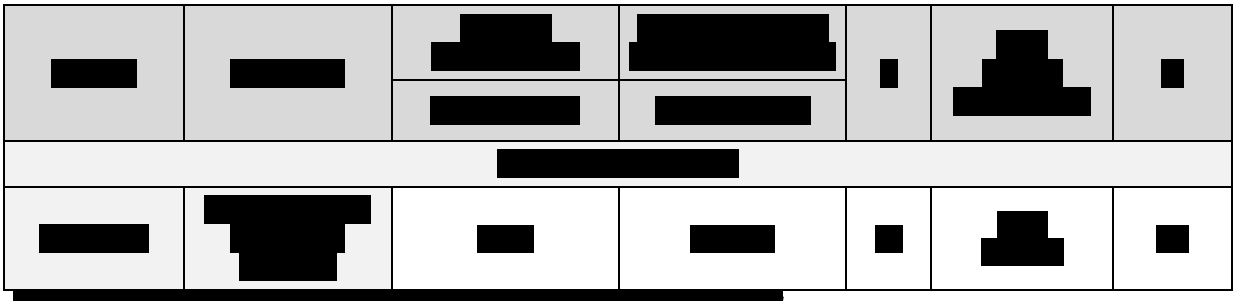
[redacted]

[redacted]

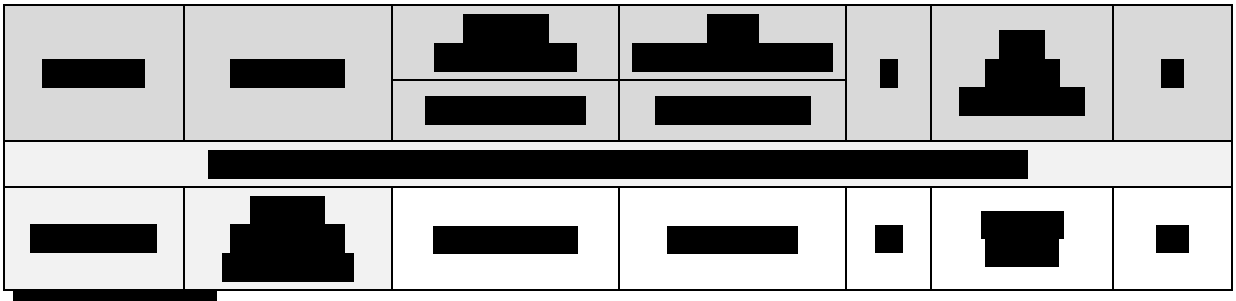
[redacted]







[redacted]



[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

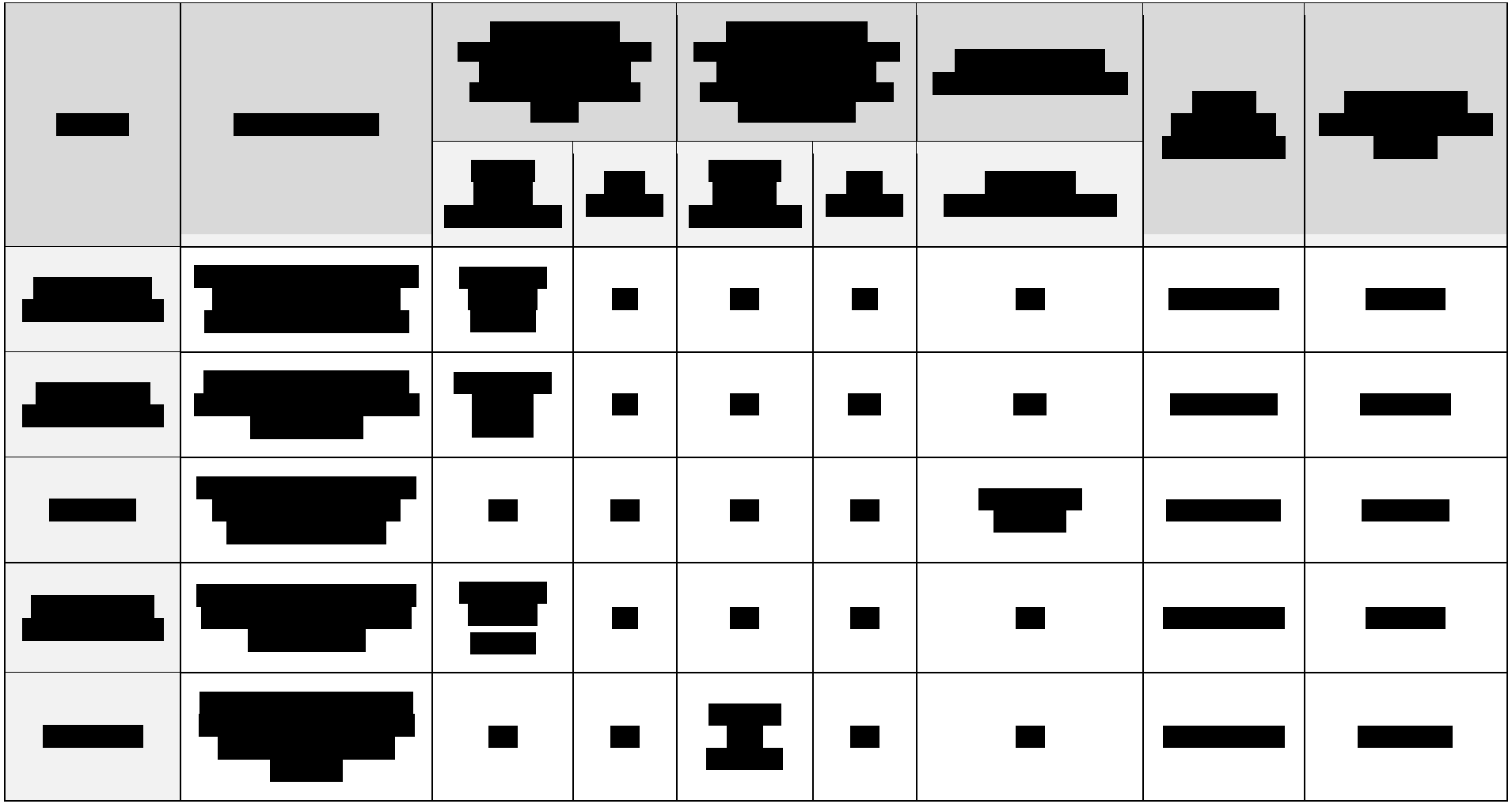
[redacted]

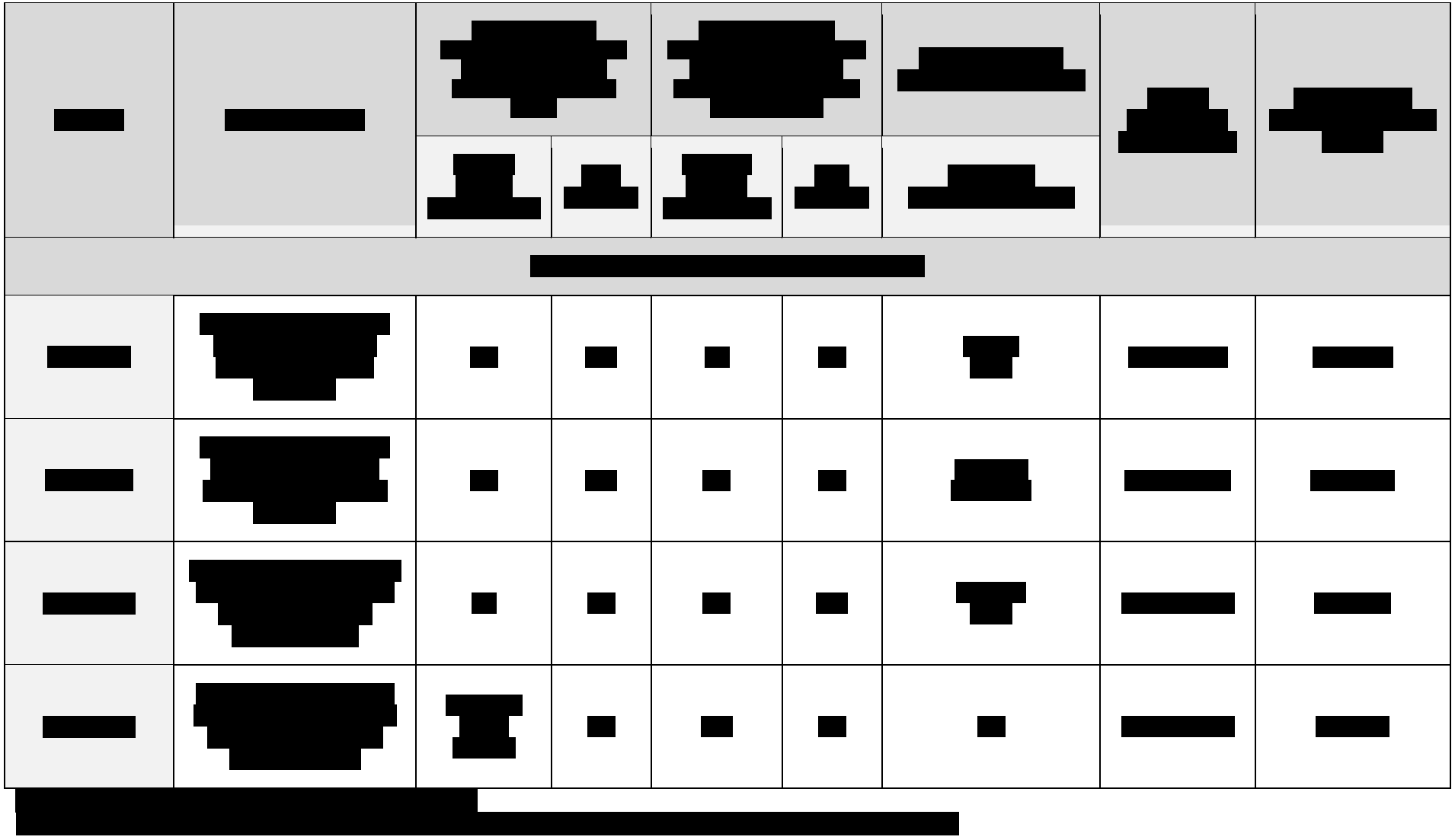
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



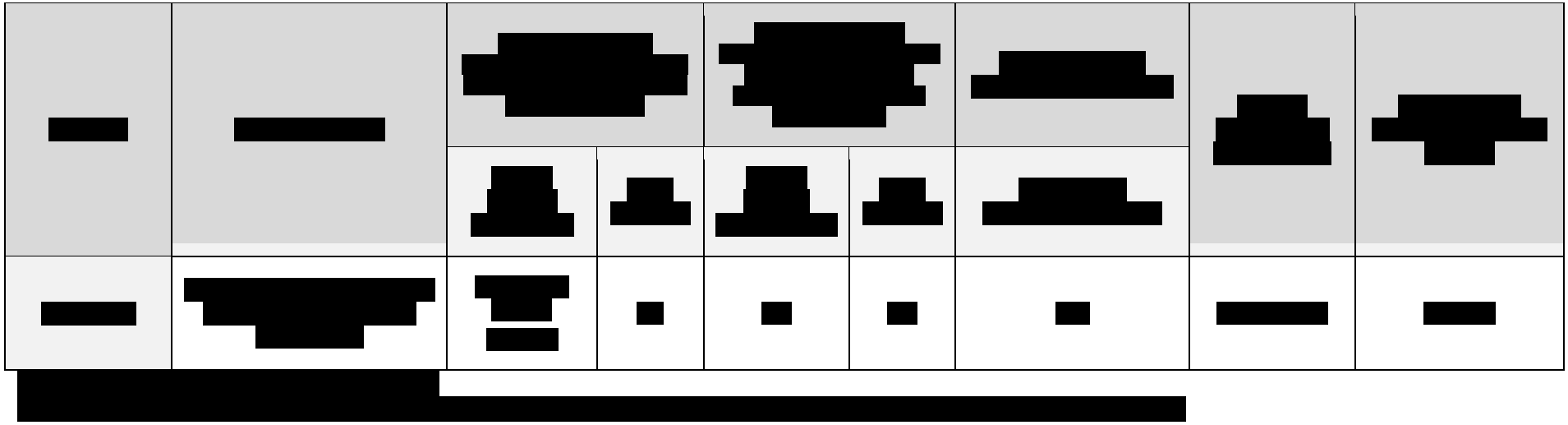


[redacted]

[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

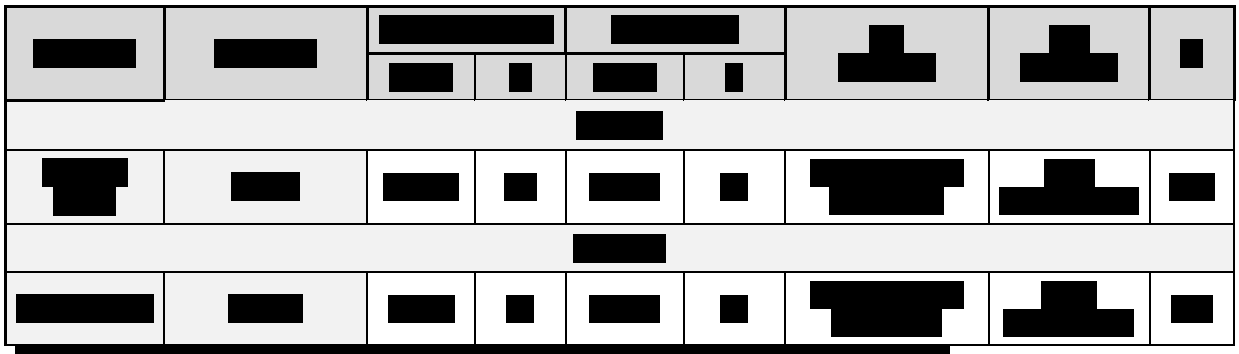
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

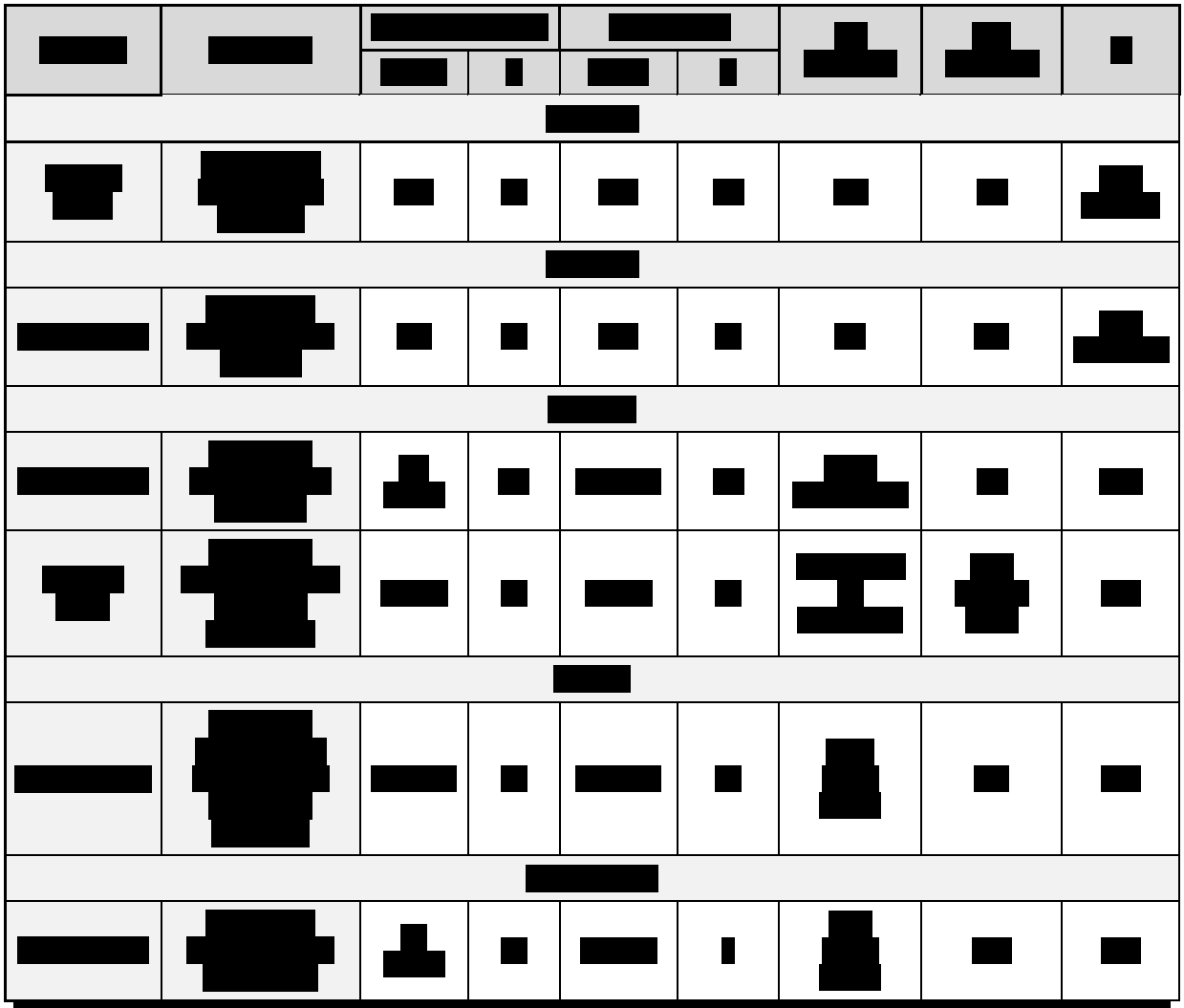
[redacted]

