





***APO-go PFS (apomorfina, roztwór do infuzji)
w ciągłym wlewie podskórnym
w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są
dostatecznie kontrolowane przez stosowanie
doustnych leków przeciwparkinsonowych,
u pacjentów z chorobą Parkinsona***

- analiza problemu decyzyjnego



Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Plk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Analizę wykonano na zlecenie firmy Stada Poland Sp. z o.o.

Kraków 2014

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY	4
2. INDEKS SKRÓTÓW	5
3. CEL I METODYKA	7
4. PROBLEM ZDROWOTNY (POPULACJA)	8
4.1. Wnioskowane wskazanie	8
4.2. Definicje	8
4.3. Etiologia i patogenezę	9
4.4. Rozpoznanie	10
4.5. Obraz kliniczny	11
4.6. Przebieg naturalny i rokowanie	13
4.7. Jakość życia i aktywność zawodowa	13
4.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych	14
5. INTERWENCJA OCENIANA	22
5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	22
5.2. Substancja czynna i mechanizm działania	23
5.3. Wskazania	24
5.4. Dawkowanie i sposób podania	24
5.5. Przeciwwskazania, ostrzeżenia i środki ostrożności	26
5.6. Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji	27
5.7. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	28
6. INTERWENCJE OPCJONALNE	32
6.1. Istniejąca praktyka	32
6.2. Interwencje rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej	35
6.3. Miejsce apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym w praktyce klinicznej	44
6.4. Interwencje lekowe dopuszczone do obrotu w Polsce	47
6.5. Interwencje finansowane w Polsce ze środków publicznych	48
6.6. Wybór i charakterystyka komparatorów	49
7. WYNIKI ZDROWOTNE	60
7.1. Cele leczenia	60
7.2. Metody oceny wyników leczenia	64
8. TYP BADANIA	70
9. WNIOSKI: PICO(S)	71
10. PIŚMIENNICTWO	75
11. SPIS TABEL	83
12. ZAŁĄCZNIKI	85
12.1. Wyszukiwanie wytycznych klinicznych – przeszukane źródła	85
12.2. Klasyfikacje siły zaleceń/poziomu dowodów naukowych	85
12.3. Zestawienie wskazań do stosowania zaawansowanych terapii ChP wg wytycznych zagranicznych	88
12.4. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych - przeszukane źródła	91
12.5. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych (leki)	92

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY

Autorzy - Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Stanowisko	Udział
[REDAKTOWANE]	Analityk	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznejAnaliza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Analityk	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznejAnaliza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Konsultant	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	Ekspert	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperci kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/stanowisko
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: 13 sierpnia 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8/510
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
APO	Apomorfina
APO-CSI	Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (<i>ang. Anatomical Therapeutic Chemical</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAHTA	<i>Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>ang. confidence interval</i>)
COMT	Katecholo-O-metylotransferaza
CSI	Ciągły wlew podskórny (<i>ang. continous subcutaneous infusion</i>)
DACEHTA	<i>Danish Centre for Health Technology Assessment</i>
DAHTA	<i>Danish Health and Medicine Authority</i>
DBS	Głęboka stymulacja mózgu (<i>ang. Deep brain stimulation</i>)
det.	Detaliczna
DHMA	<i>Denish Health and Medicines Authority</i>
dopł.	Dopłata
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>ang. European Medicines Agency</i>)
Gpi	Część wewnętrzna gałki bladej (<i>łac. globus pallidus internus</i>)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
H-Y	Skala Hoehn-Yahra
ITT	Zgodnie z zamiarem leczenia (<i>ang. intention-to-treat</i>)

MAO-B	Monoaminooksydaza B
MPTP	1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyna
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
N	Liczebność próby/grupy
n	Liczba osób, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PEG	Przezskórna gastrostomia (ang. <i>percutaneous endoscopic gastrostomy</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparatory (ang. <i>comparators</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PP	Zgodnie z protokołem (ang. <i>per protocol</i>)
pt.	Pacjenta
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
rż.	Rok życia
s.c.	Podskórnym (ang. <i>subcutaneously</i>)
SEN	<i>Sociedad Española de Neurología</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
STN	Jądro niskowzgórzowe (ang. <i>subthalamic nucleus</i>)
tabl.	Tabletka
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UPDRS	Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona (ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>)
VIM	Jądro pośrednie wzgórza (ang. <i>ventral intermediate thalamic nucleus</i>)
wys.	Wysokość

3. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego APO-go PFS, 5 mg/ml, roztwór do infuzji (dalej określany w skrócie jako „APO-go PFS”).

Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest apomorfina. Lek będzie stosowany w ciągłym wlewie podskórnym, za pomocą minipompy infuzyjnej lub pompy strzykawkowej, jako adjuwant do dotychczas stosowanego u chorego, zoptymalizowanego leczenia doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi (w zmniejszonych dawkach).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2,3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego. W celu identyfikacji interwencji stanowiących polską praktykę kliniczną zasięgnięto ponadto opinii polskich ekspertów klinicznych, posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.

4. PROBLEM ZDROWOTNY (POPULACJA)

4.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego APO-go PFS, dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany we wskazaniu leczenia fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego leku [4].

4.2. Definicje

Choroba Parkinsona (ChP) jest chorobą układu pozapiramidowego, cechującą się zwyrodnieniem struktur mózgu o nieznannej etiologii – w tym jąder podkorowych. Istotą ChP jest zanik dopaminergicznych neuronów istoty czarnej, prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie [5]. Parkinsonizm pierwotny, obejmujący głównie ChP, stanowi najczęstszą (>60% przypadków) formę zespołu parkinsonowskiego, tj. zespołu klinicznego manifestującego się co najmniej dwoma z czterech objawów: spowolnieniem ruchowym, sztywnością mięśniową, drżeniem spoczynkowym i zaburzeniami ruchów posturalnych [6].

Późny okres ChP (zaawansowana ChP) W pierwszym, wczesnym okresie ChP (3-5 lat) obserwuje się stabilną odpowiedź na leki dopaminergiczne. W późnym okresie choroby pogarsza się odpowiedź na leczenie dopaminergiczne i pojawiają się inne zaburzenia ograniczające jakość życia chorego, w tym uciążliwe powikłania ruchowe i pozaruchowe [7,8].

Fluktuacje ruchowe – fluktuacje odpowiedzi na lewodopę; powikłania ruchowe charakterystyczne dla późnego okresu ChP, w tym zjawiska *on-off* (patrz niżej: obraz kliniczny) [7,11].

Zjawiska *on-off* – tzw. stany przełączenia, polegające na naprzemiennym występowaniu faz względnie dobrej kontroli objawów (*on*) i nieodczuwalnego działania leków (*off*); zmiany te następują w sposób nieoczekiwany i niepowiązany z przyjmowaniem kolejnych dawek leku (patrz niżej: obraz kliniczny) [48].

Stan *on* – termin stosowany jako określenie stanu, w którym chory optymalnie odpowiada na zastosowaną farmakoterapię (przede wszystkim – lewodopę); w stanach *on* pacjent może ze względną łatwością poruszać się i wykonywać codzienne czynności; w niektórych przypadkach w stanie *on* mogą występować ruchy mimowolne (stan *on* z dyskinezami) [60].

Stan *off* – termin najczęściej używany do określenia stanu, w którym pacjent z ChP doświadcza zwiększonych trudności w poruszaniu się (np. w wykonywaniu takich czynności, jak chodzenie, spożywanie posiłków, mycie się) oraz mogą pojawiać się objawy pozaruchowe, jak obniżenie nastroju lub zmęczenie; stany *off* najczęściej występują w okresie, gdy ostatnia przyjęta dawka leku przestaje działać, przed przyjęciem kolejnej (zjawisko *wearing off*) [60].

4.3. Etiologia i patogeneza

Choroba Parkinsona

Etiologia ChP jest prawdopodobnie wieloczynnikowa, obejmująca współdziałanie czynników genetycznych i środowiskowych. Podejrzewa się, że warianty polimorficzne i mutacje niektórych genów mogą zwiększać ryzyko zachorowania. W ok. 4% przypadków chorobę można przypisać mutacji pojedynczego genu. W badaniu neuropatologicznym stwierdza się zmiany w istocie czarnej – zanik neuronów dopaminergicznych zawierających melaninę i rozplemie gleju oraz ciała Lewy'ego w obszarach mózgu objętych zwyrodnieniem (złogi w cytoplazmie komórek nerwowych). Zmniejsza się zawartość dopaminy w istocie czarnej i prążkowiu a postęp zmian neuropatologicznych koreluje z objawami klinicznymi. W miarę postępu choroby zmiany zwyrodnieniowe pojawiają się również poza istotą czarną: w rdzeniu przedłużonym, śródmózgowiu i korze mózgowej [5].

Powikłania ruchowe w późnym okresie choroby

Obecnie uważa się, że w rozwoju fluktuacji ruchowych i dyskinez biorą udział trzy potencjalne mechanizmy [12]:

- czynniki obwodowe: zaburzenia wchłaniania lewodopy spowodowane niewłaściwym opróżnianiem żołądka i konkurencją lewodopy z aminokwasami białek w pokarmach;
- czynniki presynaptyczne: utrata neuronów dopaminergicznych, brak możliwości magazynowania lewodopy w pęcherzykach presynaptycznych i konieczność jej gromadzenia w innych typach neuronów i komórkach glejowych;
- czynniki postsynaptyczne – skutki pulsacyjnej stymulacji receptorów D.

Zaburzenia wchłaniania lewodopy w przewodzie pokarmowym wynikają z objawów samej choroby (wolna perystaltyka, nasilana przez niektóre stosowane leki) oraz z konkurencji we wchłanianiu lewodopy z innymi aminokwasami; ważny w tym kontekście jest również krótki okres półtrwania lewodopy [7].

Postępujący ubytek neuronów dopaminergicznych metabolizujących lewodopę do dopaminy powoduje, że w późnym okresie ChP maleje zdolność buforowania lewodopy napływającej do zakończeń dopaminergicznych i wydzielania dopaminy w postaci ciągłej, zależnie od potrzeb. Lewodopa jest przekształcana w dopaminę przez inne neurony niedopaminergiczne, a przetrwałe neurony dopaminergiczne nie mają zdolności jej buforowania. Efekt kliniczny na tym etapie choroby zależy wprost od przyjęcia lub nie pojedynczej dawki leku (w przeciwieństwie do etapu wczesnego, w którym pominięcie dawki zazwyczaj nie skutkuje automatycznym pogorszeniem sprawności ruchowej) [7].

Pulsacyjna, нефизjologiczna stymulacja receptorów dopaminowych prążkowie przez leki stosowane w ChP powoduje dysregulację na poziomie genów i białek wewnątrzkomórkowych, co w efekcie prowadzi do znacznych wahań częstotliwości wyładowań neuronów prążkowie i dysregulacji struktur przez nie kontrolowanych [48].

4.4. Rozpoznanie

Kliniczne rozpoznanie ChP opiera się na identyfikacji podstawowych objawów ruchowych związanych z niedoborem dopaminy w układzie czarnopiątkowym. Najczęściej stosowane są kryteria 3-etapowego rozpoznania idiopatycznej ChP opracowane przez *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (Tabela 1) [5].

Tabela 1. Kryteria rozpoznania idiopatycznej ChP wg UKPDSBB [5]

Etap 1	Etap 2	Etap 3
<p>Rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego</p> <p>Spowolnienie ruchowe oraz jeden z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sztywność mięśni • drżenie spoczynkowe o częstotliwości 4-6 Hz • zaburzenia postawy niedające się wytłumaczyć zaburzeniami wzrokowymi, błędnikowymi, mózdkowymi lub czucia głębokiego 	<p>Wykluczenie następujących objawów i stanów, przemawiających przeciwko rozpoznaniu ChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udary mózgu w przeszłości i skokowe narastanie objawów parkinsonowskich • wielokrotne urazy głowy • przebyte zapalenie mózgu • napady wejrzeniowe • związek czasowy wystąpienia objawów parkinsonowskich ze stosowaniem neuroleptyków • występowanie podobnych objawów u więcej niż jednej osoby w rodzinie • długotrwała remisja • objawy wyłącznie jednostronne, utrzymujące się >3 lat • porażenie nadjądrowe ruchów gałek ocznych • objawy mózdkowe • wczesne i bardzo nasilone zaburzenia wegetatywne • nasilone i wczesnie rozwijające się otępienie z towarzyszącymi zaburzeniami pamięci, mowy, praktyki (zdolności wykonywania złożonych ruchów celowych) • objaw Babińskiego • guz mózgu lub wodogłowie w obrazie TK • brak poprawy pod wpływem dużych dawek lewodopy (po wykluczeniu zaburzeń wchłaniania) • zatrucie MPTP 	<p>Objawy przemawiające za rozpoznaniem idiopatycznej ChP</p> <p>Ustalenie rozpoznania wymaga stwierdzenia ≥ 3 z wymienionych niżej cech:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jednostronny początek • drżenie spoczynkowe • postępujący charakter choroby • utrzymująca się asymetria objawów • bardzo dobra odpowiedź kliniczna na lewodopę • ruchy mimowolne o charakterze płaświczym w czasie leczenia lewodopą • utrzymująca się przez ≥ 5 lat skuteczność lewodopy • ewolucja objawów przez ≥ 10 lat (typowy przebieg choroby)

Według innych autorów ustalenie pewnego rozpoznania ChP możliwe jest jedynie na podstawie zmian histopatologicznych w wycinkach mózgu, a na podstawie objawów klinicznych można ustalić możliwe lub prawdopodobne rozpoznanie ChP [5].

Wśród testów diagnostycznych o potwierdzonej przydatności w rozpoznaniu ChP wymienia się testy węchowe, ultrasonografię przezczaszkową, badania genetyczne - u wybranych pacjentów; w wątpliwych przypadkach - badanie tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT) z zastosowaniem joflupanu znakowanego izotopem promieniotwórczym [5].

Chorobę Parkinsona należy różnicować z innymi zespołami parkinsonowskimi, zespołami „parkinsonizm plus”, drżeniem samoistnym, wodogłowie normotensyjnym, parkinsonizmem naczyniopochodnym, depresją, otępieniem, niedowładem połowicznym, zespołem połowicznych zaburzeń czucia, reumatoidalnym zapaleniem stawów, zespołem bolesnego barku i lumbago [5].

4.5. Obraz kliniczny

Wczesny okres choroby

Podstawowymi objawami ChP są spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe oraz zaburzenia chodu i postawy. Wyróżnia się trzy postaci ChP: akinetyczno-hipertoniczną, drżenną i mieszaną [5].

Szczegółowo na przedmiotowe i podmiotowe objawy ChP składają się [5]:

- upośledzenie pierwotnych automatyzmów ruchowych - hipokineza (nawet do akinezy, tj. bezruchu), brak współruchów, tendencja do upadania do przodu i do tyłu (pro- i retropulsja);
- wzmożone napięcie mięśni;
- drżenie spoczynkowe;
- inne objawy somatyczne:
 - mikrografia,
 - niewyraźna mowa,
 - zaburzenia węchu,
 - zaburzenia połykania,
 - ból kończyn,
 - zaburzenia wegetatywne – zaparcia, ślinotok, łojotok w obrębie twarzy, napady nadmiernego pocenia, hipotensja ortostatyczna, impotencja, zaburzenia rytmu serca,
- zaburzenia psychiczne – depresja, otępienie.

We wczesnym okresie ChP objawy takie jak sztywność, spowolnienie ruchowe i drżenie zwykle dobrze reagują na leczenie dopaminergiczne. Słabiej terapii poddają się dyzartria i zaburzenia równowagi [7].

Późny okres choroby

W późnym okresie ChP (zaawansowana ChP) pojawiają się powikłania ruchowe w postaci fluktuacji i dyskinez oraz objawy pozaruchowe [7]. Dla odróżnienia od powikłań ruchowych wczesnego okresu ChP ruchowe objawy występujące w tym stadium zaawansowania choroby nazywane są również „późnymi powikłaniami ruchowymi związanymi z leczeniem dopaminergicznym” [18].

Na powikłania ruchowe późnego okresu ChP składają się [7, 11, 48]:

- Fluktuacje:
 - opóźnienie działania lewodopy (*delayed on*),
 - brak działania kolejnej dawki lewodopy (*no-on, dose failure*)
 - skrócenie działania leku (*wearing off*),
 - stany przełączenia, zespół przełączenia (*on-off*),
 - napady akinezy, zastygnięcie/przymrozenie (*freezing*).

- Dyskinezy (ruchy mimowolne):
 - pląsawicze (szczytu dawki, dwufazowe),
 - dystoniczne (*early morning dystonia, off dystonia during day*),
 - nagle zatrzymanie chodu – w okresie działania leków (*freezing-on*) lub w okresie, kiedy leki już nie działają (*freezing-off*).

Objawy pozaruchowe, charakterystyczne dla ChP w późnym stadium [7]:

- zaburzenia autonomiczne (hipotonia ortostatyczna, częste nocne oddawanie moczu, impotencja, zaparcia, zaburzenia termoregulacji);
- zaburzenia nastroju (lęk, depresja, apatia);
- zaburzenia poznawcze (łagodnie wybiórcze deficyty, otępienie);
- zaburzenia psychiatryczne (omamy, urojenia);
- zaburzenia snu.

Fluktuacje ruchowe

Fluktuacje to zmiany nasilenia objawów ruchowych ChP, nazywane również „fluktuacjami odpowiedzi na lewodopę”. Początkowo polegają na skróceniu, opóźnieniu lub braku działania pojedynczej dawki lewodopy (zjawiska *wearing off, delayed on, no-on*), następnie pojawiają się również stany/zjawiska przełączenia (*on-off*), gdy na zmianę objawy zespołu parkinsonowskiego są względnie dobrze kontrolowane (*on*) lub pacjent nie odczuwa działania leku – następuje pogorszenie kliniczne (*off*) [7, 11, 18, 48].

Zjawiska *on-off* obejmują głębokie dobowe fluktuacje stanu psychomotorycznego pacjentów. Każde „przełączenie” trwa zwykle od 1 do 3 godzin, czasami jednak szereg oscylacji może wystąpić nawet w przeciągu 30 minut [13]. W rozwiniętej ChP może dochodzić do sytuacji, w której u chorego nie występują okresy poprawy *on* bez dyskinez i fluktuacji ale następuje przechodzenie od stanu *off* do stanu *on* z fluktuacjami, który kończy się także przejściem w fazę *off* [7]. Zjawiska *wearing off* i *on-off* różnią się przede wszystkim przewidywalnością – w przeciwieństwie do *wearing off* zjawiska *on-off* są najczęściej niemożliwe do przewidzenia [14]. Według niektórych autorów wspomniane objawy są zasadniczo odmiennymi zjawiskami, natomiast inni traktują je jako kontinuum, zwracając uwagę na trudności w rozróżnieniu pomiędzy końcem fluktuacji typu *wearing off* a początkiem zjawiska *on-off*. Podkreśla się, że stan *off* występujący u pacjenta leczonego lewodopą jest stanem odmiennym od powrotu objawów parkinsonizmu w wyniku zaprzestania leczenia [15].

Objawy ruchowe nieprzewidywalnych stanów *off* obejmują spowolnienie, sztywność mięśni i drżenie a także zaburzenia mowy, dysfagia, zaburzenia równowagi i chodu, kurcze mięśniowe i osłabienie [17]. Chorzy, u których dochodzi do fluktuacji odpowiedzi na lewodopę poza fluktuacjami ruchowymi mogą doświadczać, zwłaszcza w fazach *off*, fluktuacji w zakresie bólu, nastroju, funkcjonowania poznawczego i objawów autonomicznych [15].

4.6. Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba Parkinsona ma charakter postępujący. W miarę postępu choroby zaburzenia ruchowe, trudności w poruszaniu się i upadki narastają, prowadząc w zaawansowanym stadium choroby do ciężkiej niesprawności i całkowitego uzależnienia od pomocy innych osób. Do najczęstszych powikłań ChP należy zapalenie płuc, stanowiące najczęstszą bezpośrednią przyczynę zgonu, zakażenia układu moczowego i następstwa upadków [5].

Warto podkreślić, że upadki i ich konsekwencje zdrowotne stanowią poważne wyzwanie zdrowia publicznego w Polsce. Według raportu Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny zagrożenie życia związane z upadkami w Polsce wyraźnie przewyższa średnią dla Unii Europejskiej. W Polsce łącznie z tej przyczyny w roku 2010 zmarło 3755 osób, a ¾ zgonów w wyniku upadków odnotowano w populacji osób w wieku >55 lat [16].

Nieleczona ChP prowadzi do znacznej niepełnosprawności lub śmierci po 15 latach u 80-90% chorych. Leczenie wydłuża okres sprawności o 7-10 lat [5]. Gorsze rokowanie, tj. szybsze nasilanie się zaburzeń ruchowych i krótsze przeżycie, związane jest – u chorych z noworozpoznaną chorobą – z następującymi czynnikami: starszy wiek w momencie ujawnienia się choroby, choroby współistniejące, sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe jako pierwsze objawy ChP, gorsza odpowiedź kliniczna na lewodopę [5].

Szacuje się, że wystąpienia ciężkiej niesprawności lub zgonu w ciągu 5 lat od zachorowania można oczekiwać u 25%, w ciągu 10 lat – u 65%, a w ciągu 15 lat – u 80% pacjentów z ChP [30].

4.7. Jakość życia i aktywność zawodowa

Badania wykazały, że jakość życia osób z rozpoznaniem ChP jest istotnie niższa od jakości życia zarówno zdrowych osób w porównywalnej grupie wiekowej, jak i pacjentów cierpiących na inne choroby przewlekłe – jak cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, zastoinowa niewydolność krążenia i choroba zwyrodnieniowa stawów. Obniżenie jakości życia w ChP dotyczy sfery fizycznej i psychicznej, przy czym największe ograniczenia dotyczą samodzielności funkcjonowania w życiu codziennym – wykonywania prostych czynności życiowych, jak i bardziej złożonych, jak zakupy lub transport [19].

Progresja objawów ruchowych jest jednym z najistotniejszych czynników upośledzających codzienne funkcjonowanie pacjentów. W badaniu prospektywnym *Forsaa 2008* w 8-letniej obserwacji sprawność ruchowa uległa największemu pogorszeniu i w największym stopniu wpłynęła na pogorszenie jakości życia [20 za: 19].