[redacted]

[redacted]

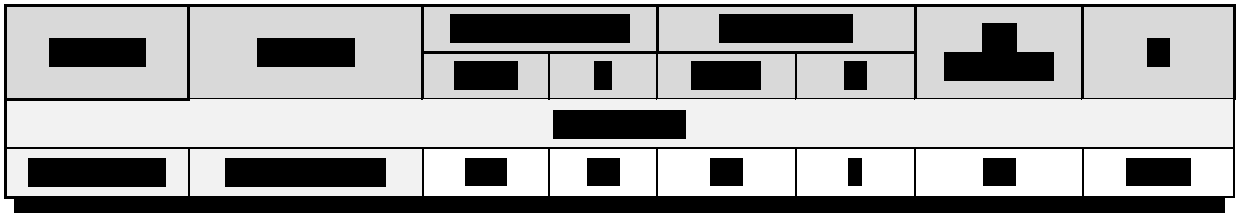
[redacted]

[redacted]

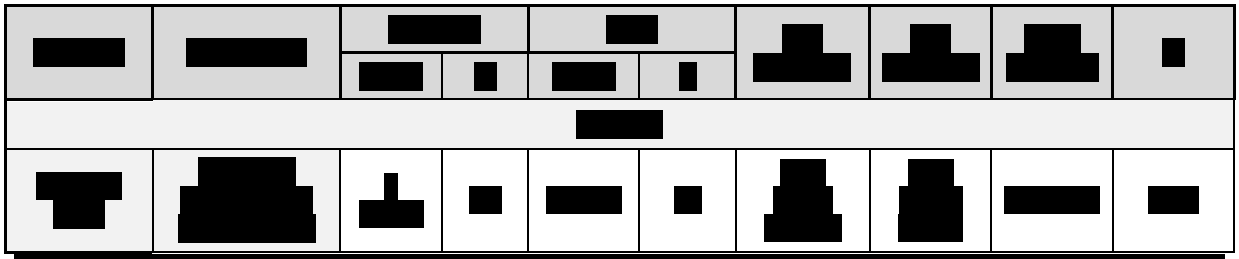


[redacted]

[redacted]

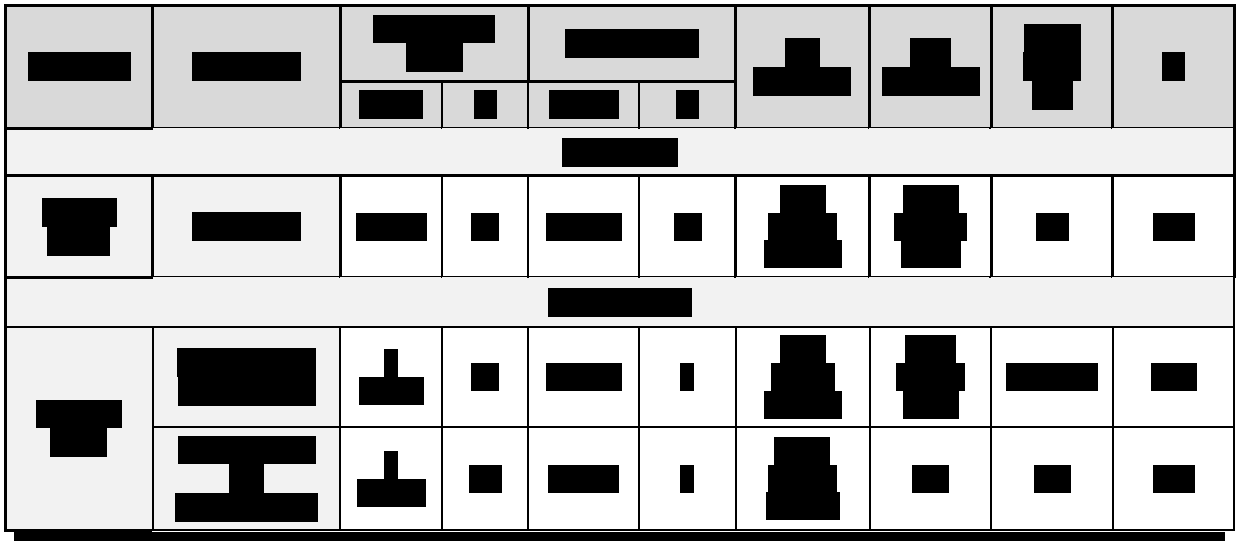


[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
		[redacted]					
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]					[redacted]	
		[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]						
	[redacted]						
		[redacted]					
[redacted]	[redacted]						

[redacted]

[redacted]

[redacted]

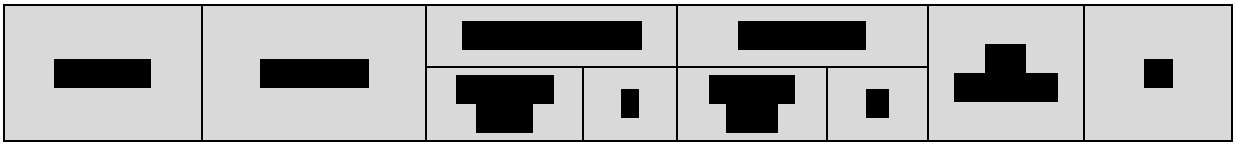
[redacted]

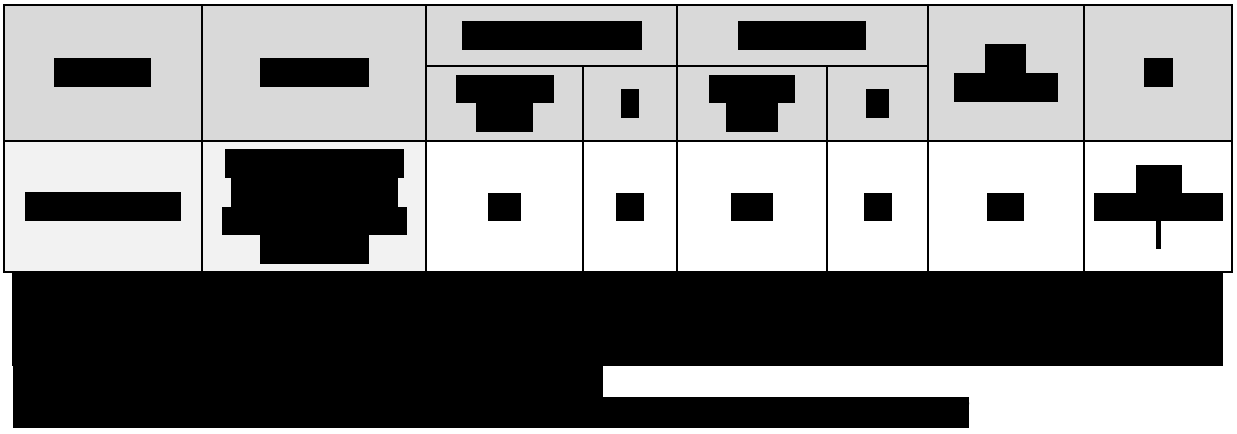
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
		[redacted]					
[redacted]	[redacted]						

[redacted]

[redacted]





[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

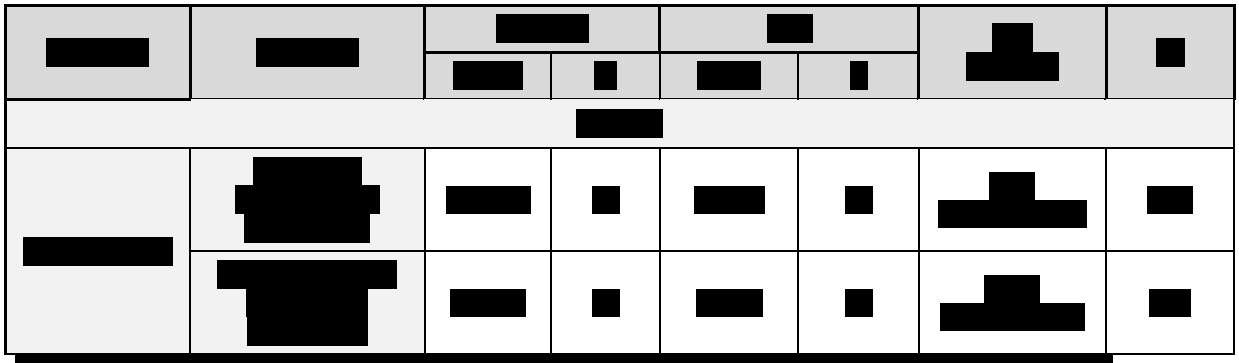
[redacted]

[redacted]

[redacted]

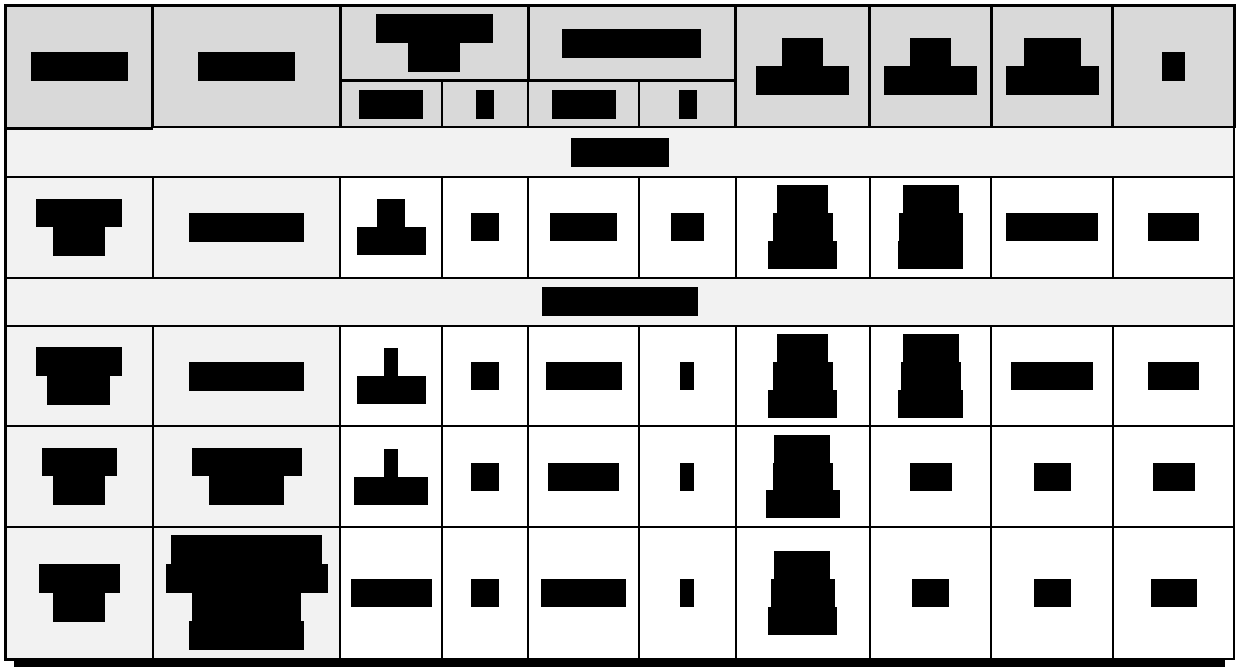
[redacted]

[redacted]

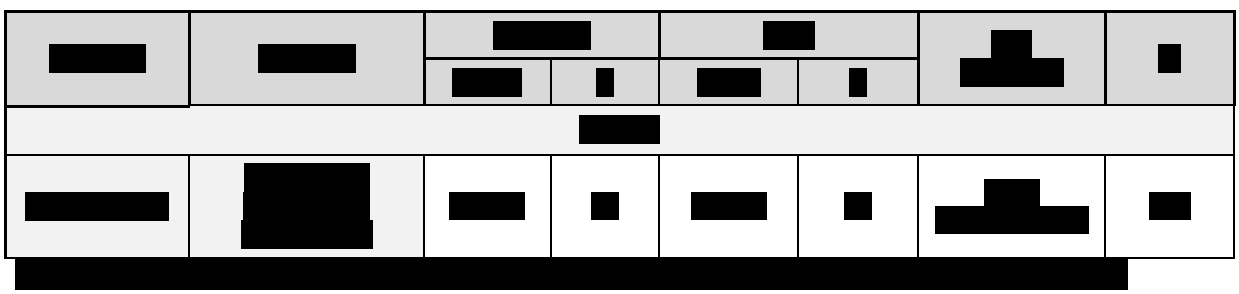


[redacted]

[redacted]

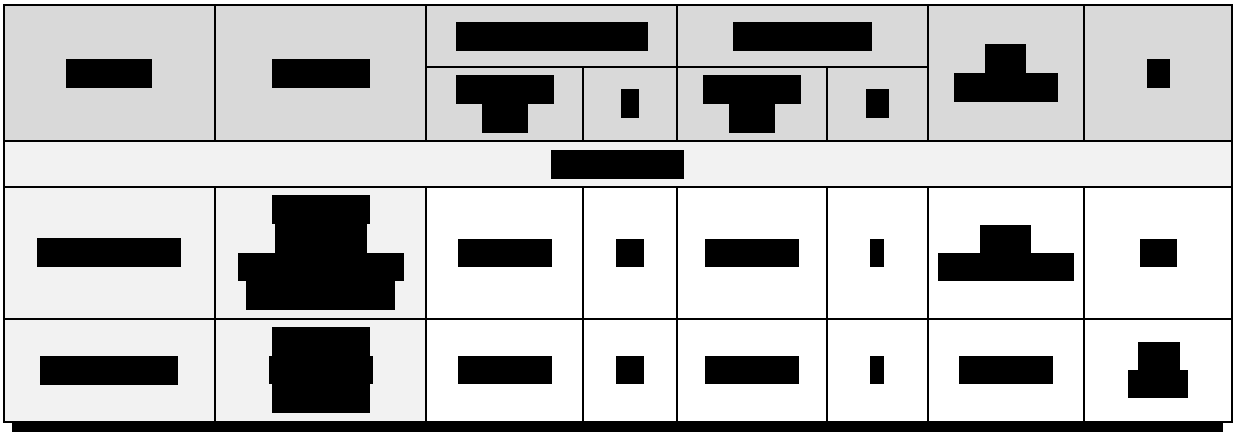


[redacted]

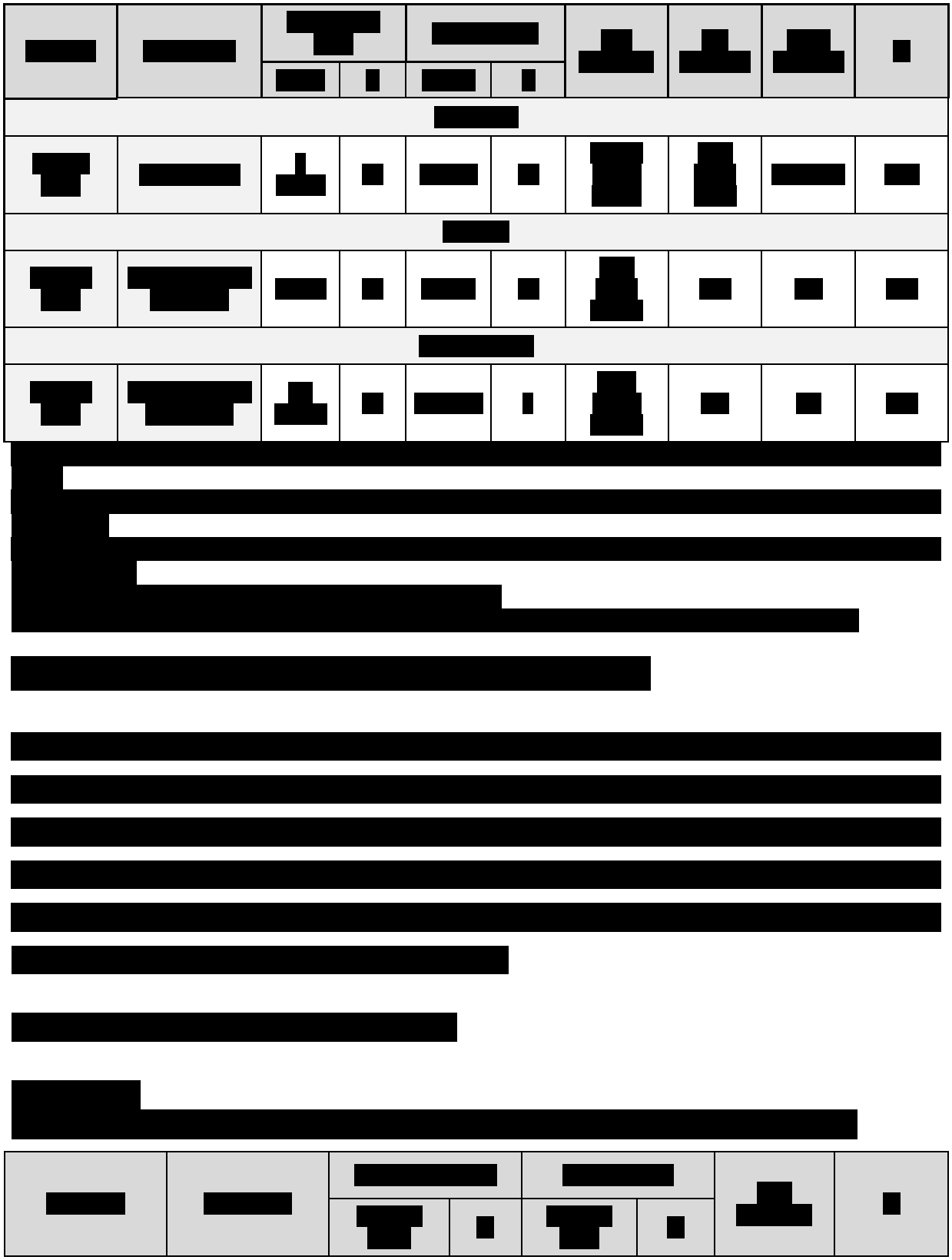


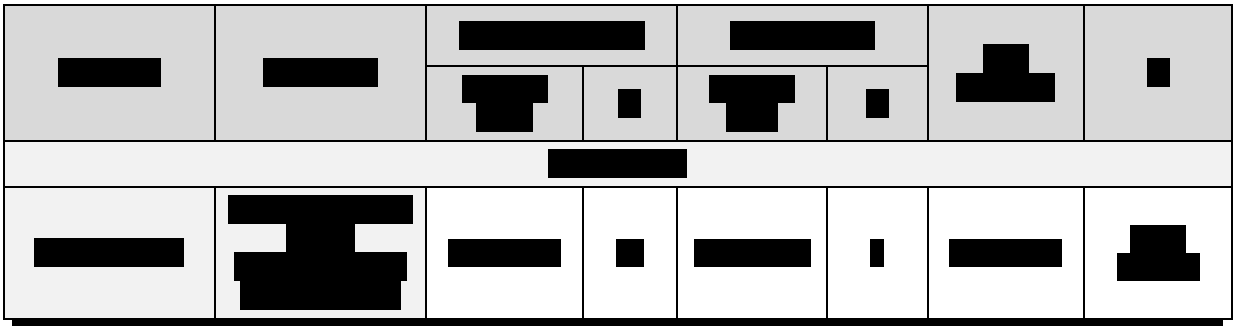
[redacted]

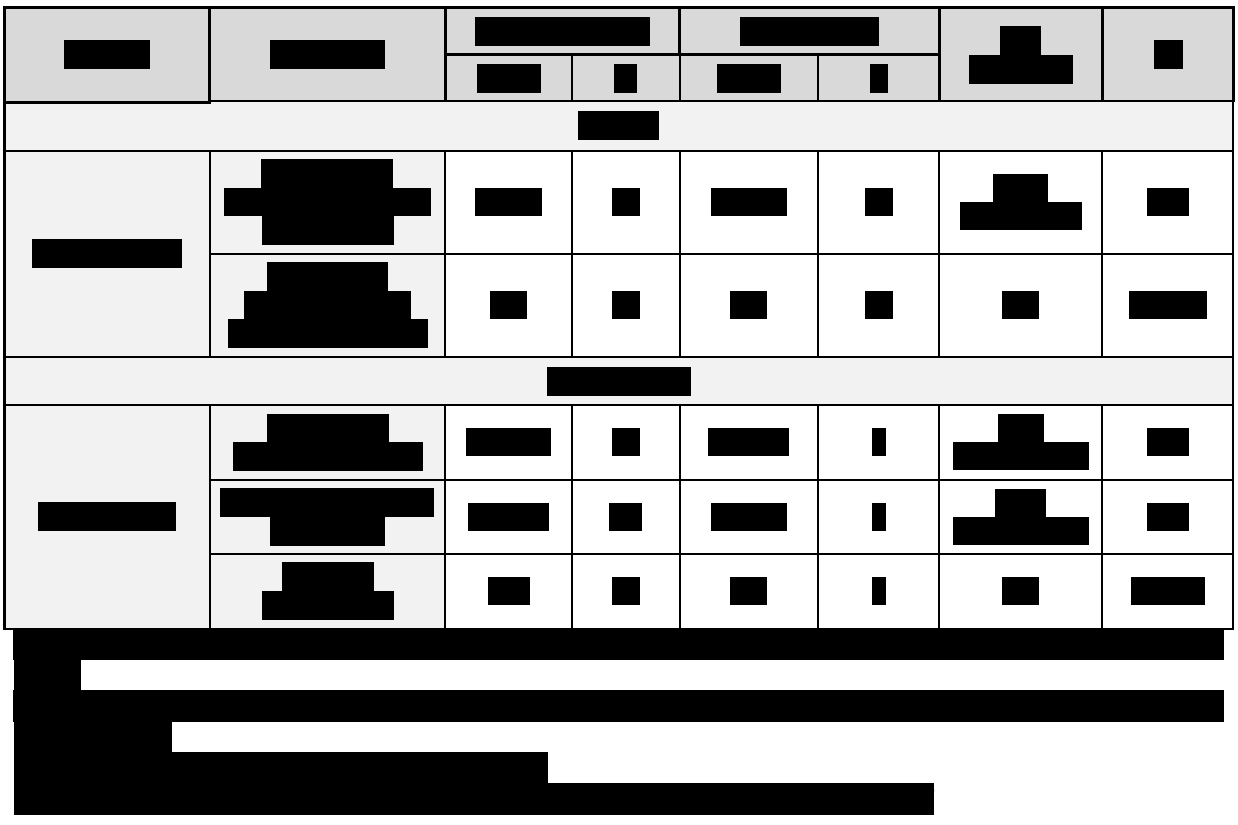
[redacted]



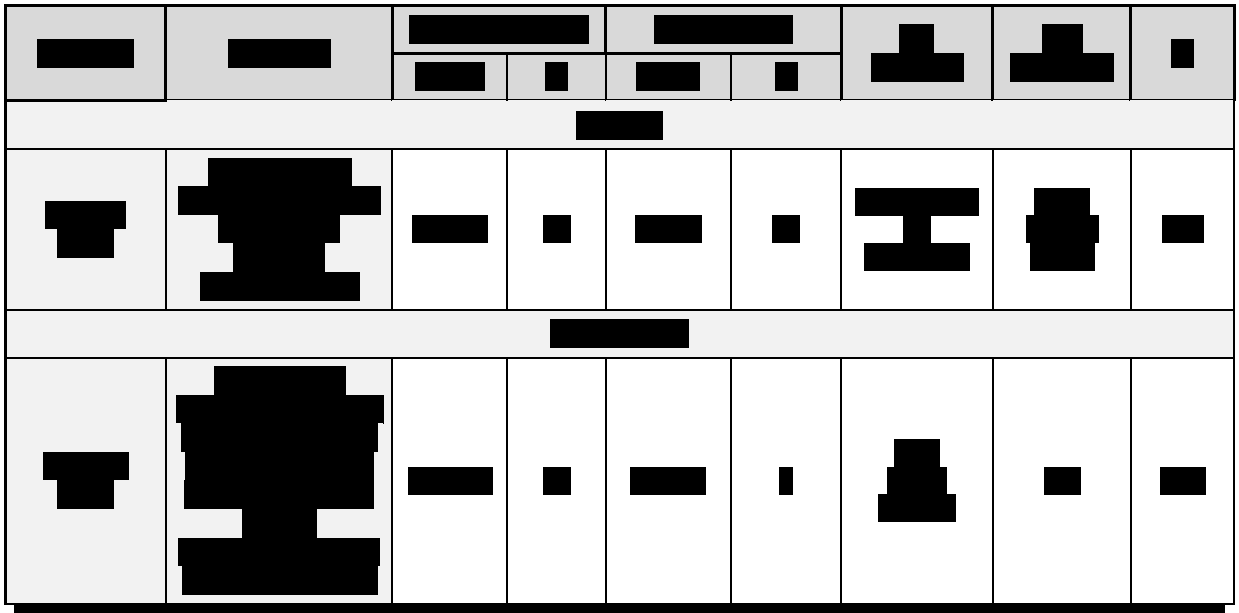
[redacted]







[redacted]



[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

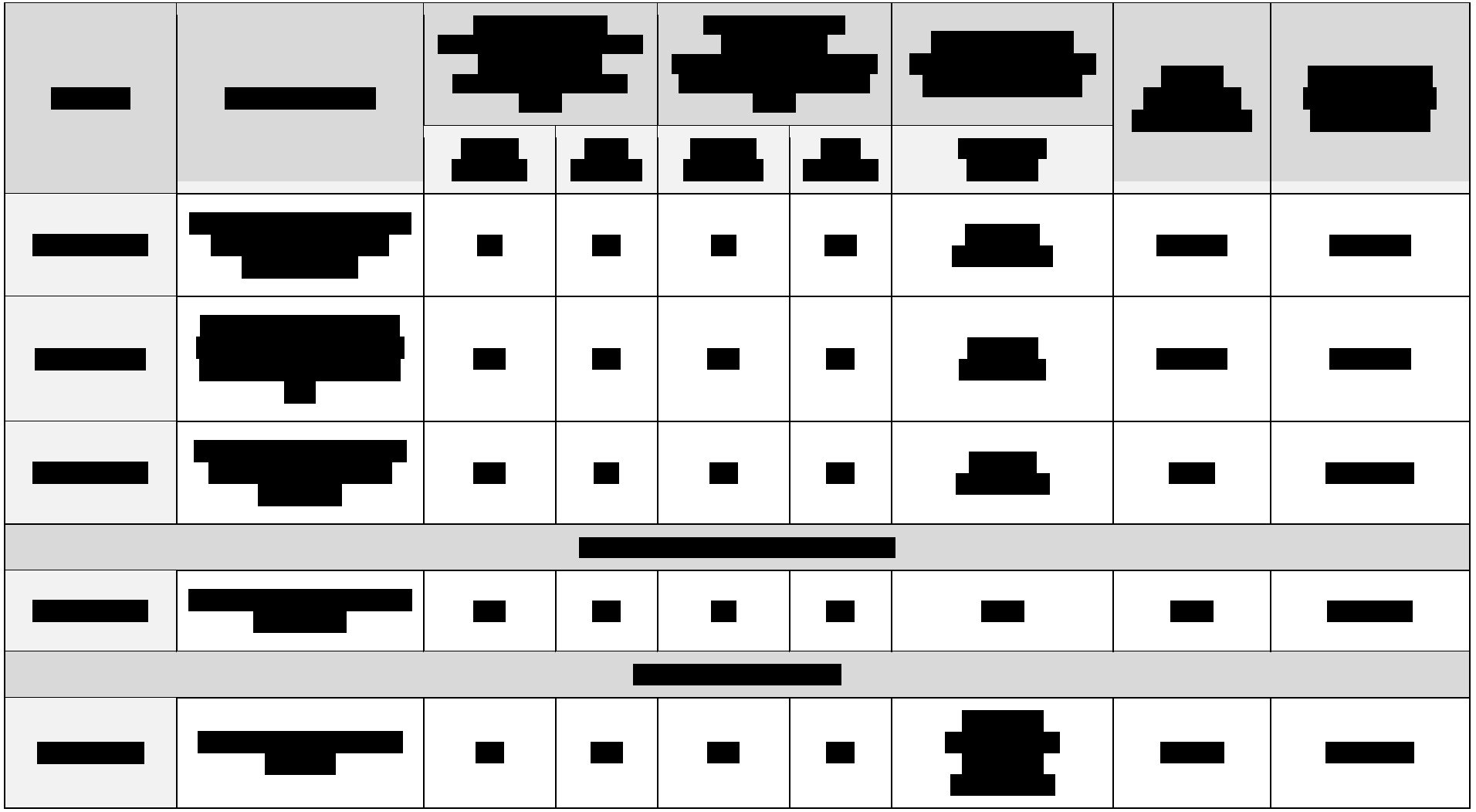
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]								



[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

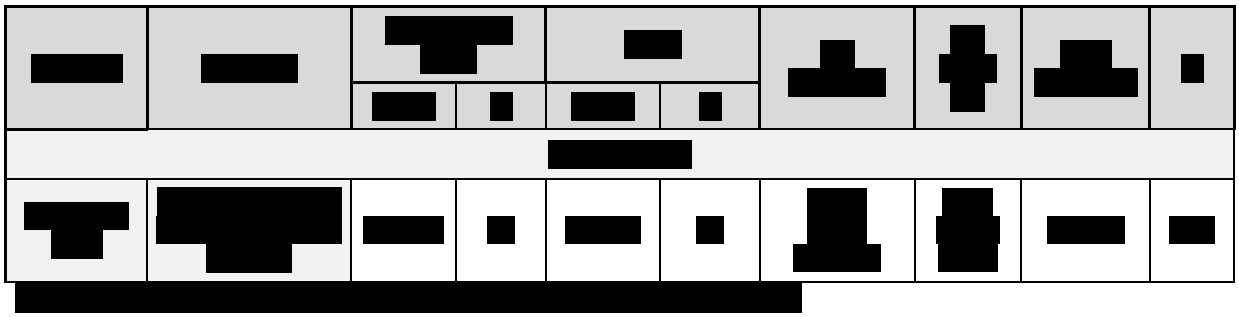
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