W badaniach stwierdzano również negatywny wpływ na jakość życia wahań stanu klinicznego, w tym głównie występowania nieprzewidywalnych dla pacjenta stanów *off* i często związanych z nimi upadków [21, 22 za: 19]. Stany *off* pogarszają jakość życia chorego, stanowią istotny element kalectwa spowodowanego przez ChP, ponadto chory doświadcza lęku przed ich wystąpieniem, co ogranicza jego aktywność [17].

Jednym z aspektów ograniczenia aktywności w związku z ChP jest przedwczesne przerywanie pracy zawodowej przez chorych. Wyniki badań pokazują, że problem przedwczesnego bezrobocia może dotyczyć od 27% do 70% osób z tym rozpoznaniem [za: 23]. W badaniu *Jasinska-Myga 2012*, opisującym wyniki prospektywnej obserwacji kohorty 495 amerykańskich (USA) pacjentów z ChP, szacowany odsetek chorych zdolnych do pracy po 10 latach od rozpoczęcia udziału w badaniu wynosił od 44 do 3%, w zależności od kategorii wieku i czasu trwania choroby. Ponadto w publikacji zaznaczono, że ze względu na różnice kulturowe i społeczne, podobne badania przeprowadzone w populacjach europejskich pokazywały jeszcze niższe proporcje pacjentów czynnych zawodowo [23].

Utrata źródła dochodów w związku z przedwczesnym przerywaniem pracy zarobkowej należy do najważniejszych źródeł kosztów pośrednich, mających zasadniczy udział w ekonomicznym obciążeniu związanym z ChP dla chorych, ich rodzin oraz społeczeństwa, w związku z czym podkreśla się konieczność podejmowania działań zapobiegających niesprawności pacjentów i przedwczesnemu przerywaniu przez nich aktywności zawodowej [za: 23].

4.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

4.8.1. Zapadalność i rozpowszechnienie

Choroba Parkinsona ogółem

Populacja Polski/dane z polskiego piśmiennictwa

Według polskiej publikacji „Interna Szczeklika” (2013) rozpowszechnienie ChP, bez względu na stopień zaawansowania, szacowane jest na około 120 na 100 tys., a roczna zapadalność – na 5 do 24 na 100 tys. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety (3:2), a zachorowanie następuje zwykle po 50 roku życia; w populacji osób >70 roku życia częstość zachorowań jest 10-krotnie większa niż w populacji ogólnej [5]. Nie podano źródła cytowanych wskaźników.

W polskim badaniu epidemiologicznym PolSenior (2008-2012) na pytanie „Czy lekarz rozpoznał u Pana(i) chorobę Parkinsona?” twierdząco odpowiedziało 2,34% badanych osób w wieku >55 lat (N=5695, reprezentatywna próba losowa) [24,25]. W podziale na kategorie wiekowe 55-59 lat i ≥65 lat odsetek osób, które zadeklarowały rozpoznanie ChP wynosił, odpowiednio, 0,56 i 2,6%. Szczegółowy rozkład częstości występowania ChP, oszacowanej w badaniu PolSenior w podgrupach wiekowych polskiej populacji osób w podeszłym wieku (≥65 roku życia) przedstawiono w tabeli poniżej. Notowane zróżnicowanie częstości pomiędzy grupami wiekowymi było istotne statystycznie ($p < 0,01$). Średni wiek zachorowania wynosił 71,78 roku [25].

Tabela 2.
Częstość rozpoznania ChP w polskiej populacji ≥65 roku życia - badanie PolSenior [25]

Grupa wiekowa [lata]	N	%
56 - 69	777	1,16
70 - 74	920	1,20

Grupa wiekowa [lata]	N	%
75 - 79	834	4,32
80 - 84	783	2,55
85 - 89	854	4,33
≥90	756	1,98

Autorzy badania PolSenior podkreślają, że uzyskane dane obciążone są błędem wynikającym z trudności diagnostycznych – wstępne rozpoznanie może okazać się błędne nawet w przypadku 1/3 chorych, jak również z możliwego mylenia przez badane osoby diagnoz ChP i „parkinsonizmu” [25].

W starszym polskim badaniu epidemiologicznym z lat 80-tych, przeprowadzonym w województwie poznańskim (Wender 1989), w ramach którego rozpoznania ChP były weryfikowane przez zespół lekarzy neurologów, zapadalność na ChP oszacowano na 12,6 na 100 tys. mieszkańców populacji, a chorobowość na 65,9 na 100 tys. mieszkańców [27]. W tabeli poniżej przedstawiono porównanie chorobowości oraz zapadalności na ChP w poszczególnych grupach wiekowych uzyskane w badaniu Wender 1989 [27].

Tabela 3.
Współczynniki chorobowości oraz zapadalności na chorobę Parkinsona w podziale na grupy wiekowe – wyniki badania Wender 1989 [27]

Wiek	Zapadalność (na 100 000 osób)	Chorobowość (na 100 000 osób)
<49 lat	0,7	3,5
50-59 lat	26,5	122,8
60-69 lat	62,9	295,8
70-79 lat	74,6	483,9
>80 lat	33,9	157,9

W analizach weryfikacyjnych AOTM częstość występowania choroby Parkinsona w Polsce określono na poziomie około 120 przypadków na 100 000 osób, natomiast zapadalność roczną na 5-24 przypadków na 100 tys. osób [33,56]. Populacja Polski w 2013 roku wynosiła około 38 495 800 osób [34], stąd uwzględniając podawaną przez AOTM chorobowość w Polsce z chorobą Parkinsona żyłoby w 2013 roku ponad 46 tys. osób (=38 495 800 x 120/100 000).

W pracy Woźnicka 2008 [35] podano nieco wyższe, niż w dokumentach AOTM [33,56] wartości dotyczące częstości występowania ChP w Polsce (120-180 przypadków na 100 000 osób), natomiast współczynnik zapadalności określono na zbliżonym poziomie 20 przypadków na 100 000 osób [35]. W ocenie dr Woźnickiej brak jest wiarygodnych badań epidemiologicznych rozpowszechnienia ChP w Polsce i proponuje określenie liczebności chorych w przybliżeniu opierając się na miarodajnych badaniach wykonanych w krajach o podobnych warunkach: strefa klimatu umiarkowanego oraz rasa biała [35].

Dane opublikowane przez Główny Urząd Statystyczny („Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r.”) wskazują na rozpowszechnienie choroby Parkinsona w Polsce na poziomie ok. 0,28% populacji ogólnej [26]. Na podstawie danych GUS [26] można określić, że współczynnik chorobowości w Polsce u osób w wieku ≥ 15 lat w 2004 roku kształtował się na poziomie 282 przypadków na 100 000 osób ($= 89\,800 / 31\,796\,600$; iloraz liczby chorych na ChP przez łączną liczbę osób w wieku 15 i więcej lat w Polsce w 2004 roku [26]). Zakładając brak przypadków choroby Parkinsona u dzieci w wieku ≤ 14 lat, współczynnik chorobowości na ChP w Polsce w 2004 roku kształtowałby się na poziomie 235 przypadków na 100 000 osób.¹ W tabeli poniżej przedstawiono dane Głównego Urzędu Statystycznego za 2004 rok [26] dotyczące rozpowszechnienia choroby Parkinsona w Polsce. Brak osób chorych w wieku poniżej 49 lat w wynikach ankiety GUS [26] potwierdza wcześniejsze ustalenia badania *Wender 1989* [27] (wskaźnik chorobowości na poziomie 3,5 przypadków na 100 000 osób).

Tabela 4.
Osoby w wieku 15 i więcej lat w Polsce według wieku oraz z uwzględnieniem występowania choroby Parkinsona – dane GUS [26]

Choroba Parkinsona (wyszczególnienie)	Osoby dorosłe w podziale na grupy wiekowe (w tysiącach)			
	15-49 lat	50-59 lat	60-69 lat	70 lat i więcej
Chorzy obecnie	–	8,5	17,7	63,7
Współczynnik chorobowości na 100 000 osób*	0	163,2	575,9	1 842,9
Chorzy w przeszłości	–	–	–	0,4
Nigdy	19 933,6	5 142,8	3 027,7	3 374,4
Brak danych	126,3	55,5	27,9	18,1

* Współczynnik chorobowości obliczono, jako iloraz liczby „chorych obecnie” przez liczbę osób w danej grupie wiekowej

Ze względu na fakt, iż dane GUS [26] dotyczące rozpowszechnienia choroby Parkinsona mogą być obciążone błędem wynikającym z trudności w rozpoznaniu ChP (nawet u 1/3 osób wstępna diagnoza może okazać się błędna [28]) oraz prawdopodobnym nieprawidłowym używaniem przez ankietowanych terminów „choroba Parkinsona” oraz „parkinsonizm”, jako pojęć równoznacznych [25], wydaje się zasadne rozpatrywanie skorygowanych (wartości niższych o 1/3 w stosunku do wartości wyjściowej) współczynników chorobowości dla poszczególnych grup wiekowych: odpowiednio 108,8/100 000 osób w grupie 50-59 lat, 384/100 000 osób w grupie 60-69 lat oraz 1 228,6/100 000 osób w grupie wiekowej 70 i więcej lat. Wyznaczone skorygowane współczynniki chorobowości są zbliżone z wartościami przyjmowanymi dla innych krajów europejskich (m.in. Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Włoch, Portugalii, Finlandii [29]).

¹ Na podstawie obliczeń przeprowadzonych w ramach analizy wpływu na budżet

Populacje/dane z innych krajów

W obszernym przeglądzie wskaźników epidemiologicznych *Widerfeldt 2011* w zakresie zapadalności na ChP uzyskano następujące wyniki [32]:

- w badaniach oceniających zapadalność we wszystkich grupach wiekowych wskaźnik zapadalności kształtował się w zakresie od 1,5 do 22 na 100 tys. osobołat;
- w badaniach ograniczonych do populacji osób w starszym wieku (>55 lub 65 lat) wskaźnik zapadalności wynosił od 410 do 529 na 100 tys. osobołat;
- wskaźniki zapadalności standaryzowane względem wieku, raportowane we wcześniejszym przeglądzie systematycznym z 2003 roku, wynosiły od 16 do 19 na 100 tys. osobołat;
- na podstawie wyłącznie badań wysokiej jakości medialny standaryzowany wskaźnik zapadalności na ChP w krajach rozwiniętych oszacowano na 14 na 100 tys. osobołat, a w subpopulacji osób ≥ 65 roku życia: 160 na 100 tys. osobołat;
- wskaźniki oszacowane w populacjach krajów europejskich: od 9 do 22 na 100 tys. osobołat a w grupach w starszym wieku – 410 – 529 na 100 tys. osobołat.

W tej samej pracy raportowano następujące wyniki w zakresie rozpowszechnienia ChP [32]:

- w badaniach typu *door-to-door survey* połączonych w późniejszą kliniczną weryfikacją przypadków rozpowszechnienie PD szacowano w zakresie od 167 do 5703 na 100 tys.;
- w badaniach, w których stosowano inne metody identyfikacji przypadków ChP rozpowszechnienie oceniono na 31 do 970 na 100 tys., jakkolwiek wartości raportowane w większości tych badań mieściły się w zakresie od 100 do 300 na 100 tys.;
- w badaniach wysokiej jakości, przeprowadzonych w populacjach krajów europejskich i USA, rozpowszechnienie ChP u pacjentów w wieku ≥ 65 lat oceniono na 950 na 100 tys.