- [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]

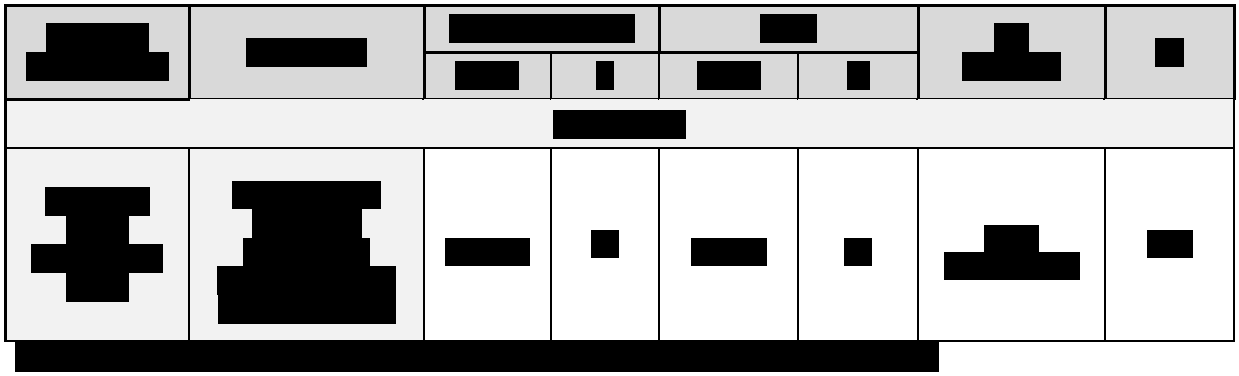
[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

- [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]							
		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

7.8. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]					
		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

		[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

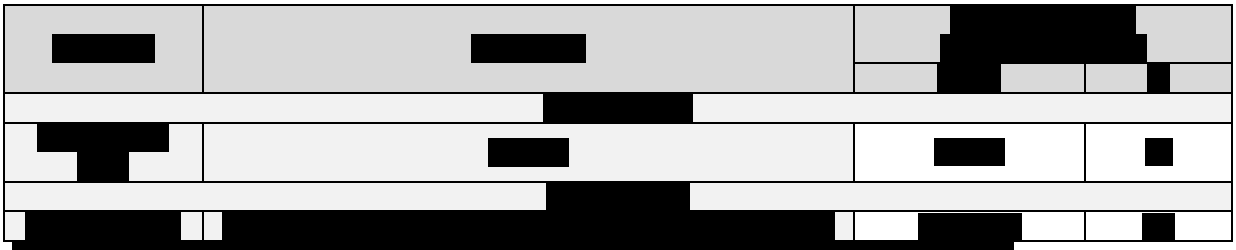
[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]

[redacted]

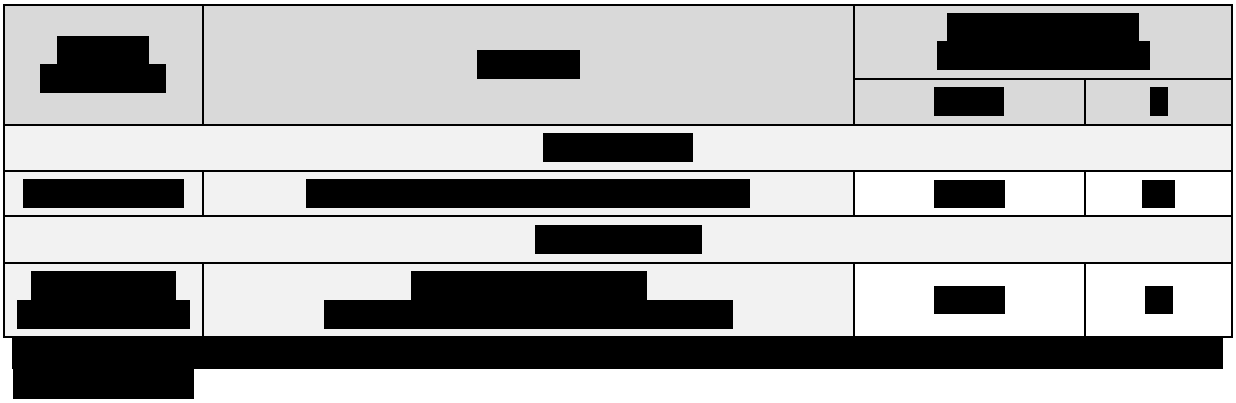


[redacted]

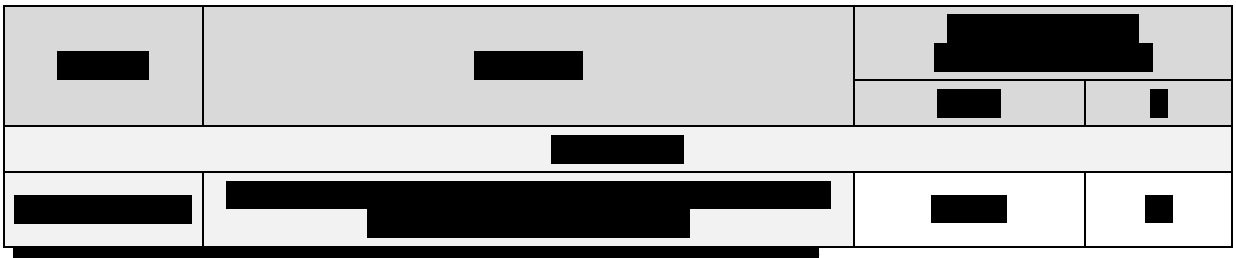
[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

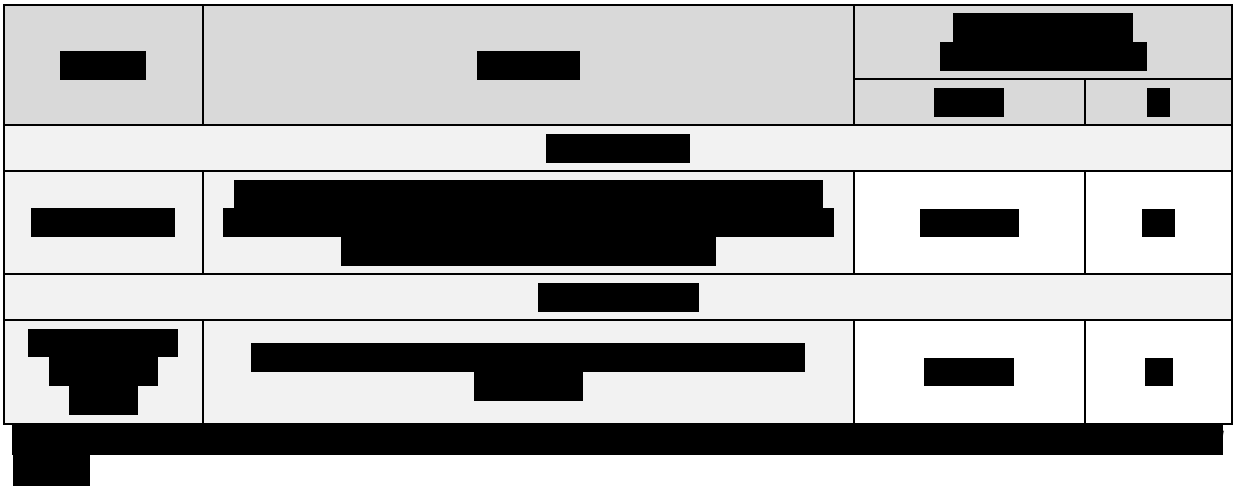
[redacted]

[redacted]

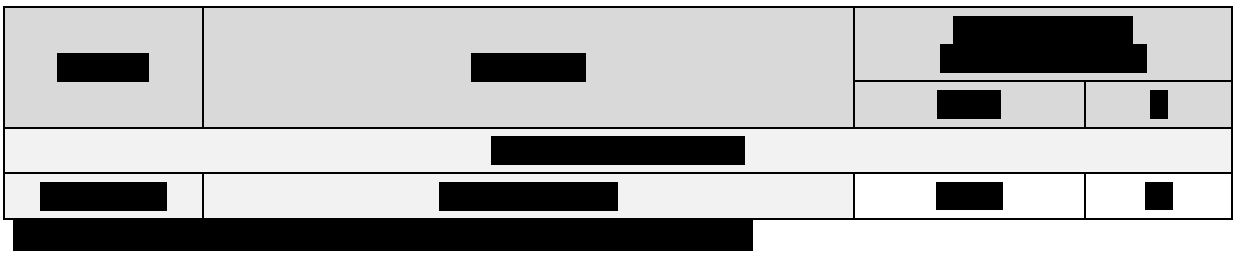
[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

-
-

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

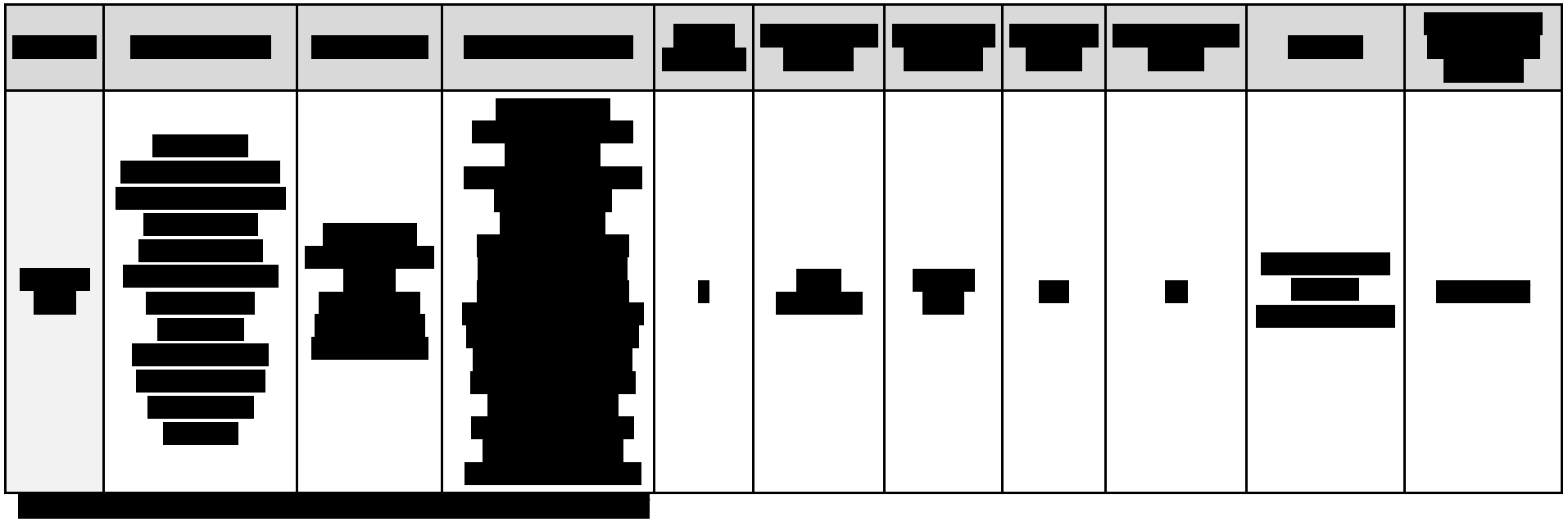
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	• [redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

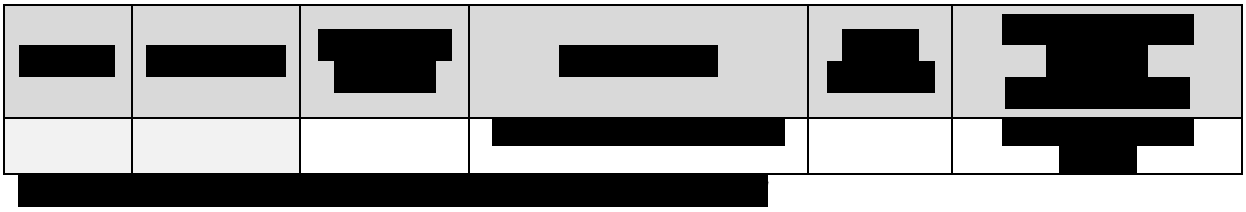
[redacted]

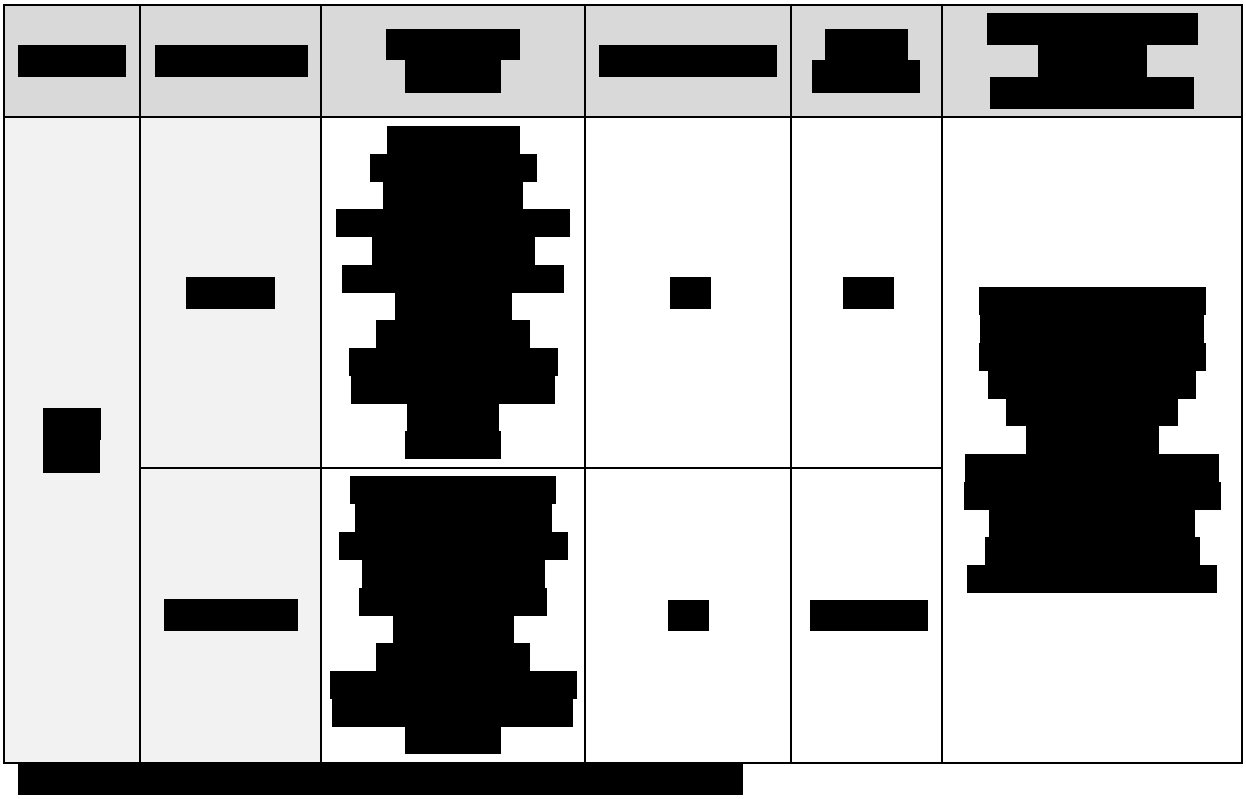
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]





[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]
  - [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

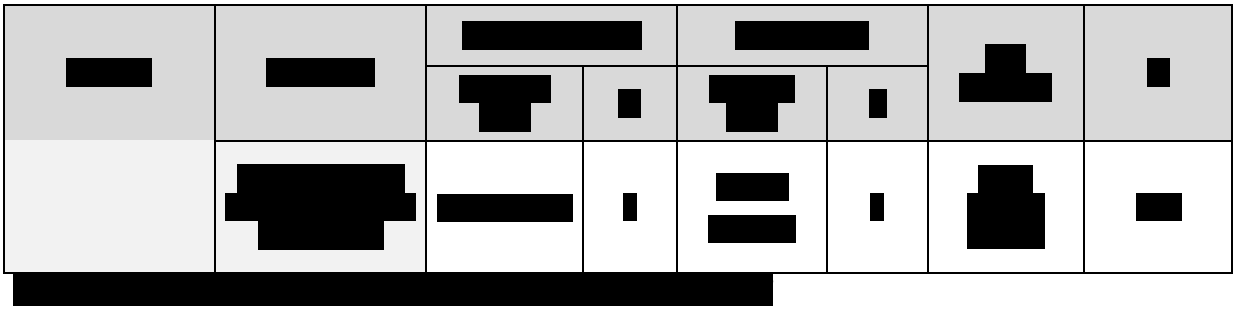
[redacted]

- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

7.8.1. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

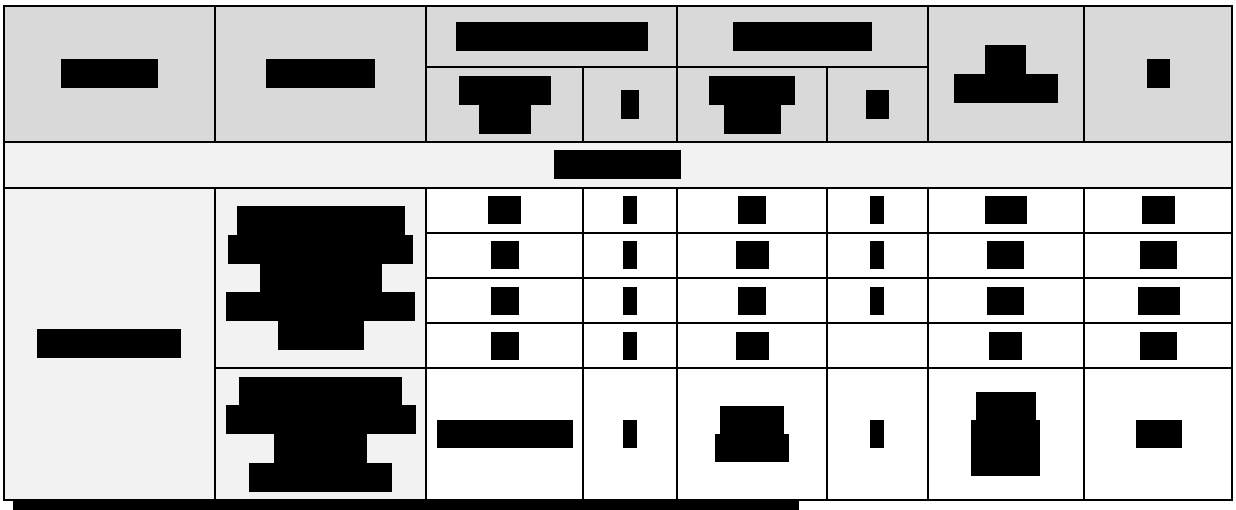
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]						
	[redacted]						

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

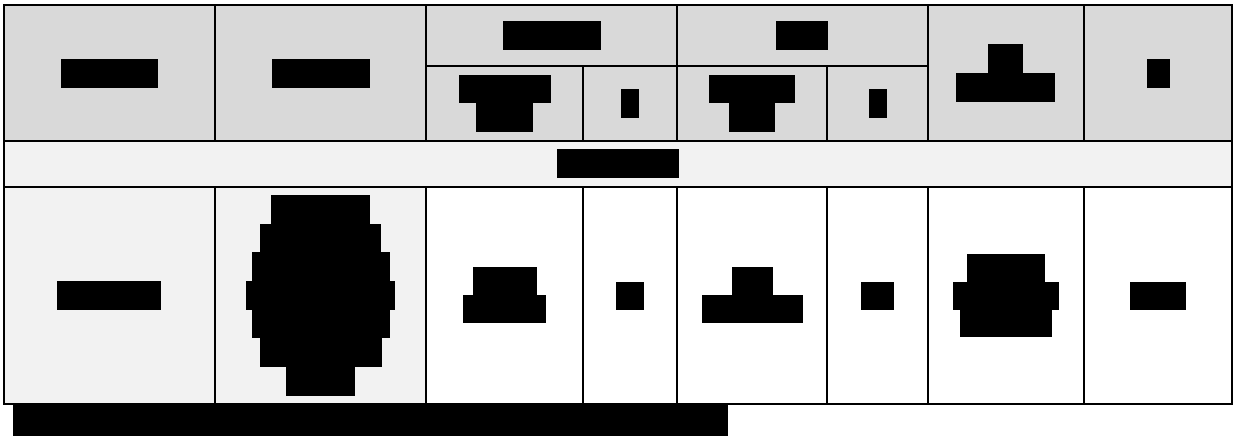
[redacted]

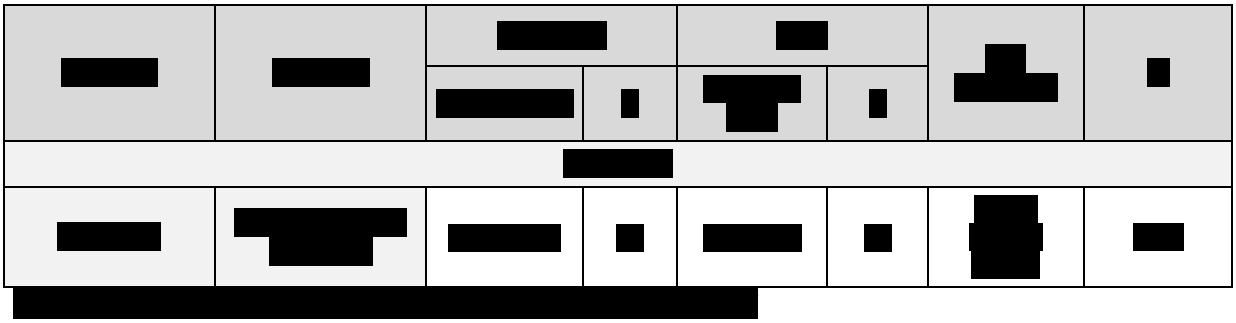
[redacted]

[redacted]

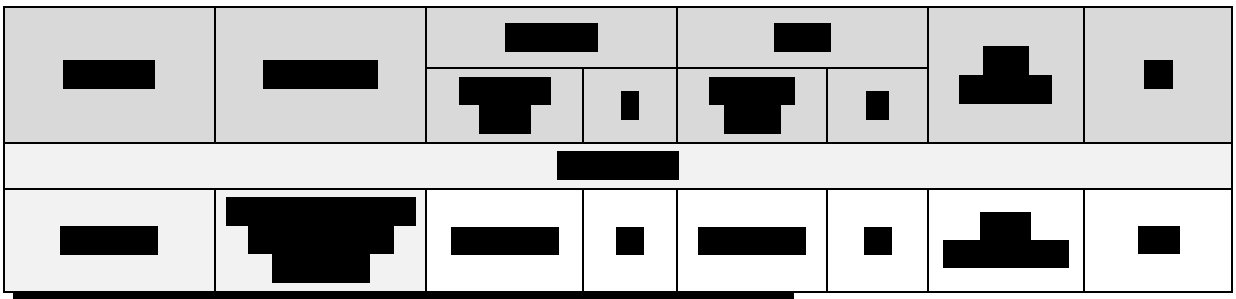
[redacted]

[redacted]

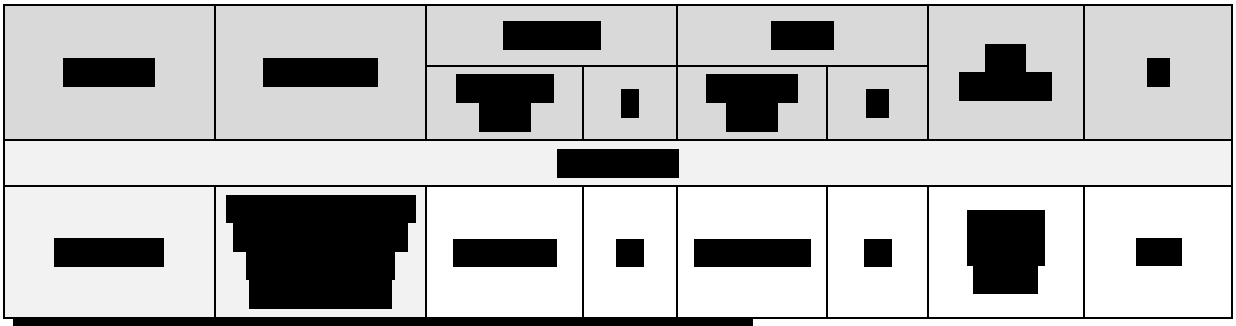




[redacted]

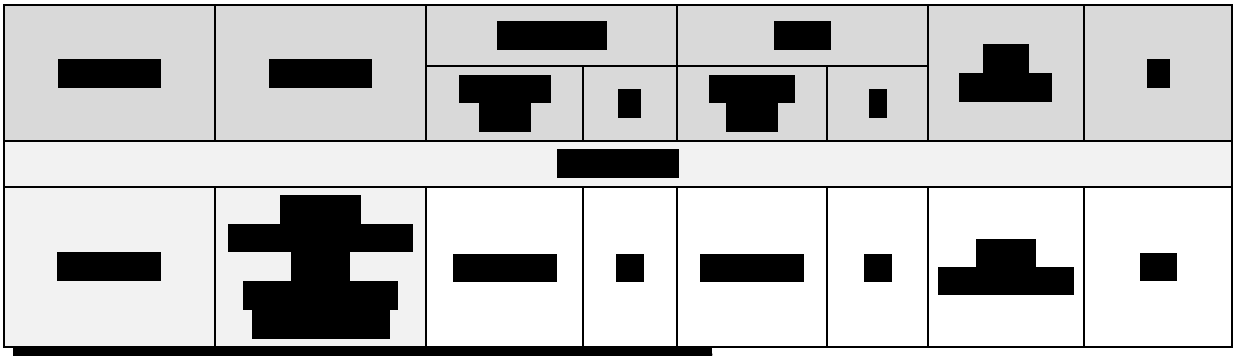


[redacted]

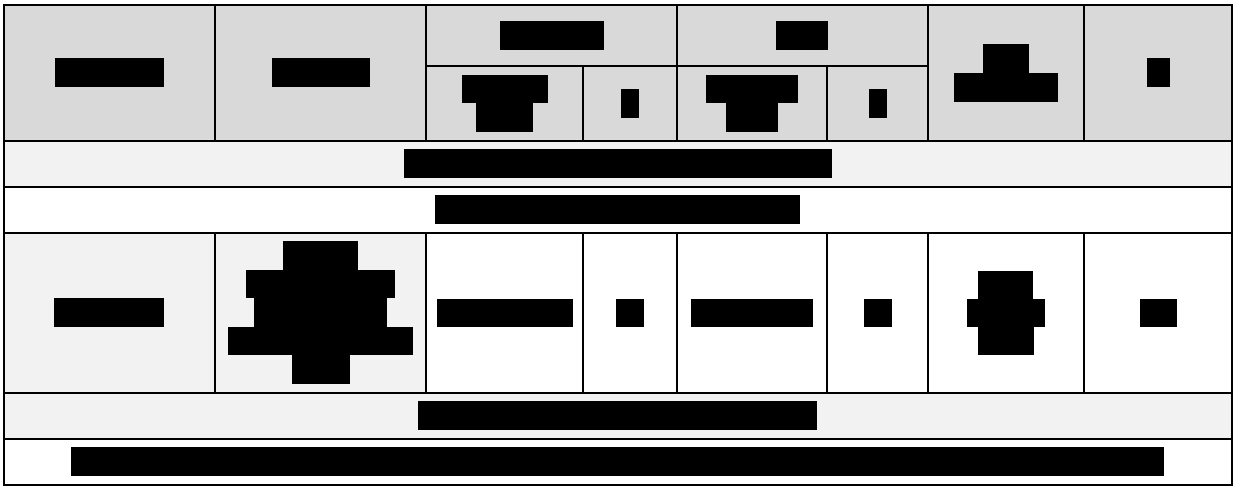


[redacted]

[redacted]



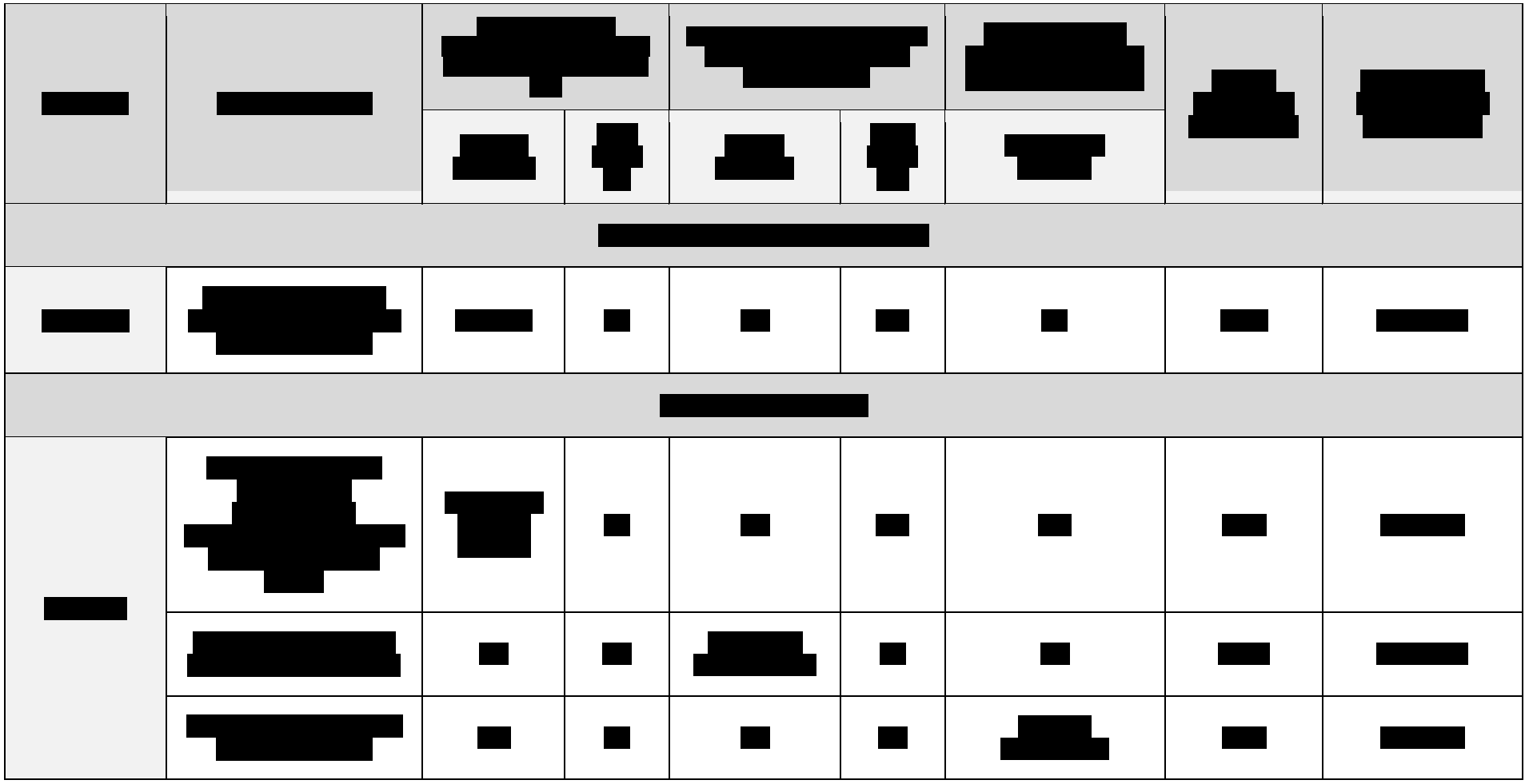
[redacted]