Europejska Agencja Leków (EMA) przytacza dane o zapadalności na ChP w zakresie 4,5-16 na 100 tys. osobołat, a z podziałem na kategorie wiekowe: od 5 na 100 tys. osobołat w grupie 45-49 lat do 90 na 100 tys. osobołat w grupie >75 lat. Rozpowszechnienie ChP wg EMA kształtuje na poziomie 18 do 328 na 100 tys. (1,6% osób w populacji ogólnej >65 rż.); chorobowość ChP również wzrasta z wiekiem i wynosi od 0,6% populacji osób w wieku 65-69 lat do 3,5% w grupie 85-89 lat [30].

W ramach przeglądu systematycznego *von Campenhausen 2005*, oceniającego rozpowszechnienie i zapadalność na ChP w wybranych krajach europejskich: Austrii, Czechach, Francji, Niemczech, Portugalii, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii, również otrzymano szeroki zakres wartości wskaźników epidemiologicznych. W badaniach włączonych do cytowanej pracy oszacowania rozpowszechnienia ChP wahały się od 66 do 12 500 na 100 tys., a zapadalności – od 5 do 346 na 100 tys. W wyodrębnionej przez autorów przeglądu podgrupie badań wysokiej jakości rozpowszechnienie ChP szacowano na 108 do 257 na 100 tys., a zapadalność – na 11 do 19 na 100 tys. rocznie. Obserwowane różnice autorzy publikacji przypisują zarówno prawdopodobnemu zróżnicowaniu czynników środowiskowych i genetycznych, jak i różnicom metodologicznym, diagnostycznym i demograficznym pomiędzy badaniami źródłowymi. Badania prowadzono w zróżnicowanych populacjach pacjentów – najwyższe wskaźniki rozpowszechnienia uzyskiwano

w populacjach pensjonariuszy domów opieki oraz w populacjach osób starszych (>60 roku życia) [31].

Zaawansowana choroba Parkinsona

W przeglądzie systematycznym *von Campenhausen 2005* oszacowano dodatkowo rozkład chorych z rozpoznaniem ChP w wybranych krajach europejskich, z podziałem na stadia zaawansowania klinicznego wg oceny w skali Hoehn-Yahra [31] (Tabela 5).

Tabela 5.
Częstość poszczególnych stadiów zaawansowania (skala Hoehn-Yahra) w krajach europejskich [31]

Kraj/region (rok publikacji)	I [%]	II [%]	III [%]	IV [%]	V [%]
Włochy (1998)	30,8	35,6	14,4	15,4	3,8
Włochy, San Marino (1987)	38,2	29,4	11,7	17,6	2,9
Hiszpania (2003)	11,1	49,4	14,8	19,8	4,9
Hiszpania (2002)	25	30	30	15	0
Hiszpania (2004)	10,1	63,8	16,7	6,7	3,3
Wielka Brytania (1986)	14,1	13,3	23	35	10

Z przedstawionego wyżej zestawienia wynika, że w krajach Europy Zachodniej i Południowej udział pacjentów w najbardziej zaawansowanych stadiach choroby (IV i V stadium w skali Hoehn-Yahra) może wynosić od ok. 10 (Hiszpania) do 45% (Wielka Brytania) populacji chorych z rozpoznaniem ChP.

Nie odnaleziono analogicznych danych dla polskiej populacji.

Choroba Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi

Autorzy współczesnych opracowań poglądowych podają, że w poszczególnych badaniach fluktuacje i dyskinezy występują u 10-60% pacjentów po 5 latach trwania choroby i nawet u 80-90% w dalszych latach jej trwania [39].

W tabeli poniżej (Tabela 6) przedstawiono przegląd wskaźników rozpowszechnienia i czasu do wystąpienia fluktuacji ruchowych u pacjentów w ChP, zidentyfikowanych w ramach niesystematycznego przeglądu badań epidemiologicznych i innego typu opracowań pierwotnych i wtórnych, zawierających poszukiwane wyniki.² Ze względu na odnalezienie systematycznego przeglądu poszukiwanych wskaźników, obejmującego badania pierwotne opublikowane w latach 1966-2000 (*Ahlskog 2001*) [43], w poniższej tabeli nie uwzględniano dodatkowo badań pierwotnych opublikowanych w tym okresie.

² W związku z dostępnością przeglądu systematycznego badań epidemiologicznych *Ahlskog 2001*, obejmującego badania przeprowadzone w populacji krajów europejskich w przeglądzie pominięto badania pierwotne przeprowadzone w populacjach azjatyckich i afrykańskich (jako mniej adekwatne do warunków polskich)

Tabela 6.
Częstość fluktuacji ruchowych w populacjach z ChP leczonych lewodopą – przegląd badań

Badanie (region)	Region	Fluktuacje ruchowe [%]	Okres leczenia lewodopą	Uwagi
<i>Cervantes-Arriaga 2012</i> [40]	Meksyk	34%	przeciętnie 5,6 roku	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie wzdłużne – retrospektywne • Część pacjentów była leczona innymi lekami (bez lewodopy) • Zespół <i>on-off</i> wystąpił u 6,5% pacjentów z fluktuacjami
ELLDOPA (2004) [41]	USA, Kanada	20%	9 mies.	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie kliniczne, prospektywne
<i>McCull 2002</i> [42]	Australia	58%	ok. 3 lata	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie wzdłużne, średni okres obserwacji: 8 lat
<i>Ahlskog 2001</i> [43]	n.d.	ok. 40%*	ok. 4-6 lat*	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie wtórne: systematyczny przegląd publikacji opisujących skumulowaną częstość dyskinez i fluktuacji w zdefiniowanym przedziale czasowym • Włączono 74 publikacje, opisujące 112 okresów leczenia lewodopą • Zakres czasowy wyszukiwania: lata 1966-2000, wyłącznie publikacje w języku angielskim

** - mediana częstości fluktuacji odnotowanych w 22 ramionach badań pierwotnych z okresem leczenia lewodopą 4-6 lat

Analizując dane zawarte w tabeli należy mieć na uwadze, że odsetek pacjentów z fluktuacjami motorycznymi w badaniach przekrojowych określa częstość występowania ocenianych powikłań w danej populacji w wybranym punkcie czasowym, natomiast w badaniach wzdłużnych odnosi się do skumulowanego ryzyka wystąpienia powikłań w dłuższym okresie obserwacji.

Podsumowując przeprowadzony przegląd można stwierdzić, że badania opublikowane do 2000 roku pokazywały skumulowaną częstość fluktuacji u pacjentów z ChP leczonych lewodopą ok. 4-6 lat na poziomie ok. 40% (wniosek z opublikowanego przeglądu piśmiennictwa) [43]. W badaniach wzdłużnych, opublikowanych po cytowanym przeglądzie, fluktuacje notowano u 20%, 58% i 34% chorych, odpowiednio po leczeniu prowadzonym przez 9 miesięcy, ok. 3 lat i przeciętnie 5,6 roku [40-42]. Ostatnie z przytoczonych oszacowań (*Cervantes-Arriaga 2012*) uzyskano w grupie, w której poza pacjentami leczonymi lewodopą znaleźli się również chorzy początkowo leczeni innymi lekami przeciwparkinsonowskimi w monoterapii [40].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące częstości występowania fluktuacji ruchowych u pacjentów leczonych lewodopą, w zależności od czasu leczenia – wyniki przeglądu *Ahlskog 2001* [43].

Tabela 7.
Mediana odsetka pacjentów leczonych lewodopą, u których wystąpiły fluktuacje ruchowe w zdefiniowanym okresie leczenia [43]

Okres leczenia lewodopą	Liczba dostępnych serii pacjentów	Fluktuacje ruchowe		
		Mediana [%]	Mediana ważona N [%]	Zakres [%]
7-12 mies.	4	1,5	3,0	0,0 – 16,0
13-24 mies.	9	45,7	47,9	0,0 – 50,4

Okres leczenia lewodopą	Liczba dostępnych serii pacjentów	Fluktuacje ruchowe		
		Mediana [%]	Mediana ważona N [%]	Zakres [%]
2,5-3,5 roku	10	23,3	31,0	5,0 – 35,1
4-6 lat	22	42,1	40,8	11,8 – 60,0
9-15+ lat	3	69,6	69,6	40,9 – 82,9

Analizując powyższe dane dotyczące częstości występowania fluktuacji ruchowych należy mieć na uwadze, że są to dane o charakterze zapadalności a nie rozpowszechnienia, tj. z uwzględnieniem powikłań ruchowych, które były następnie skutecznie leczone (jak i niepoddających się skutecznemu leczeniu) [43].

Nie odnaleziono analogicznych danych dla polskiej populacji.

Choroba Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych [wnioskowane wskazanie]

Nie odnaleziono współczynników chorobowości ani zapadalności dla stanu ściśle odpowiadającego wnioskowanemu wskazaniu dla populacji polskiej.

Europejska Agencja Leków (EMA) podaje, za podmiotem odpowiedzialnym, że liczbę pacjentów z ChP, u których występują stany *off* nieustępujące po leczeniu doustnym, oszacowano na ok. 161 tys. w całej Unii Europejskiej. Oszacowane na tej podstawie rozpowszechnienie opisywanego stanu klinicznego spełniło kryterium „choroby rzadkiej” (rozpowszechnienie ≤ 5 na 10 tys.), w związku z czym (oraz przy uwzględnieniu ciężkości przedmiotowego stanu klinicznego i braku alternatywnych metod leczenia) leki zawierające apomorfina uzyskały status leku sierociego [76, 77].

Z kolei Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) jako „wskazanie sieroce” zaakceptowała wskazanie określone jako „leczenie fluktuacji *on-off* związanych z późnym okresem ChP” (produkt leczniczy zawierający apomorfina do wstrzyknięć podskórnych uzyskał status leku sierociego w USA) [46]. Apokyn (apomorfina) - produkt będący odpowiednikiem APO-go PEN na rynku amerykańskim - został zarejestrowany w 2004 roku, jako lek sierocy z przeznaczeniem do stosowania u chorych na Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi (*on-off*) niedostatecznie kontrolowanymi przez inne opcje terapeutyczne. Potencjalnie u około 100 000 osób, spośród 1,5 mln populacji chorych na Parkinsona w USA, występują ciężkie fluktuacje ruchowe niekontrolowane przez inne opcje terapeutyczne [36], co stanowi 6,667% ogółu chorych (=100 000 / 1 500 000). Amerykański ubezpieczyciel *BlueShield of Northeastern New York* podaje, że 10% pacjentów z chorobą Parkinsona cierpi na ciężkie fluktuacje ruchowe, nieodpowiadające na optymalne leczenie farmakologiczne [37].

W publikacji *Life with Parkinson's* opracowanej przez *The European Parkinson's Disease Association (EPDA)* określono, że około 10-20% chorych na Parkinsona wymaga dodatkowego leczenia: apomorfina, lewodopą/karbidopą podawaną w postaci wlewów bądź głębokiej stymulacji mózgu [38].