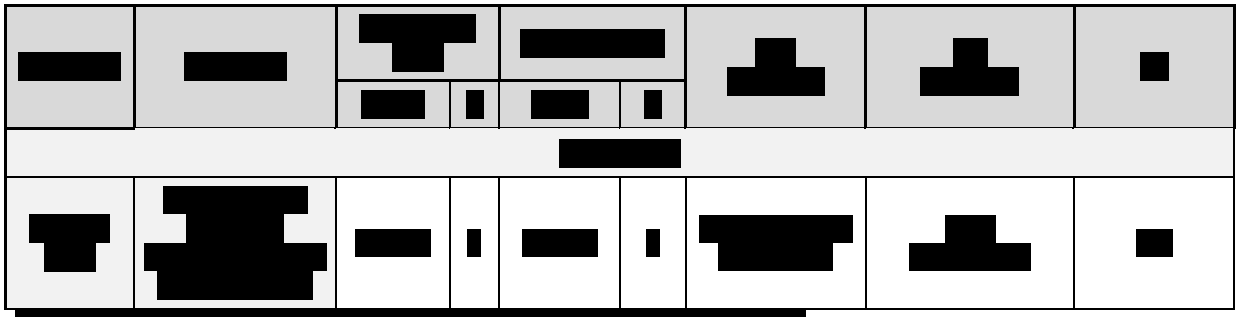
-

[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

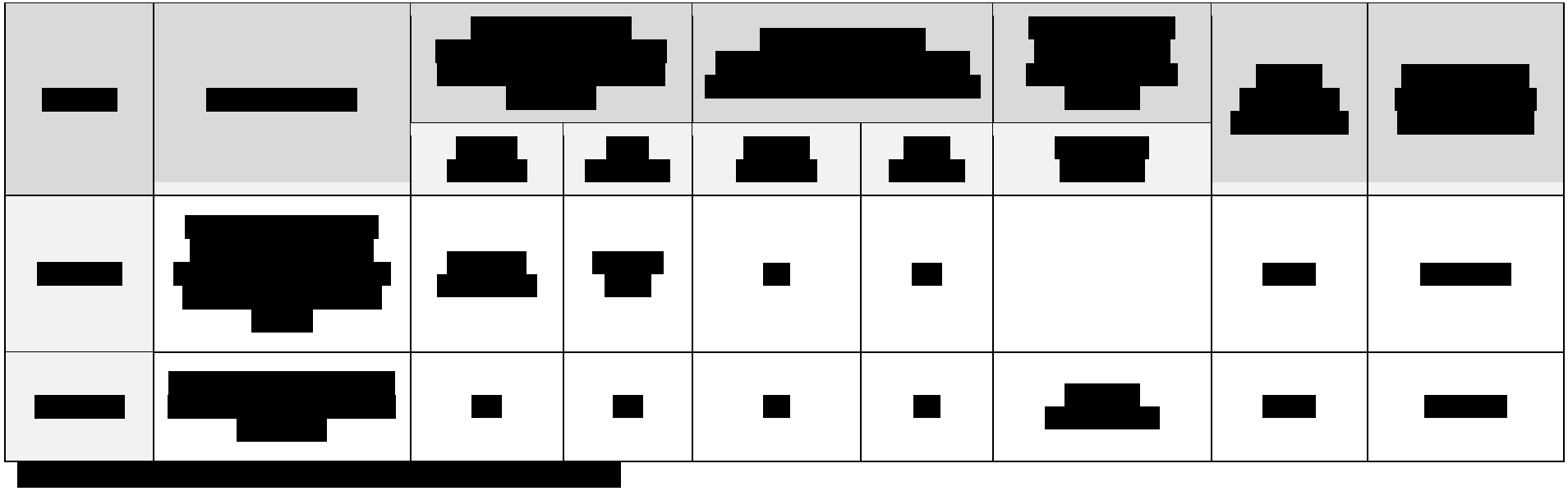
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



[redacted]

8. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia obniżających sprawność fluktuacji ruchowych u chorych ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy.

Analizę przeprowadzono dla porównania:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

10. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują, iż apomorfina jest lekiem o udowodnionej skuteczności. Częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu apomorfiny pozwala ponadto wnioskować, iż apomorfina ma korzystny profil bezpieczeństwa.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

11. Załączniki

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1. [redacted]

2. [redacted]

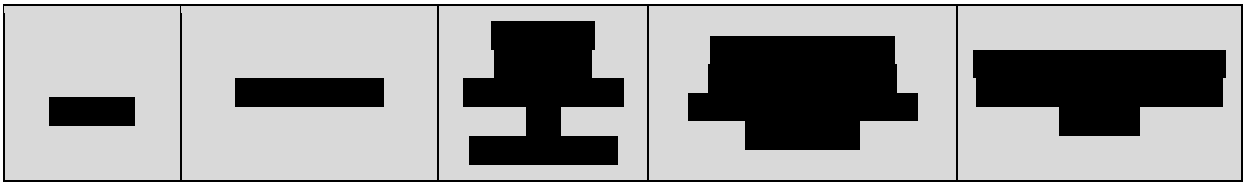
[redacted]

3. [redacted]

[redacted]

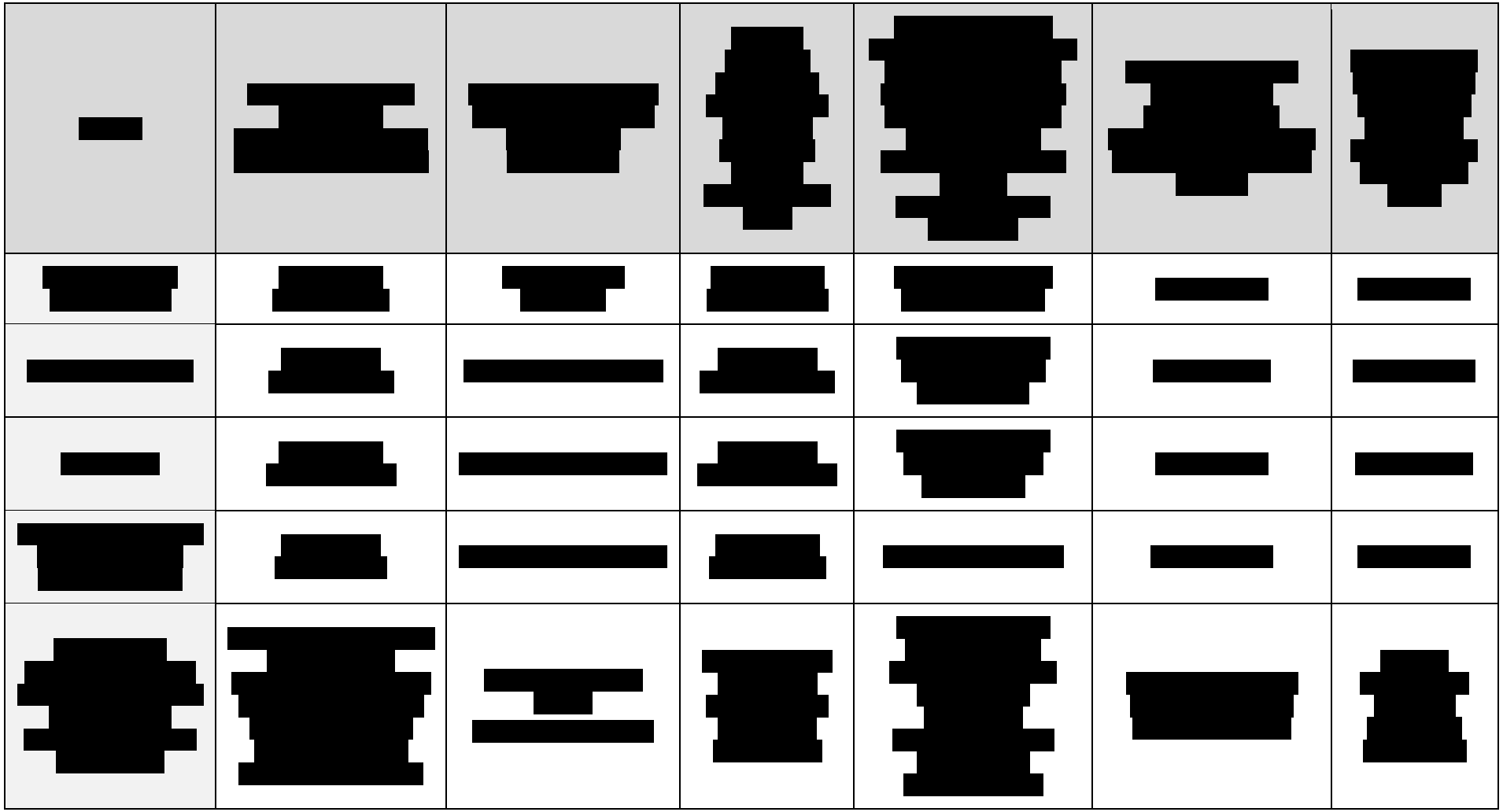
4. [redacted]

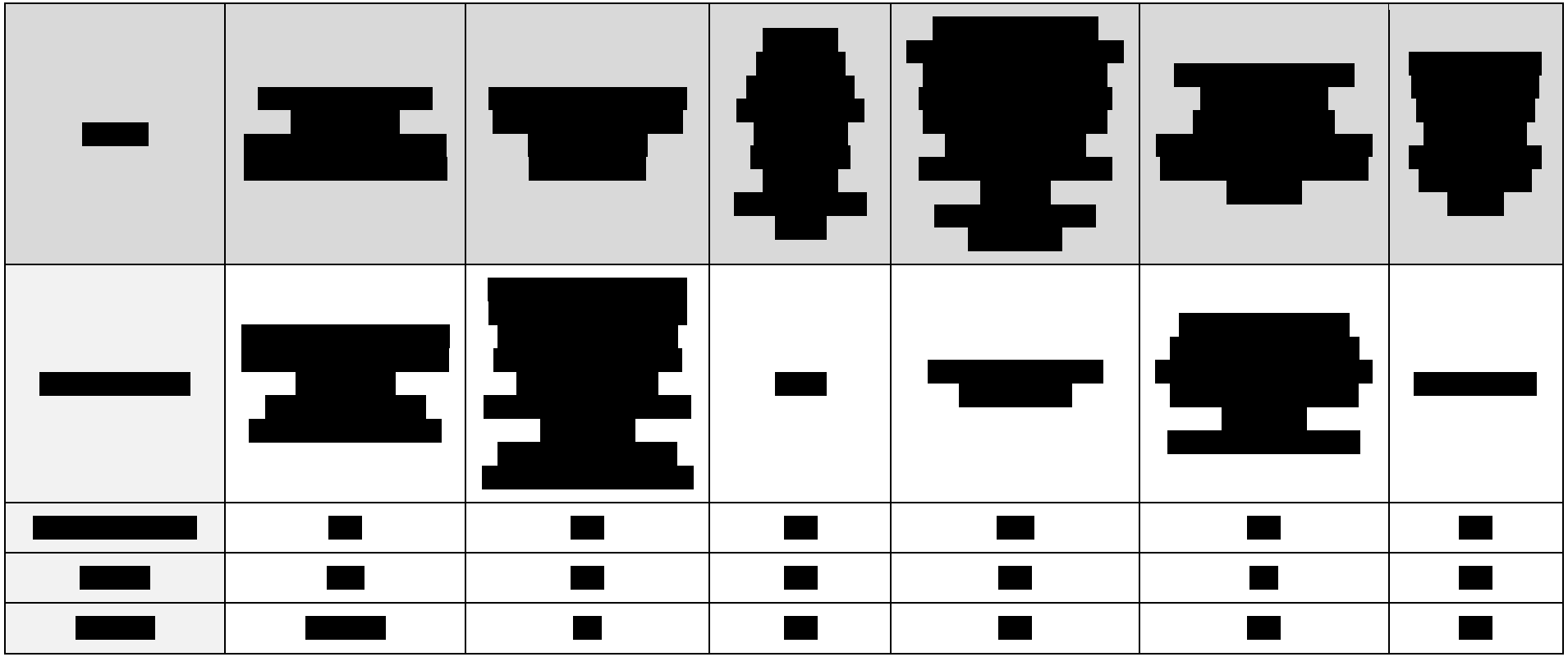
[redacted]

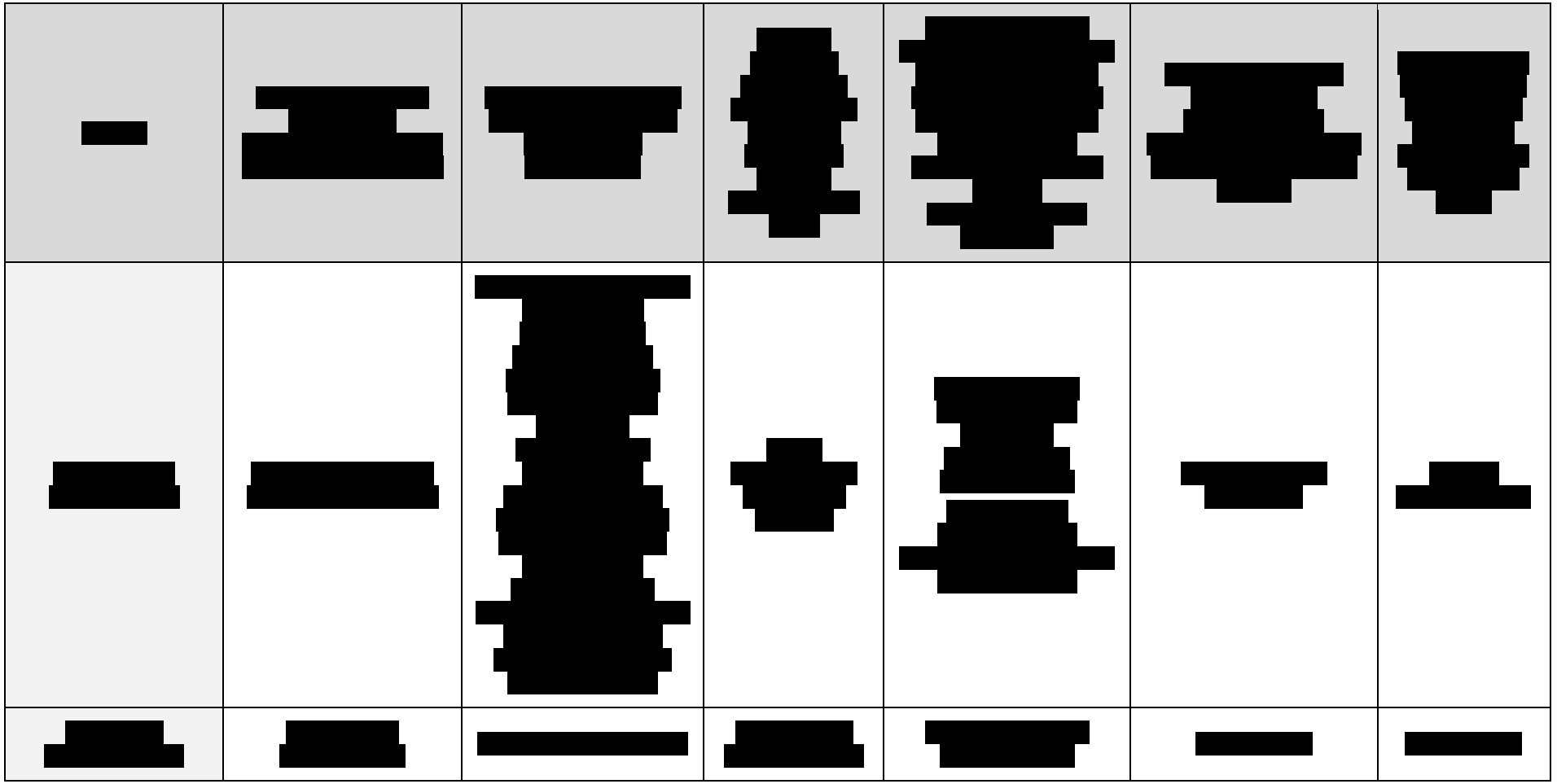


[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]		