Szczegółowe oszacowania **liczebności** populacji docelowej przeprowadzono w ramach załączonej do wniosku o refundację analizy wpływu na budżet.

4.8.2. Umieralność

Nie odnaleziono wskaźnika częstości zgonów z powodu ChP z fluktuacjami ruchowymi.

Oszacowania wskaźnika umieralności z powodu ChP w publikacji poglądowej z początku lat 80-tych (*Marttila 1981*) kształtują się w zakresie od 0,5 do 3,8 zgonów na 100 tys. Jednocześnie zauważono, że wartości te są prawdopodobnie niedoszacowane, z powodu niepodawania ChP jako przyczyny zgonu w kartach zgonu [44].

4.8.3. Śmiertelność/przeżywalność

Nie odnaleziono wskaźnika śmiertelności chorych z ChP i fluktuacjami ruchowymi.

Wnioski z przeglądu *Wirdefeldt 2011* odnośnie śmiertelności/przeżywalności pacjentów z ChP były następujące [32]:

- w badaniach przeprowadzonych po włączeniu leczenia lewodopą do praktyki klinicznej (późne lata 60-te) raportowano śmiertelność pacjentów z ChP na poziomie ok. dwukrotnie wyższym (zakres: 1,3 do 5,7) niż w populacji ogólnej;
- w jednym dużym badaniu (N=15 304) obejmującym pacjentów z parkinsonizmem (nie tylko ChP) względny wskaźnik śmiertelności oszacowano na 2,5 (95% CI: 2,4; 2,6);
- dane z 6 badań europejskich wskazywały na mniejsze oczekiwane przeżycie u chorych z ChP względem populacji ogólnej we wszystkich grupach wiekowych, z drugiej strony w zakresie zależności pomiędzy przeżywalnością a wczesnym/późnym początkiem choroby wyniki badań są niejednoznaczne.

Stadium zaawansowania choroby, najczęściej wg oceny w skali Hoehn-Yahra, należy do predyktorów zwiększonej śmiertelności pacjentów z ChP, obok otępienia i (wg niektórych badań) wczesnego początku choroby [32]. Na przykład we włoskim badaniu pierwotnym *Scigliano 1990* ryzyko zgonu u pacjentów w stadium III w skali Hoehn-Yahra 4-krotnie przewyższało ryzyko u pacjentów w stadium I [45].

5. INTERWENCJA OCENIANA

Ocenianą interwencją jest zastosowanie produktu leczniczego stanowiącego przedmiot wniosku o objęcie refundacją, tj. APO-go PFS, 5 mg/ml, roztwór do infuzji (w niniejszym opracowaniu określany w skrócie jako „APO-go PFS”). Substancją czynną produktu APO-go PFS jest apomorfina. Lek będzie stosowany w ciągłym wlewie podskórnym, za pomocą minipompy infuzyjnej lub pompy strzykawkowej, jako adjuwant do dotychczas stosowanego u chorego, zoptymalizowanego leczenia doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi, przy czym, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, po rozpoczęciu leczenia apomorfiną we wlewach podskórnych można rozważyć zmniejszenie dawkowania innych agonistów dopaminy [4].

5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [4,67].

Tabela 8.
Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy APO-go PFS [4,67]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	APO-go PFS, 5 mg/ml, roztwór do infuzji
Postać farmaceutyczna	Roztwór do infuzji, ampułko-strzykawka
Skład jakościowy i ilościowy	1 ml zawiera 5 mg apomorfiny chlorowodoru. Każda ampułkostrzykawka o objętości 10 ml zawiera 50 mg chlorowodoru apomorfiny Substancja pomocnicza: pirosiarczyn sodu (E 223) w ilości 0,5 mg na ml
Wygląd produktu leczniczego	Roztwór jest przezroczysty, praktycznie bezbarwny, bezzapachowy i praktycznie wolny od widocznych cząstek
Rodzaj i zawartość opakowania*	Ampułko-strzykawka wykonana z przezroczystego szkła (typu I) o pojemności 10 ml z korkiem z gumy chlorobutyłowej i końcówką. <ul style="list-style-type: none">Opakowania zawierają po 5 ampułko-strzykawk w tekturowej tacce, w tekturowym pudełku.Opakowania zbiorcze po 25 ampułko-strzykawk zawierają 5 opakowań po 5 ampulek. Opakowania zbiorcze po 50 ampułko-strzykawk zawierają 10 opakowań po 5 ampulek.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20537
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21.08.2012
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	05.02.2013

*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

Komisja Europejska przyznała **status leku sierocego** dwóm produktom leczniczym zawierającym apomorfina, we wskazaniu analogicznym do wskazania dla produktu Apo-go PFS, tj. „leczenie stanów *off* w chorobie Parkinsona, nieodpowiadających na leczenie doustne” (decyzje z dnia 5 grudnia 2001 roku i 16 lutego 2006 roku) [76,77]. Wśród kryteriów przyznania wspomnianego statusu jest rzadkość występowania danego schorzenia/stanu klinicznego, tj. rozpowszechnienie ≤ 5 na 10 tys., ciężkość stanu klinicznego/schorzenia, które ma być leczone danym lekiem oraz ograniczenia w zakresie dostępnych, opcjonalnych metod leczenia [76].

Inny produkt leczniczy zawierający apomorfina został dopuszczony do obrotu również m.in. w USA (w 2004 roku), po wcześniejszym uzyskaniu statusu leku sierocego we wskazaniu „leczenie fluktuacji *on-off* związanych z późnym okresem ChP”³ [46].

5.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego jest apomorfina; 1 ml zawiera 5 mg chlorowodoru apomorfiny. Apomorfina należy do grupy farmakoterapeutycznej: agoniści dopaminy, kod ATC: N04B C07 [4]; należy do pochodnych nieergolinowych.

Apomorfina w sposób bezpośredni pobudza receptory dopaminowe, jednak pomimo wykazywania działania agonistycznego zarówno w stosunku do receptorów D1, jak i D2, nie współdzieli z lewodopą szlaków transportowych ani metabolicznych. Mimo iż u zdrowych zwierząt laboratoryjnych apomorfina zmniejsza częstotliwość wyzwalania impulsów przez komórki układu nigrostriatalnego, a w niskich dawkach powoduje zmniejszenie aktywności lokomotorycznej to jej wpływ na zaburzenia ruchowe w chorobie Parkinsona jest najprawdopodobniej wynikiem oddziaływania na receptory postsynaptyczne. Apomorfina ulega szybkiemu i całkowitemu wchłonięciu z tkanki podskórnej, co koreluje z szybkim ujawnieniem się efektów klinicznych (4-12 minut), a krótkotrwałe działanie kliniczne leku (utrzymujące się około godziny) wynika z szybkiego klirensu [4].

Apomorfina została zsyntetyzowana w 1869 roku przez Mathiessena i Wrighta, a pierwsze próby jej zastosowania w parkinsonizmie podjęto już w 1884 roku. Już w pierwszych próbach stosowania apomorfiny (Schwab w 1884 r., Cotzias w 1970 roku) obserwowano poprawę kliniczną w postaci efektu przeciwparkinsonowskiego [52]. Początkowo jej zastosowanie było ograniczone występowaniem działań niepożądanych, takich jak nudności, wymioty i spadki ciśnienia tętniczego. Wprowadzenie do leczenia domperidonu w latach 80-tych umożliwiło prewencję wspomnianych objawów i szersze wykorzystanie leczniczych właściwości apomorfiny w leczeniu ChP [17].

Na tle pozostałych leków z grupy agonistów dopaminy apomorfina wyróżnia się szczególnymi właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi, decydującymi o jej atrakcyjności w leczeniu ChP [17]:

³ Wskazanie zarejestrowane w USA: „Powtarzalne leczenie ostrych epizodów spowolnienia ruchowego, stanów *off* (*end-of-dose wearing off* i nieprzewidywalnych epizodów *on-off*), związanych z zaawansowaną chorobą Parkinsona” [46].

- efekt terapeutyczny niezależny od dawki leku (na zasadzie „wszystko albo nic”) - stopień poprawy uzyskiwany przy dużych dawkach jest porównywalny do wielkości poprawy przy minimalnej skutecznej dawce; od dawki zależy natomiast czas latencji i działania;
- brak utraty efektu terapeutycznego z czasem – apomorfina zachowuje skuteczność w trakcie długotrwałego leczenia, a dawka indywidualnie dobrana dla chorego jest skuteczna przez długi czas terapii;
- krótka latencja odpowiedzi (zależna od dawki – im większa dawka, tym krótsza latencja i dłuższy czas działania).

5.3. Wskazania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy APO-go PFS jest wskazany w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych [4].

Na podstawie statusów leków sierocych, przyznanych produktom leczniczym zawierającym apomorfina przez EMA i FDA (omówionym na wstępie rozdziału) [46, 76, 77], uzasadnione jest określenie powyższego wskazania jako schorzenia rzadkiego.

Szczegółowe rekomendacje dotyczące stosowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym, zawarte w wytycznych klinicznych, omówiono w rozdz. 5.6 Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji.

5.4. Dawkowanie i sposób podania

W ChPL dobór pacjentów kwalifikujących się do leczenia za pomocą leku APO-go (w tym APO-go PFS) opisano następująco [4]:

- Pacjenci zakwalifikowani do leczenia za pomocą APO-go powinni potrafić rozpoznawać u siebie początek objawów *off* i wykonywać sobie wstrzyknięcia bądź mieć odpowiedzialnego opiekuna, który w razie potrzeby potrafiłby wykonywać im wstrzyknięcia.
- Jest bardzo ważne, aby pacjent przez co najmniej dwa dni poprzedzające rozpoczęcie stosowania leku przyjmował w niezmiennych dawkach, zwykle w dawce 20 mg trzy razy na dobę, domperidon.
- Apomorfina powinno się włączać w kontrolowanym środowisku specjalistycznej kliniki. Nadzór nad pacjentem powinien sprawować lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu choroby Parkinsona (np. neurolog). Przed rozpoczęciem stosowania leku APO-go powinno się zoptymalizować leczenie lewodopą z dodatkiem lub bez dodatku agonistów dopaminy.

Lek APO-go PFS dostępny jest w postaci ampułko-strzykawki do stosowania bez rozcieńczania i jest przeznaczony do podawania w ciągłym wlewie podskórnym za pomocą minipompy infuzyjnej i (lub) pompy strzykawkowej. Lek nie jest przeznaczony do stosowania w postaci przerywanych bolusów. Apomorfina nie wolno podawać drogą dożylną [4].