[redacted]







[redacted]

[redacted]

1. [redacted]

2. [redacted]

[redacted]

[redacted]

3. [redacted]

a) [redacted]

b) [redacted]

c) [redacted]

d) [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

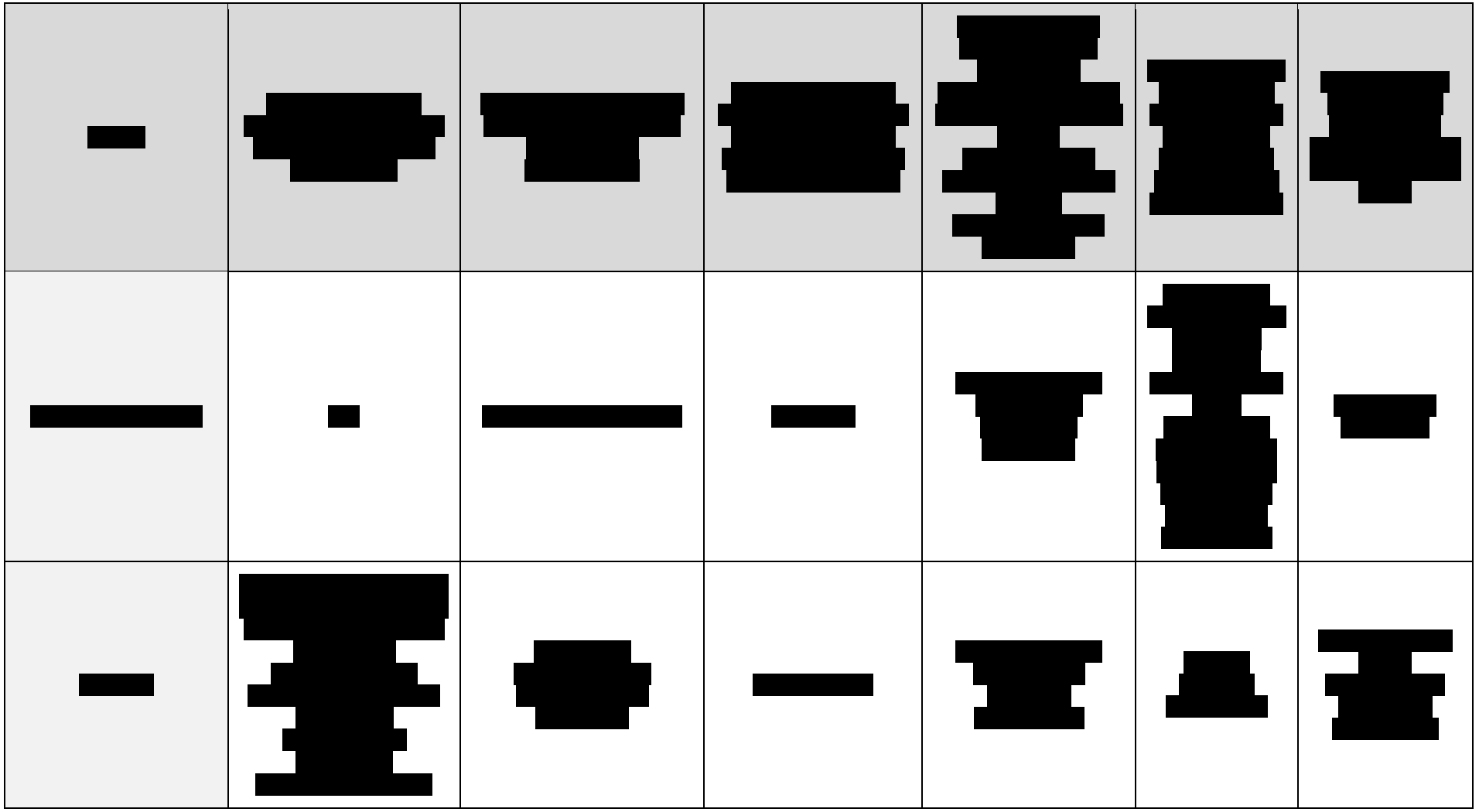
[redacted]

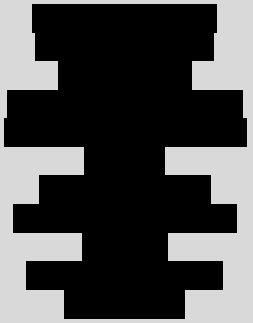
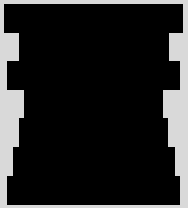
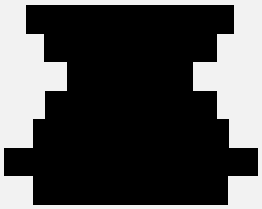
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1. [redacted]

2. [redacted]

3. [redacted]

[redacted]

4. [redacted]

e) [redacted]
f) [redacted]

[redacted]

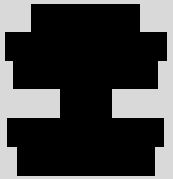
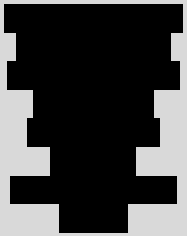
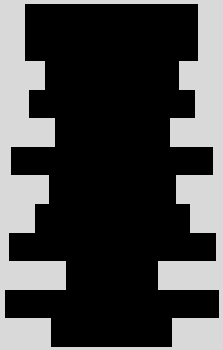
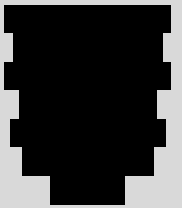
5. [redacted]

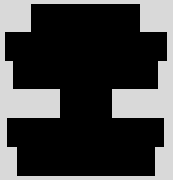
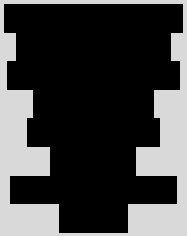
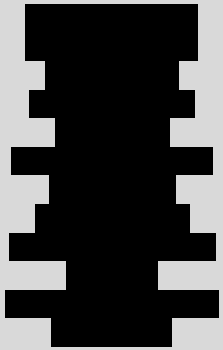
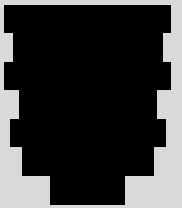
6. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]				

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]					
[redacted]	[redacted]				[redacted]	
[redacted]	[redacted]				[redacted]	
[redacted]	[redacted]				[redacted]	
[redacted]	[redacted]				[redacted]	
[redacted]	[redacted]					

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1. [redacted]

[redacted]

2. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

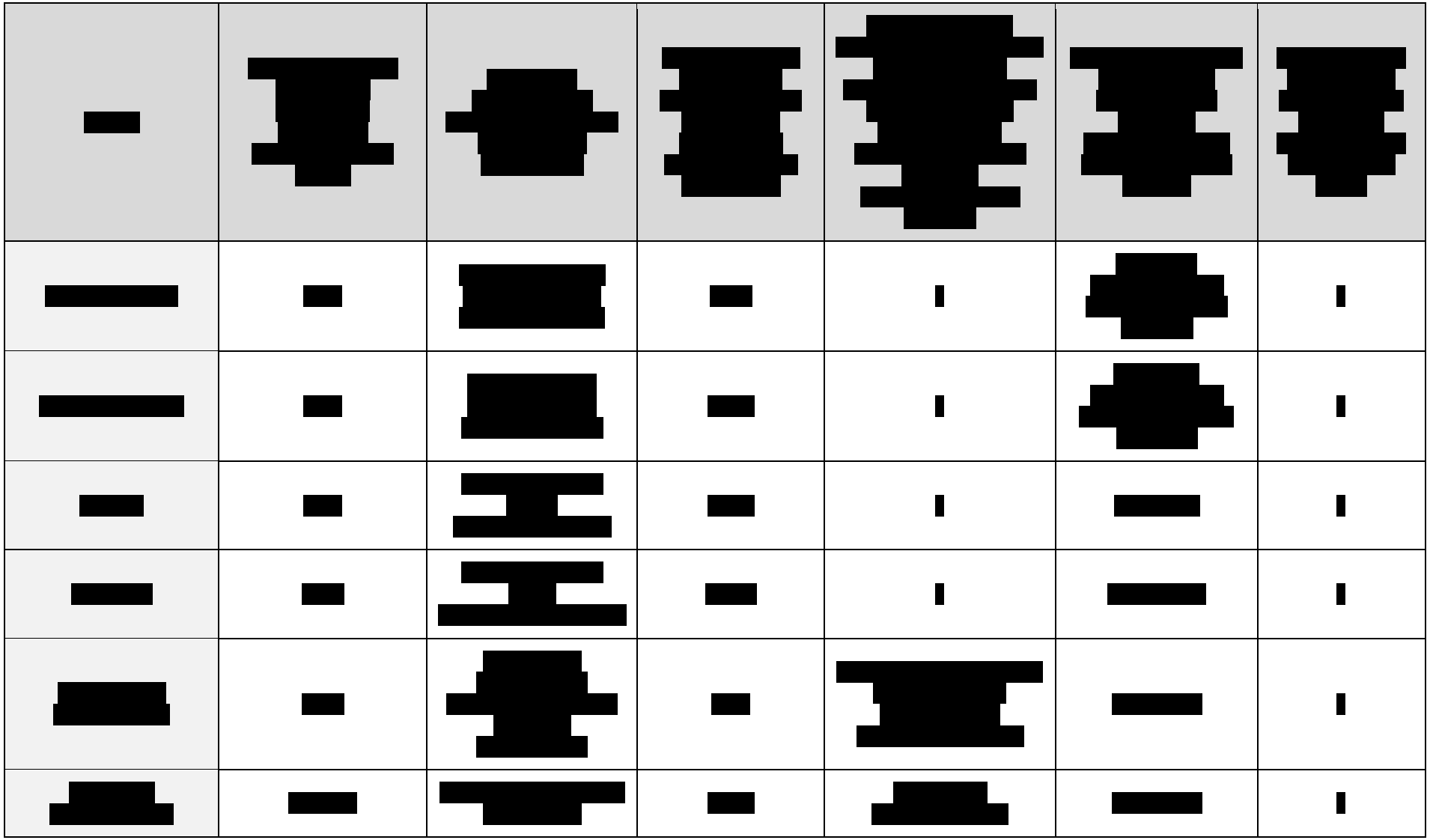
5. [redacted]

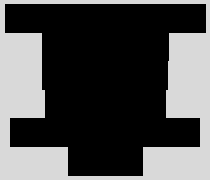
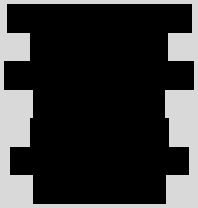
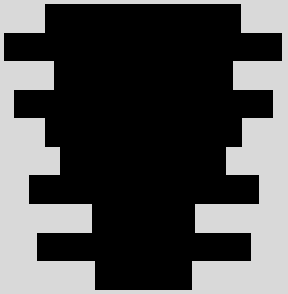
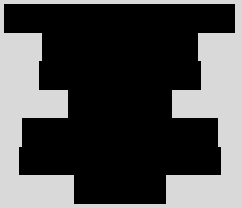
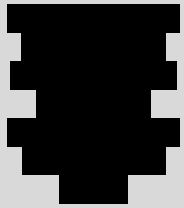
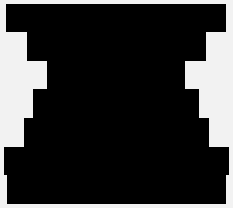
[redacted]

[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]



11.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 223
Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla apomorfiny w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Continued Efficacy and Safety of SC Apomorphine in the Treatment of *Off* Episodes in Patients With "On/*Off*" or "Wearing-*Off*" Effects Associated With Late-Stage PD After Apomorphine Use	NCT00200525	Zakończone	Mylan Bertek Pharmaceu-ticals	rct	Ocena skuteczności apomorfiny (SC) u chorych po co najmniej 3-miesięcznej terapii	lipiec 2001	czerwiec 2002
Prospective, Randomised, Comparative Study Comparing Efficacy of Continuous Apomorphine Infusion Versus Usual Dopaminergic Per os Treatment on Cognitive and Neuropsychological Functions in Parkinson's Disease: a Clinical and PET-scan Study	NCT01039090	Nieznany	Rennes University Hospital	rct	Ocena skuteczności i wpływu apomorfiny (CSI) na zdolności poznawcze i funkcje neuropsychologiczne u chorych z chorobą Parkinsona	luty 2009	sierpień 2011
Phase 3 Study of KW-6500 (Placebo-Controlled Double-Blind Crossover Comparative Study in Patients With Parkinson's Disease)	NCT01058291	Zakończone	Kyowa Hakko Kirin Company, Limited	rct	Ocena skuteczności apomorfiny (SC) w oparciu o zmiany oceny UPDRS podczas 12-tygodniowej terapii	styczeń 2010	lipiec 2011

Źródło: opracowanie własne na podstawie www.clinicaltrials.gov

Data wyszukiwania: 17.08.2012 r.

.

11.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 224.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 31.07.2012 r.

Tabela 225.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 31.07.2012 r.

11.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 226.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 17.08.2012 r.

11.4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

11.4.1. Przegląd systematyczny

[redacted]

[redacted]		
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

11.4.2. Badania randomizowane

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

*średnie (SD) obliczone na podstawie danych jednostkowych z badania
**publikacja włączona jedynie w celu szerszego opisu badania *Nyholm 2009*

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]			
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

1. [redacted]
2. [redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

11.4.3. Badania nierandomizowane

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]			
[redacted]			
[redacted]	[redacted]		
	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
	[redacted]		
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

[redacted]

[redacted]

*stwierdzono statystycznie istotne różnice między grupami w wartościach wyjściowych

[redacted]		
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		

[redacted]

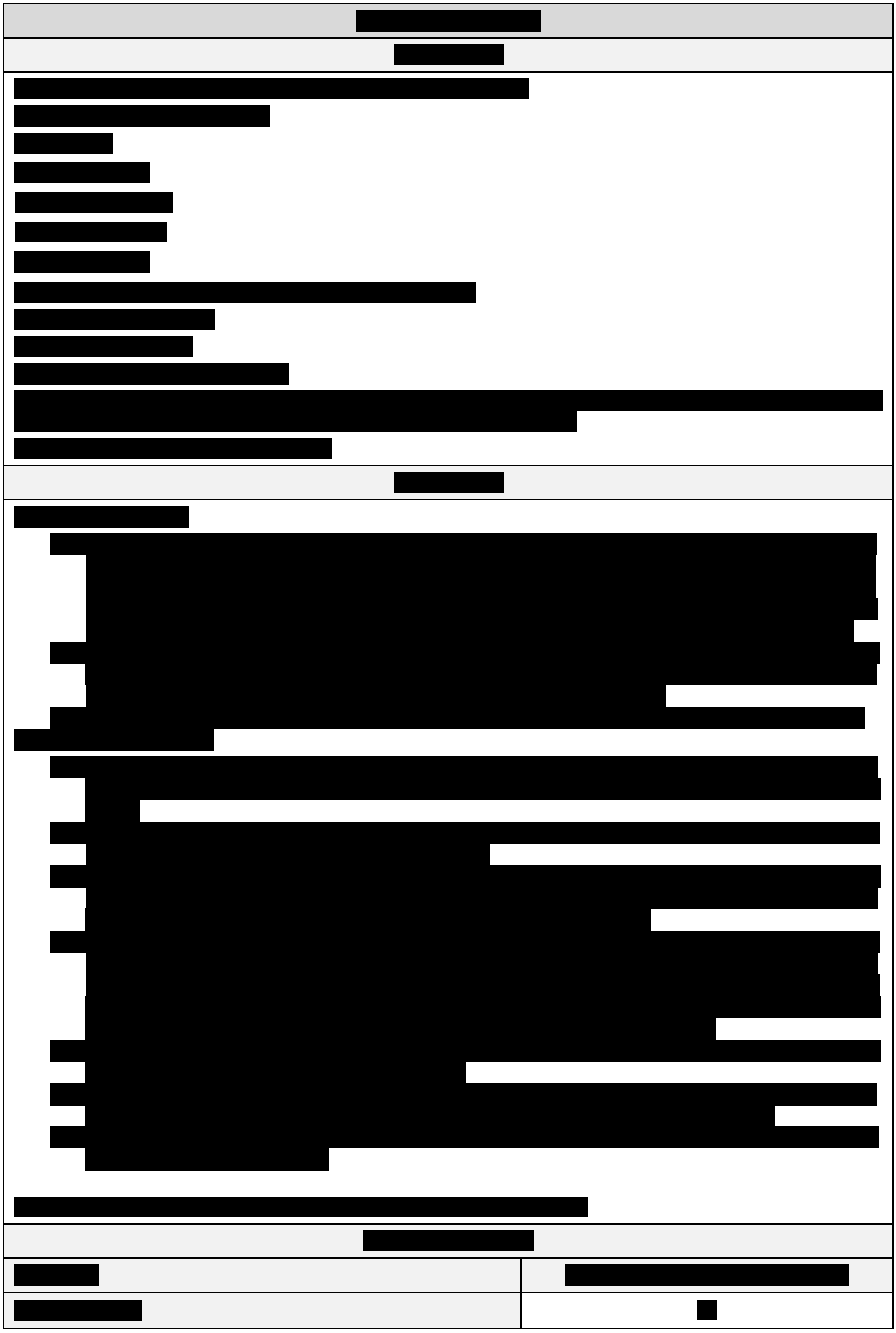
11.4.4. Badania bez grupy kontrolnej dla subpopulacji z przeciwwskazaniami do DBS

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



11.4.5. Badania bez grupy kontrolnej

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	

[redacted]

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

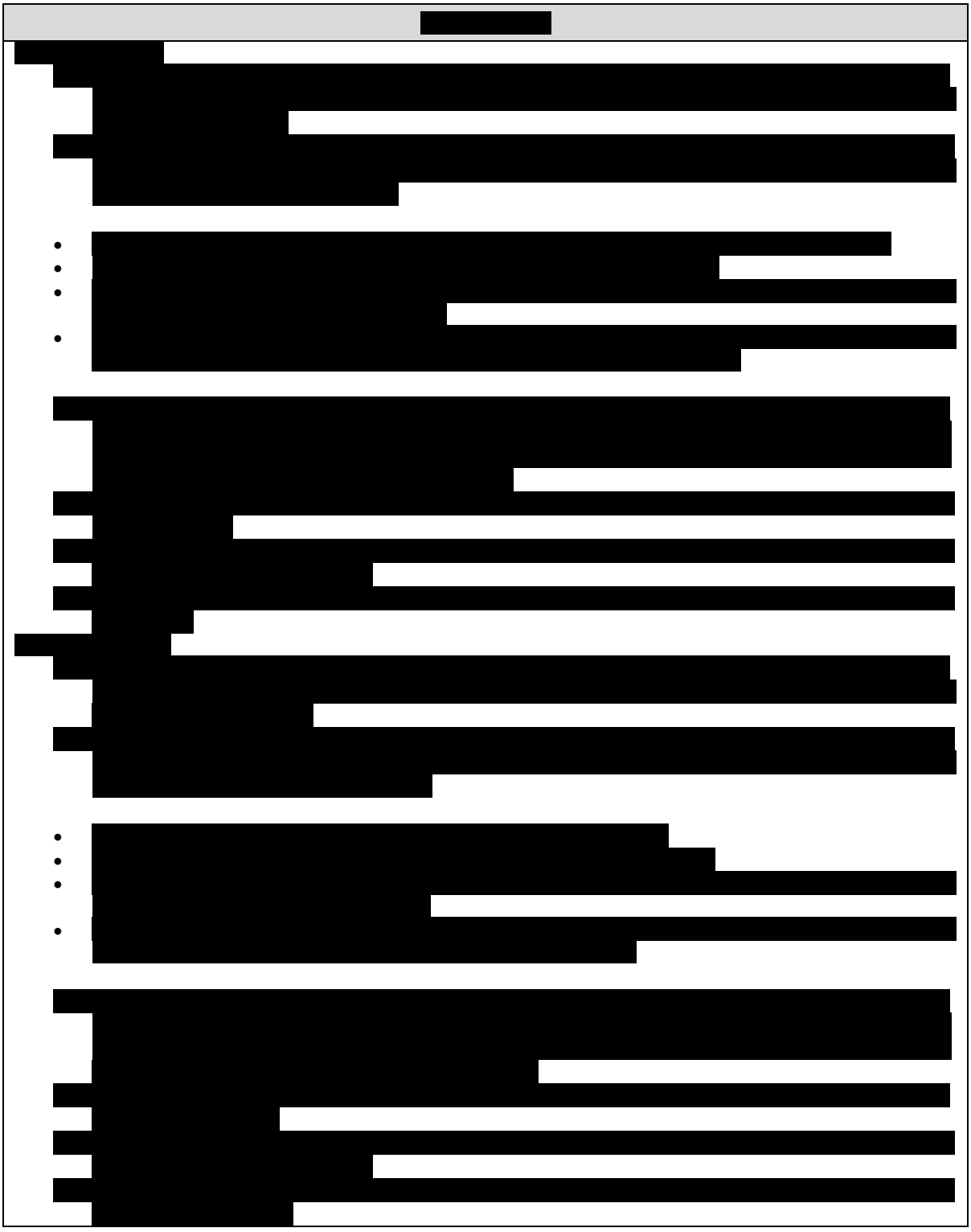
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

11.5. Skale oceny jakości badań

Tabela 227.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?		
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 PUNKTÓW		

Tabela 228.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 229.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność" można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *****
b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *****
c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

a) z tej samej co narażona kohorta *****
b) z innego środowiska (z innej populacji)
c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
b) ustrukturyzowany wywiad *
c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

a) tak *****
b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *****
b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *****

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

a) niezależna ocean z zaślepieniem *****
b) odwołanie do dokumentacji *****
c) raportowane przez chorego
d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *****
b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *****
c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
d) nie określono

Tabela 230.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
– badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiekolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 231.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii[1]

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	**IA**	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	**IIA**	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją[2];
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji[3];
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	**IIIA**	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną;
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną;

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	**IVA**	Seria przypadków - badanie pretest/posttest[4];
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest[5];
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	**V**	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

[1] Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.
[2] Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial,* RCT.
[3] Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.
[4] Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.
[5] Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

11.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 232.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

*publikacja uwzględniona z referencji

Źródło: opracowanie własne

11.7. Spis tabel

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

11.8. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego 86

12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa 2009
2. American Academy of Neurology 2006, *Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review) : Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*, Neurology 2006;66;983, http://www.neurology.org/content/66/7/983.full.html (data dostępu: 23.08.2012r.)
3. AOTM, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2012 z dnia 10 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) we wskazaniu: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/protokoly/2012_RP/Protokol_RP_22_2012.pdf (data dostępu: 18.09.2012r.)
4. Biuletyn Informacji Publicznej AOTM; http://aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/104-zlecenie-046-2012
5. Blackmer, Jeff. "Parkinson Disease." *eMedicine*. Eds. Milton J. Klein, et al. 10 Mar. 2009. Medscape. 15 Jul. 2009 http://emedicine.medscape.com/article/312519-overview (data dostępu: 23.08.2012r.)
6. BlueShield of Northeastern New York 2007, *Drug Therapy Guidelines: Dopamine Agonists for Parkinson's Disease Apokyn® (Apomorphine) Hydrochloride Injection*,

http://www.bsneny.com/content/neny_prov_guid_Apokyn.pdf (data dostępu: 23.07.2012r.)

7. Charakterystyka produktu leczniczego Dacepton®
8. Charakterystyka produktu leczniczego Duodopa®
9. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
10. Dudley NHS 2012, *Parkinson's Disease Prescribing Guidelines for use in Primary and Secondary Care,* http://www.dudley.nhs.uk/sections/publications/documents/FOI29245322397.pdf (data dostępu 04.07.2013r.)
11. EMA *PhVWP monthly report on safety concerns*, guidelines and general matters July 2012 – Issue number: 1207 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/07/WC500130391.pdf (data dostępu: 23.08.2012r.)
12. European Medicines Agency, Orphan designation http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce&jsenabled=true (data dostępu: 23.08.2012r.)
13. Fiszer U., Najnowsze poglądy na terapię choroby Parkinsona, Przewodnik lekarza, 32-6
14. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
15. Greater Manchester Interface Prescribing Group 2009, *Shared Care Guideline For Apomorphine*, http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CFMQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.nyrdtc.nhs.uk%2FGMMMG%2FGroups%2FInterface_Prescribing%2FIP_Docs%2FSCG_Docs%2FApomorphine%2520Final.doc&ei=AIISUPvmNM_asgba7YGgAw&usg=AFQjCNHcVCCPMSVWZQDz4eIadFzKQ-BQsw&sig2=Z5XEgS5bpFckUGD0E5J2Fw (data dostępu: 23.08.2012r.)

16. Higgins J.P.T., Green S., *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 27.08.2012 r.)
17. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?,* Control Clin Trials.(1996) Feb;17(1):1-12
18. Krygowska-Wajs A., *Choroba Parkinsona – Informacje ogólne*, Klinika Neurologii Collegium Medicum UJ w Krakowie
19. National Institute for Health and Clinical Excellence 2006, NICE clinical guideline 35, *Parkinson's disease, Diagnosis and management in primary and secondary care*, http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10984/30088/30088.pdf (data dostępu 27.07.2012)
20. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Deep brain stimulation for Parkinson's disease*, 2003
21. NHS Calderdale and Huddersfield 2011 *Parkinsons Disease Guidelines*, http://www.pennine-gp-training.co.uk/Parkinson-s-Disease-Guidelines.pdf (data dostępu: 23.07.2012r.)
22. NHS Scotland, Scottish Medicine Consortium, Co-careldopa intestinal gel, 20mg/5mg levodopa/carbidopa per ml for continuous intestinal infusion, (Duodopa®), 2006
23. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.*
24. Ochudło S. pod red. Sławek J., Friedman A., Bogucki A. i in. choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe tom II, Via Medica 2012
25. Oertel W. H., Berardelli A., Bloem B. R., *Late (complicated) Parkinson' s disease,* EFNS*,* European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd edition, SECTION 2 Major Neurological Diseases

http://www.efns.org/Guideline-Archive-by-topic.389.0.html (data dostępu: 23.08.2012r.)

26. Parkinson Society Canada 2012, Canadian Neurological Sciences Federation, *Canadian Guidelines on Parkinson's Disease***,** The Journal Canadian Journal of Neurological SciencesVolume 39 Number 4 (Supplement 4) July 2012
27. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Levodopa with Carbidopa, intestinal gel, 20 mg–5 mg per mL, Duodopa®, 2010, http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/53670F0E25595B54CA25784700263C2F/$File/Levodopa%20Carbidopa%20DUODOPA%20Abbott%20Australasia%20PSD%202010-11%207-7%20FINAL.pdf (data dostępu 06.09.2012r.)
28. PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu 04.09.2012)
29. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu 04.09.2012r.)
30. Reference Member State Day 210 End of Procedure_ Dacepton 10 mg/ml dokument otrzymany od Zamawiającego
31. 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*
32. Rudzińska M., Gatkowska I., Mirek E. i in., *Poradnik, Choroba Parkinsona Leczenie Farmakologiczne i Rehabilitacja*, MSD sierpień 2007
33. Shobha S. R., Hofmann L.A., Shakil A., *Parkinson's Disease: Diagnosis and Treatment,* American Academy of Family Physicians 2006, Volume 74, Number 12

34. Sienkiewicz J., *Poradnik dla osób z choroba Parkinsona*, Fundacja Żyć z chorobą Parkinsona

35. SIGN 2010, *Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease, A national clinical guideline,* http://www.sign.ac.uk/pdf/sign113.pdf (data dostępu: 23.07.2012r.)

36. Sławek J., *Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona*, Polski Przegląd Neurologiczny 2008, 4 (3): 119-24

37. Sławek J., Praktyczne wskazówki dotyczące leczenia choroby Parkinsona, Medycyna Praktyczna Neurologia 2012/03

38. Słownik medyczny MedDra Międzynarodowej federacji Producentów Farmaceutycznych i stowarzyszeń (IFPMA); http://bioportal.bioontology.org/ontologies/1422

39. Szczeklik A. red. *Choroby wewnętrzne*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2010

40. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006, *PARKINSON'S DISEASE, National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care,* http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg035fullguideline.pdf (data dostępu: 23.07.2012r.)

41. Volkmann J., The Therapeutic Place of Duodopa – Choosing the Right Therapy for Individual Patients, European Neurological Review, volume 3 issue 2, 2008 supplement: III

42. Wells GA, Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 04.09.2012r.)

43. Woźnicka A., Powiedz, mogę Ci pomóc. *Raport z badań ankietowych przeprowadzonych wśród osób z chorobą Parkinsona (2005-2007)*, Fundacja Żyć z choroba Parkinsona, grudzień 2008

44. *Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji*

umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne (Załącznik nr 1h) Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych

[redacted]

45. [redacted]

46. [redacted]

47. [redacted]

48. [redacted]

49. [redacted]

50. [redacted]

51. [redacted]

52. [redacted]

[redacted]

53. [redacted]

54. [redacted]

55. [redacted]

56. [redacted]

57. [redacted]

58. [redacted]

59. [redacted]

60. [redacted]

61. [redacted]

62. [redacted]

63. [redacted]

64. [redacted]

65. [redacted]

66. [redacted]

67. [redacted]

68. [redacted]

69. [redacted]

[redacted]

70. [redacted]

71. [redacted]

72. [redacted]

73. [redacted]

74. [redacted]

75. [redacted]

76. [redacted]

77. [redacted]

78. [redacted]

79. [redacted]

80. [redacted]

81. [redacted]

82. [redacted]

83. [redacted]

84. [redacted]

85. [redacted]

86. [redacted]

87. [redacted]

88. [redacted]

89. [redacted]

90. [redacted]

91. [redacted]

92. [redacted]

93. [redacted]

94. [redacted]

95. [redacted]

96. [redacted]

97. [redacted]

98. [redacted]

99. [redacted]

100. [redacted]

101. [redacted]

102. [redacted]

103. [redacted]

104. [redacted]

105. [redacted]

106. [redacted]

107. [redacted]

108. [redacted]

109. [redacted]

110. [redacted]

111. [redacted]

112. [redacted]

113. [redacted]

114. [redacted]

115. [redacted]

116. [redacted]

117. [redacted]

118. [redacted]

119. [redacted]

120. [redacted]

121. [redacted]