U pacjentów, u których wykazano dobrą odpowiedź w okresie *on* podczas etapu rozpoczynania leczenia apomorfiną, lecz u których podczas leczenia za pomocą przerywanych bolusów ogólny stopień opanowania objawów pozostawał niewystarczający bądź u których konieczne jest częste wykonywanie wielu wstrzyknień (ponad 10 dziennie), można rozpocząć lub przejść na leczenie za pomocą ciągłego wlewu podskórnego za pomocą minipompy i/lub pompy strzykawkowej w następujący sposób [4]:

- O wyborze rodzaju minipompy i/lub pompy strzykawkowej oraz o wymaganych ustawieniach dawkowania decyduje lekarz zgodnie z indywidualnymi potrzebami pacjenta.
- Dawkę progową dla wlewu ciągłego należy ustalać w następujący sposób: Ciągły wlew podskórny rozpoczyna się z szybkością 1 mg chlorowodoru apomorfiny (0,2 ml) na godzinę, zwiększając szybkość podawania odpowiednio do ocenianej codziennie indywidualnej odpowiedzi organizmu pacjenta. Szybkość podawania wlewu powinno każdorazowo zwiększać się o nie więcej niż 0,5 mg i nie częściej niż co 4 godziny. Szybkość wlewu może wynosić od 1 mg do 4 mg na godzinę, co odpowiada szybkości 0,014-0,06 mg/kg/godzinę. Wlewy powinny być podawane wyłącznie w okresie czuwania. O ile u pacjenta nie występują nasilone problemy w porze nocnej, nie zaleca się stosowania wlewów całodobowych. Nie wydaje się, aby mogło dochodzić do rozwoju tolerancji na leczenie, o ile przestrzega się zachowywania co najmniej 4-godzinnego okresu bez leczenia w porze nocnej. Tak czy inaczej, miejsce podawania wlewu powinno się zmieniać co 12 godzin.
- W zależności od potrzeb i w sposób zalecony przez lekarza pacjenci mogą wymagać uzupełniania ciągłego wlewu podskórnego przerywanymi bolusami dodatkowymi.
- Można rozważyć zmniejszenie dawkowania innych agonistów dopaminy podczas ciągłego wlewu podskórnego.

Zmian w dawkowaniu można dokonywać w zależności od odpowiedzi pacjenta. Choć optymalne dawkowanie chlorowodoru apomorfiny może u różnych pacjentów być różne, to u danego pacjenta, po ustabilizowaniu dawkowania pozostaje ono względnie stałe [4].

Dawka dobową APO-go może w zależności od pacjenta być bardzo różna, w typowych przypadkach wahając się od 3 mg do 30 mg. Zaleca się, aby całkowita dawka dobową chlorowodoru apomorfiny nie przekraczała 100 mg [4].

W badaniach klinicznych zazwyczaj udawało się bardziej lub mniej obniżyć dawkę lewodopy, choć efekt ten wykazuje bardzo dużą zmienność międzyosobniczą i musi być uważnie kontrolowany przez doświadczonego lekarza [4].

Po ustabilizowaniu leczenia dawkę domperydony można zacząć stopniowo obniżać, choć u niewielu tylko pacjentów lek ten udaje się całkowicie odstawić bez wywoływania wymiotów czy niedociśnienia [4].

Zamiast domperydony w USA we wprowadzaniu leczenia apomorfiną zamiast domperydony stosowany jest chlorowodorek trimetobenzamidu [66]. Opisywano również przypadki skutecznego stosowania apomorfiny z ondansetronem [65], niemniej obecnie stosowanie z apomorfiną

ondansetronu i innych leków z grupy agonistów receptora serotoninowego 5-HT₃ jest przez FDA przeciwwskazane [66].

5.5. Przeciwwskazania, ostrzeżenia i środki ostrożności

- Lek jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia [4].
- Przy rozpoczynaniu podawania leku u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zachowanie dodatkowej ostrożności ze względu na ryzyko niedociśnienia ortostatycznego (niemniej pacjenci w podeszłym wieku są dobrze reprezentowani w populacji pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona i stanowią wysoki odsetek uczestników badań klinicznych) [4].
- Lek przeciwwskazany u pacjentów z depresją oddechową, otępieniem, zaburzeniami psychiatrycznymi lub upośledzoną czynnością wątroby [4].
- Chlorowodorku apomorfiny nie wolno podawać pacjentom, u których występuje odpowiedź *on* na lewodopę wikłana ciężkimi dyskinezami lub dystonią [4].
- Leku nie powinno się podawać pacjentom z udokumentowaną nadwrażliwością na apomorfina lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego [4].
- Należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobami nerek, płuc lub układu krążenia oraz u osób ze skłonnościami do nudności i wymiotów [4].
- Przy rozpoczynaniu podawania leku u pacjentów w podeszłym wieku i/lub pacjentów osłabionych zaleca się zachowanie dodatkowej ostrożności [4].
- Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami serca lub pacjentów przyjmujących leki wazoaktywne, takie jak leki hipotensyjne, a szczególnie u pacjentów z stwierdzonym wcześniej niedociśnieniem ortostatycznym [4].
- Należy zachować ostrożność u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes* (apomorfina, szczególnie w wysokich dawkach, może powodować wydłużenie odstępu QT) [4].
- Stosowanie apomorfiny wiąże się z występowaniem miejscowych działań podskórnych, które można łagodzić poprzez zmianę miejsc wykonywania wstrzyknięć lub ewentualnie poprzez aplikację ultradźwięków na obszary występowania guzkowatości i stwardnienia [4].
- U pacjentów leczonych apomorfina opisywano przypadki niedokrwistości hemolitycznej i małopłytkowości. Powinno się w regularnych odstępach czasu oznaczać parametry morfologii krwi, podobnie jak w przypadku lewodopy, jeśli jest podawana łącznie z apomorfina [4].
- Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku łącznego stosowania apomorfiny z innymi produktami leczniczymi, szczególnie jeśli charakteryzują się one wąskim zakresem dawek leczniczych [4].
- Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze współistniejącymi problemami neuropsychiatrycznymi [4].

- Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn [4].
- Należy uważnie obserwować pacjentów, czy nie rozwijają się u nich zaburzenia kontroli impulsów; w przypadku wystąpienia takich objawów należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki [4].
- W skład leku APO-go wchodzi pirosiarczyn sodu, który rzadko może powodować ciężkie reakcje alergiczne i skurcz oskrzeli [4].

Działania niepożądane uwzględnione w ChPL APO-go PFS omówiono w Analizie Klinicznej (Poszerzona analiza bezpieczeństwa).

5.6. Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji

Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej (patrz rozdz. 6.2) wskazuje, że apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym jest rekomendowana do stosowania u chorych z rozpoznaniem zaawansowanej choroby Parkinsona, w przypadku niedostatecznej skuteczności dotychczasowej, konwencjonalnej farmakoterapii.

Dla stosowania wnioskowanej technologii medycznej w polskiej praktyce klinicznej największe znaczenie będą miały kryteria kwalifikacji określone w najnowszych (2014) rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych [57], tj:

- prawidłowo rozpoznana ChP o co najmniej 5-letnim czasie trwania;
- wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów *off* i/lub ≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera);
- niewystępowanie zaburzeń psychiatrycznych;
- niewystępowanie objawów ciężkiego otępienia;
- niewystępowanie zmian skórnych stanowiących przeciwwskazanie do wlewów podskórnych leku;
- codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna.

Podobnie jak inne metody leczenia zaawansowanej postaci ChP, apomorfina jest stosowana po wyczerpaniu możliwości optymalnej terapii doustnej/transdermalnej lub wtedy, kiedy ta terapia powoduje groźne lub niemożliwe do zaakceptowania działania niepożądane [57].

Według cytowanych, polskich rekomendacji apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych jest stosowana w szerokim zakresie dawek: od 30 do 160 mg/dobę, a wlewy wykonywane są najczęściej z 12-godzinną przerwą nocną. Ustalanie odpowiedniej dla pacjenta dawki leku powinno się odbywać w warunkach kilkudniowej hospitalizacji. Zazwyczaj nie zachodzi potrzeba zwiększania dawki ustalonej na początku leczenia (nawet po 2 latach od rozpoczęcia terapii) [57].

Szczegółowo analizowane rekomendacje, polskie i zagraniczne, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym

Interwencja	Droga podania	Wskazania do stosowania [siła zaleceń]
Apomorfina podskórnie	Ciągły wlew (pompa)	<ul style="list-style-type: none"> • Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych 2014: Kryteria kwalifikujące: <ul style="list-style-type: none"> - prawidłowo rozpoznana ChP o ≥ 5-letnim czasie trwania; - wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów <i>off</i> i/lub ≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera); - niewystępowanie zaburzeń psychiatrycznych; - niewystępowanie objawów ciężkiego otępienia; - niewystępowanie zmian skórnych stanowiących przeciwwskazanie do wlewów podskórnych leku; - codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna. • Konsensus-Hispania/SEN 2013: Opcja leczenia agresywnego u pacjentów z zaawansowaną ChP – leczenie objawów ruchowych i pozaruchowych; niewskazany u pacjentów z otępieniem, ciężkimi dyskinezami; konieczna ścisła współpraca pacjenta i opiekuna • Prescrire 2012: Opcja kolejnego wyboru (po nieskuteczności dostosowania dawkowania lewodopy i dodania agonistów dopaminowych) w leczeniu powikłań motorycznych • PSC 2012: Zastosowanie apomorfiny w Kanadzie ograniczone jest do podawania w stanach nagłych* • EFNS/MDS-ES 2011: Leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych, w przypadku nieskuteczności leczenia doustnego [C] • SIGN 2010: U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, których jakość życia jest obniżona z powodu fluktuacji ruchowych i którzy nie odpowiadają na zmiany leczenia doustnego, w leczeniu ciężkich powikłań ruchowych; leczenie powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodkach posiadających wystarczające doświadczenie i możliwości [D] • NCCC 2006, NICE 2006: W celu redukcji czasu trwania fazy <i>off</i> i dyskinez u pacjentów z ciężkimi powikłaniami ruchowymi; rozpoczynanie leczenia powinno być ograniczone do specjalistycznych ośrodków, posiadających odpowiednie możliwości monitorowania leczenia [D] • AAN 2006: Można rozważyć w farmakologicznej redukcji czasu trwania faz <i>off</i>** [C]

* - nie sformułowano rekomendacji, nie różnicowano iniekcji i wlewów; ** - nie różnicowano iniekcji i wlewów

5.7. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przeprowadzono przegląd rekomendacji, dotyczących finansowania apomorfiny w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Wyszukiwanie przeprowadzono w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych lub w ramach prywatnych ubezpieczeń⁴. Listę przeszukanych źródeł podano w załączniku (12.3). W zestawieniu uwzględniano wszystkie rekomendacje dotyczące finansowania produktów zawierających apomorfine do podawania podskórnego (tj. do wlewów podskórnych oraz do wstrzykiwań podskórnych). Rekomendacje zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

⁴ Stanowiska ubezpieczycieli prywatnych uwzględniono ze względu na fakt, że prywatne polisy ubezpieczeniowe stanowią podstawowy sposób refundacji leków w USA

Tabela 10. Rekomendacje dotyczące refundacji apomorfiny s.c. u pacjentów z zaawansowaną ChP

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Intervencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Rekomendacje polskie					
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* [79,80]	Polska/ sierpień 2013	Apomorfina, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml (50 mg/5 ml) w ramach programu lekowego – apomorfina będzie stosowana wyłącznie w ciągłych wlewach	Leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami dopaminy w przypadku, gdy stwierdzono przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu”, [dalsza część wskazania ukryta]*	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie apomorfiny w postaci iniekcji lub wlewów jest podstawową opcją terapeutyczną dla pacjentów z zaawansowanym stadiem choroby Parkinsona, u których mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego występują nasilone powikłania ruchowe, u których nie jest możliwe leczenie operacyjne Apomorfina jest jednoznacznie rekomendowana w rozważanej grupie pacjentów przez towarzystwa naukowe Wyniki badań klinicznych o słabszej jakości potwierdzają skuteczność tej metody leczenia u pacjentów z chorobą Parkinsona w zaawansowanym stadium z obecnością powikłań ruchowych
Rekomendacje zagraniczne					
Haute Autorité de Santé (HAS) [82]	Francja/ czerwiec 2012	Apomorfina, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 mg/ml, 30 mg/3ml	Leczenie skojarzone dzięki fluktuacji (zjawisk on-off) związanym z leczeniem lewodopą, w ChP	Pozytywna (przedłużenie decyzji o refundacji)	<ul style="list-style-type: none"> Leczona choroba związana jest z postępującą niepełnosprawnością i/lub znacznym pogorszeniem jakości życia i jej leczenie jest ważne Alternatywne możliwości leczenia są ograniczone Rzeczywista korzyść z ocenianego leczenia jest istotna
Cigna Healthcare [86]	USA/ marzec 2012	Apomorfina, roztwór do wstrzykiwań	Leczenie spowolnienia ruchowego, stanów off (end-of-dose wearing off) oraz nieprzewidywalne fluktuacje on-off, związanych z ChP	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Efektywność kliniczną apomorfiny w doraźnym leczeniu stanów off związanych z ChP potwierdzono w 5 badaniach klinicznych (w porównaniu z placebo: poprawa UPDRS – skala sprawności ruchowej; większy odsetek przerwanych stanów off; krótszy dzienny czas w stanie off; mniejsze nasilenie stanów off) Opublikowano również badanie potwierdzające skuteczność długotrwałego, doraźnego stosowania apomorfiny u pacjentów z zaawansowaną ChP. Częstość zdarzeń niepożądanych po apomorfynie i placebo była zbliżona.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [81]	Australia/ marzec 2009	Apomorfina, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg na 5 ml	Choroba Parkinsona	Pozytywna	Wniosek dotyczył objęcia refundacją kolejnego preparatu a pomorfina (opakowanie zawierające 20 mg/2 ml już jest refundowane, w ramach sekcji Lekki Wysokospecjalistyczne), w związku z czym nie opublikowano szczegółowego uzasadnienia**
Haute Autorité de Santé (HAS) [83]	Francja/ maj 2007	Apomorfina, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 30 mg/3ml	Leczenie skojarzone dzięki fluktuacji (zjawisk on-off) związanych z leceniem lewodopą, w ChP	Pozytywna (przedłużenie decyzji o refundacji)	Dodatkowe dane nie zmieniły wniosków odnośnie poprzedniej (pozytywnej) decyzji Komisji Przejrzystości.
BlueShield of Northeastern New York [85]	USA/ listopad 2007	Apomorfina, roztwór do wstrzykiwań	Leczenie ostrych, powtarzalnych epizodów spowolnienia ruchowego, stanów off (end-of-dose wearing off) oraz nieprzewidywalnych fluktuacji on-off, związanych z ChP	Pozytywna	Rekomendację określającą warunki zwrotu kosztów apomorfiny wydano w celu ograniczenia kosztów związanych z finansowaniem apomorfiny we wskazaniach nieuzasadniających refundacji, takich jak zaburzenia wzroku i umożliwić finansowanie leku w ilościach właściwych do leczenia stanów off związanych z zaawansowaną ChP
Cigna Healthcare [87]	USA/ luty 2005	Apomorfina, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	U chorych z rozpoznaniem zaawansowanej ChP, w leczeniu epizodów spowolnienia ruchowego, występujących pomimo leczenia przeciwparkinsonowskiego lub jako skutek tego leczenia (end-of-dose wearing off)	Pozytywna	Apomorfina jest jedynym dostępnym lekiem, pozwalającym na natychmiastowe przerwanie stanu off u pacjentów z ChP. W redukcji epizodów off u pacjentów z zaawansowaną ChP apomorfina jest skuteczniejsza niż placebo.
Haute Autorité de Santé (HAS) [84]	Francja/ luty 2001	Apomorfina, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	Leczenie skojarzone dzięki fluktuacji (zjawisk on-off) związanych z leceniem lewodopą, w ChP	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Leczona choroba związana jest z postępującą niepełnosprawnością i/lub znacznym pogorszeniem jakości życia i jej leczenie jest ważne Alternatywne możliwości leczenia są ograniczone Rzeczywista korzyść z ocenianego leczenia jest istotna Rekomendowana strategia terapeutyczna: apomorfina w ciągłym wiewie powinna być stosowana, gdy nie jest właściwe leczenie powtarzalnymi wstrzyknięciami Populacja docelowa jest bardzo ograniczona

* - Treść cytowanych dokumentów została w znacznej części ukryta, stąd należy mieć na uwadze ryzyko pominięcia lub błędnej interpretacji rekomendacji lub ich uzasadnienia; ** - zgodnie z procedurą minor submission

Odnaleziono 9 rekomendacji/stanowisk dotyczących finansowania apomorfiny s.c. u osób z zaawansowaną chorobą Parkinsona: 2 polskie rekomendacje (RK AOTM i RP AOTM 2013) i 7 zagranicznych – dla Francji (HAS 2012, 2007 i 2001), Australii (PBAC 2009) i USA (*BlueShield of Northeastern New York* 2007, *Cigna HealthCare* 2012 i 2005). Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne wobec finansowania apomorfiny s.c. u pacjentów z zaawansowaną ChP.

Szczególnie istotne znaczenie dla wnioskowanej technologii medycznej ma pozytywny wynik oceny leczenia apomorfiną we wlewie podskórnym przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych. Podawanie apomorfiny uznano za podstawową opcję terapeutyczną dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, u których mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego występują nasilone powikłania ruchowe, i u których nie jest możliwe leczenie operacyjne. Zauważono również, że oceniana metoda leczenia jest jednoznacznie rekomendowana przez światowe towarzystwa naukowe.

W większości rekomendacji wskazanie do finansowania doprecyzowano jako leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off* lub *wearing off*). Rekomendacje AOTM zawierają dodatkowe ograniczenia, przede wszystkim oceniany przez AOTM program lekowy, w którym miałyby być stosowana apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, adresowany jest do stosowania w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do DBS.

6. INTERWENCJE OPCJONALNE

6.1. Istniejąca praktyka

Postępowanie w ChP obejmuje następujące elementy:

- postępowanie nefarmakologiczne (edukację chorego, kinezyterapię, właściwe odżywianie, grupy samopomocy),
- leczenie farmakologiczne,
- leczenie inwazyjne [5].

Leczenie farmakologiczne - dopaminergiczne rozpoczynane jest w przypadku ujawnienia się zaburzeń funkcjonowania chorego, od lewodopy lub, zwłaszcza u młodszych chorych (<70 lat), innego leku z grupy agonistów receptorów dopaminowych (w takich przypadkach lewodopa jest dołączana jeżeli monoterapia agonistą receptorów dopaminowych nie daje zadowalającej poprawy mimo zwiększenia dawek). Leki dopaminergiczne stosowane są w najmniejszych możliwych dawkach; w razie braku poprawy dawka jest zwiększana a rozpoznanie podlega weryfikacji [5].

Leczenie lewodopą staje się mniej skuteczne wraz z postępem choroby, co przejawia się w coraz słabszej i krócej trwającej poprawie po przyjęciu dawki lewodopy i prowadzi do występowania utrudniających aktywność życiową chorego fluktuacji ruchowych [5].

Fluktuacje zalicza się do objawów „dopaminergicznych”, tj. odpowiadających na optymalizację leczenia lewodopą i/lub agonistami receptorów dopaminowych. Prowadzenie leczenia zaburzeń ruchowych utrudniają jednak objawy pozaruchowe, nasilające się wskutek zwiększania dawek leków dopaminergicznych lub dodawania nowych leków [5-8]. Przegląd aktualnych wytycznych postępowania klinicznego i polską praktykę kliniczną w zakresie leczenia zaawansowanej ChP z fluktuacjami ruchowymi przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

Poza leczeniem objawów i powikłań ruchowych prowadzi się leczenie zaburzeń pozaruchowych ChP: zaburzeń wzrodu, hipotensji ortostatycznej, zapań, nietrzymania moczu, zaburzeń snu, ślinotoku, nadmiernej senności i przewlekłego zmęczenia [5].

Interwencje opcjonalne stosowane w Polsce populacji docelowej

W pracy poglądowej prof. Jarosława Sławka z 2012 roku, opracowanej na podstawie zaleceń międzynarodowych z uwzględnieniem uwarunkowań praktyki neurologicznej w Polsce, wymieniono następujące możliwości leczenia fluktuacji w zaawansowanym okresie ChP [8]:

- przyjmowanie lewodopy na czczo z dużą ilością wody, dodatkiem witaminy C i na stojąco;
- unikanie leków zubożających 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 MAO-B do lewodopy.

W przypadku wyczerpania w/w opcji pozostają trzy następujące możliwości [8]:

- zabieg obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego;
- podskórne wlewy apomorfiny;
- dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą w postaci żelu.

Jednocześnie autor zwraca uwagę, że spośród trzech terapii „ostatniej linii” tylko zabiegi obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego stanowią terapię w pełni refundowaną [8] (por. rozdz. 6.5 Interwencje finansowane w Polsce ze środków publicznych).

W innej publikacji (*Sławek 2010*) cytowany ekspert, poza wyżej wymienionymi trzema metodami leczenia ostatniej linii, tj. wlewami podskórnymi apomorfiny, DBS i dojelitowego podawania lewodopy, wymienia również doraźne podskórne podanie apomorfiny [47].

W odniesieniu do wyboru pomiędzy apomorfina s.c., dojelitowymi wlewami lewodopy a DBS podkreśla się, że wybór powinien być dokonywany indywidualnie przez lekarza i pacjenta i poza kryteriami medycznymi powinien uwzględniać preferencje chorego. Wg cytowanej publikacji wspomniane metody nie są stosowane zamiennie i wszystkie powinny być dostępne dla ściśle wyselekcjonowanej grupy chorych [47]. Ponadto wg szacunków zawartych w aktualnych (2014 r.) rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych, w Polsce ok. 30-40% chorych wstępnie kierowanych do zabiegu DBS nie przechodzi kwalifikacji, a w jednym z ośrodków amerykańskich – 50% chorych [57].

Interwencje, które zostaną zastąpione przez wnioskowaną terapię - opinie ekspertów klinicznych

W celu ustalenia, która z interwencji obecnie zalecanych/stosowanych u pacjentów z zaawansowaną ChP z fluktuacjami z największym prawdopodobieństwem zostanie zastąpiona przez apomorfina, zasięgnięto opinii ekspertów klinicznych. Ekspertów poproszono o oszacowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 11.

Metody postępowania u chorych z zaawansowaną ChP	Prof. Bogucki [54]		Prof. Sławek [55]	

[Redacted text block]

Powyższe wnioski są zgodne z opiniami ekspertów ankietowanych w sierpniu 2013 r. przez AOTM, w których również wynikało, że – z uwagi na niedostępność (brak refundacji) apomorfiny i dojelitowego żelu lewodopy - większość pacjentów z fluktuacjami niekontrolowanymi wystarczająco leczeniem doustnym nadal otrzymuje leczenie doustne (wg eksperta, który oszacował obecną częstość stosowania poszczególnych metod: optymalna terapia doustna stosowana jest u 59%, DBS – u 40% a apomorfina i dojelitowa lewodopa – łącznie u 1% pacjentów) [56]. Od czasu wydania cytowanych opinii dla AOTM sytuacja analizowanej grupy

pacjentów nie uległa zmianie – zarówno apomorfina, jak i dojelitowy żel lewodopy pozostają terapiami nier refundowanymi, zatem praktycznie niedostępnymi dla chorych.

6.2. Interwencje rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej

Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W celu identyfikacji interwencji rekomendowanych w leczeniu fluktuacji ruchowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych towarzystw naukowych i instytucji publikujących rekomendacje dotyczące postępowania klinicznego w oparciu o dowody naukowe. Przeszukano internetowe bazy danych indeksujące wytyczne praktyki klinicznej (*Guidelines International Network, National Guideline Clearinghouse, TRIP Database*) i serwisy internetowe poszczególnych agencji HTA oraz strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych w dziedzinie neurologii. Szczegółowe zestawienie przeszukanych źródeł przedstawiono w załączniku 12.1. Wykorzystano również informacje z przeglądu wytycznych klinicznych sporządzonego przez AOTM (2013) [56].

Dla zapewnienia aktualności przedstawianych informacji w przeglądzie uwzględniano najnowsze wytyczne danej organizacji/instytucji, jednak wydane nie później niż w 2005 roku. Nie uwzględniano receptariuszy szpitalnych ani dokumentów opracowanych na podstawie innych wytycznych na potrzeby lokalnych regionów lub szpitali (np. tzw. *Shared Care Guidelines*). Uwzględniono zalecenia opublikowane w językach polskim lub angielskim.

Zidentyfikowano wytyczne kliniczne 9 organizacji, w tym: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (2014) [57], międzynarodowe europejskie wytyczne EFNS/MDS-ES (2011) [58,59], wytyczne organizacji/instytucji z poszczególnych krajów europejskich – konsensus ekspertów i SEN (Hiszpania, 2013) [10], *Prescrire* (Francja, 2012) [za: 56], SIGN (Wielka Brytania – Szkocja, 2010) [60], NCCC (Wielka Brytania, 2006) [61], NICE (Wielka Brytania – Anglia i Walia, 2006) [62] oraz północnoamerykańskich – PSC (Kanada, 2010) [63] i AAN (USA, 2006) [64].

Wszystkie wytyczne uwzględnione w przeglądzie sformułowano w oparciu o przeglądy dowodów naukowych (niesystematyczne lub systematyczne) i w większości z nich zastosowano klasyfikacje siły zaleceń. Systemy klasyfikacji zastosowane w cytowanych dokumentach przedstawiono w załączniku 12.2.

Poszczególne zalecenia odnalezionych wytycznych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Przegląd wytycznych praktyki klinicznej: interwencje rekomendowane w leczeniu fluktuacji ruchowych w zaawansowanej chorobie Parkinsona

Kraj/region	Instytucja, rok	Zalecane postępowanie
Wytyczne polskie		
Polska	Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych [57]	<p><u>W okresie choroby, w którym dotychczas stosowane optymalne leczenie doustne (<i>best pharmacological treatment</i>) staje się nieskuteczne lub wywołuje działania niepożądane pozostają do wyboru nowe strategie postępowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Głęboka stymulacja mózgu (DBS) • Apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych (APO-CSI) • Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą <p><u>Głęboka stymulacja mózgu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy do standardu leczenia ChP • W większości ośrodków celem anatomicznym jest jądro niskowzgórzowe; stymulacja wewn. części gałki bladej jest brana pod uwagę głównie w przypadku chorych z nasilonymi dyskinezami pląsawicznymi • Skuteczność potwierdzona badaniami klinicznymi w obserwacji krótko- i długofalowej (5 i 10 lat obserwacji) • Poprawa dotyczy: drżenia, sztywności, bradykinezji, fluktuacji ruchowych i dyskinez • Pogorszenie: pojawienie się i narastanie tzw. niedopaminergicznych ruchowych objawów ChP, otępienie • Niewielkie ryzyko krwawień i infekcji po zabiegu; ograniczenia wynikające z działań niepożądanych: możliwość pogorszenia mowy, zaburzenia emocjonalne, ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych • Kwalifikacja do zabiegu powinna się odbywać w warunkach szpitalnych i obejmować wiele procedur oraz spełniać odpowiednie kryteria [rekomendowane kryteria kwalifikacji do DBS – patrz: rozdz. 6.3] <p><u>Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie przeprowadzono badań z randomizacją, ale dotychczas zgromadzone dane na temat skuteczności są wystarczająco przekonujące • Wykazane korzyści: skrócenie łącznego czasu trwania stanów <i>off</i>, wydłużenie stanów <i>on</i> w ciągu dnia, redukcja nasilenia objawów w stanie <i>off</i>; niejednoznaczne wyniki w odniesieniu do dyskinez • Ustalanie dawki odpowiedniej dla pacjenta powinno się odbywać w warunkach kilkudniowej hospitalizacji • Stosowana w szerokim zakresie dawek (30 - 160 mg/dobę); zazwyczaj nie zachodzi potrzeba zwiększania dawki ustalonej na początku leczenia • Wlewy wykonywane są najczęściej z 12-godzinną przerwą nocną • Najczęstsze objawy uboczne: senność, halucynacje, hiperseksualizm, nudności i niedociśnienie ortostatyczne; najważniejszy objaw niepożądany: zmiany skórne w postaci guzków i martwiczych owrzodzeń • Pacjent musi mieć zapewnioną codzienną pomoc opiekuna w przygotowywaniu infuzji i podłączeniu pompy [rekomendowane kryteria kwalifikacji do APO-CSI – patrz: rozdz. 6.3] <p><u>Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykazane korzyści: skrócenie czasu fazy <i>off</i>, wydłużenie czasu dobrego funkcjonowania bez uciążliwych dyskinez, wydłużenie stanów <i>on</i> bez dyskinez lub z nieuciążliwymi dyskinezami, poprawa wyników pełniej skali UPDRS i podskal II i IV oraz III "w najlepszym stanie chorego", redukcja nasilenia objawów pozaruchowych, poprawa jakości życia • Lek podawany jest ze stałą prędkością przez pompę w dawce

Kraj/region	Instytucja, rok	Zalecane postępowanie
		<p>ustalonej przez lekarza lub wykwalifikowaną pielęgniarkę; pacjent ma możliwość samodzielnego modyfikowania dawki w niewielkim zakresie, jak również podania określonej liczby dawek dodatkowych (bolusów)</p> <ul style="list-style-type: none"> W pierwszym, kilkudniowym etapie leczenia lek podaje się dojelitowo przez cewnik nosowo-żołądkowy, a po uzyskaniu dobrego efektu terapeutycznego zakłada się przezskórną gastrostomię (PEG, <i>percutaneous endoscopic gastrostomy</i>); wstępna procedura zajmuje do 7–10 dni i wymaga hospitalizacji Niezbędna jest codzienna pomoc opiekuna Najczęstsze powikłania wynikają z długotrwałego utrzymywania PEG oraz awarii sytemu podającego lek (pompa, cewniki); opisywano również występowanie polineuropatii [rekomendowane kryteria kwalifikacji do dojelitowych wlewów lewodopy – patrz: rozdz. 6.3]
Wytyczne międzynarodowe		
Europa	EFNS/MDS-ES, 2011 [58,59]	<p><u>Rekomendowane leczenie fluktuacji ruchowych typu <i>wearing-off</i> (objawów końca dawki, przewidywalnego zespołu przełączenia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dostosowanie częstości dawkowania lewodopy [GPP] Dodanie inhibitora COMT lub MAO-B (bez wskazania pierwszego wyboru) Dodanie agonisty dopaminy, w pierwszej linii – leku z grupy nieergolinowych agonistów dopaminy [B/C] Lewodopa o przedłużonym uwalnianiu [C/GPP] Dodanie amantadyny lub leku cholinolitycznego (u młodszych pacjentów) [GPP] <p><u>Rekomendowane postępowanie w leczeniu nieprzewidywalnego zespołu przełączania (<i>unpredictable on-off</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Głęboka stymulacja mózgu – STN jest skuteczna [A] Można rozważyć strategie zalecane w leczeniu dyskinez i fluktuacji typu <i>wearing-off</i> [GPP] W leczeniu zjawiska <i>delayed on</i> (opóźnione działanie leku) korzystne mogą być: szybko działająca postać lewodopy i podskórne wstrzyknięcie apomorfiny [C] Przyjmowanie lewodopy na pusty żołądek, ok. 1 godz. przed lub przynajmniej 1 godz. po każdym posiłku [Klasa IV] <p><u>Rekomendowane leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych, w przypadku nieskuteczności leczenia doustnego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Głęboka stymulacja mózgu – jądra niskowzgórzowego (STN) lub gałki bladej (Gpi) – ze względu na ryzyko działań niepożądanych procedura zalecana wyłącznie u pacjentów <70 rż., przy braku poważnych zaburzeń psychiatrycznych lub poznawczych [A] Apomorfina podskórnie - pen [A] lub pompa [C] Żel lewodopa/karbidopa dojelitowo, przez przezskórną gastrostomię [C] <p>Apomorfina jest skuteczna w skracaniu czasu trwania faz <i>off</i> – klasa dowodów naukowych dla powtarzalnych wstrzyknięć podskórnych: I, dla ciągłego wlewu – IV.</p>
Wytyczne krajowe/lokalne - Europa		
Hiszpania	Konsensus ekspertów i rekomendacje SEN, 2013 [10]	<p>Rekomendacje dotyczące konwencjonalnego leczenia zaawansowanej ChP (z powikłaniami ruchowymi) [za rekomendacjami SEN]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Lewodopa</u> jest najskuteczniejszym lekiem w kontroli ruchowych objawów ChP i jest skuteczna zarówno we wczesnych jak i zaawansowanych stadiach choroby. Leczenie fluktuacji ruchowych i dyskinez <u>lewodopa</u> wymaga farmakokinetycznej interpretacji dominujących objawów. Zmiana dawki lub częstości dawkowania może zoptymalizować wchłanianie lewodopy, a jej transport można poprawić prowadząc dietę niskobiałkową. <u>Dostępne aktualnie leki z grupy nieergolinowych agonistów</u>

Kraj/region	Instytucja, rok	Zalecane postępowanie
		<p><u>doaminy</u> (ropinirol, premipeksol i rotygotyna) są skuteczne w ograniczaniu stanów <i>off</i> u chorych z ChP i fluktuacjami ruchowymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Podskórne wstrzyknięcia apomorfiny</u> skutecznie redukują czas trwania stanów <i>off</i> u pacjentów z zaawansowaną ChP. • <u>Razagilina</u> jest skutecznym leczeniem adjuwantowym (do lewodopy) u pacjentów z powikłaniami ruchowymi, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego; jej skuteczność jest większa od placebo i porównywalna do entakaponu. • <u>Entakapon podawany z lewodopą</u> jest lekiem skutecznym w zaawansowanej ChP; może redukować czas w stanie <i>off</i> skuteczniej niż leczenie lewodopą w monoterapii (lub placebo) i może być szeroko stosowany u pacjentów z ChP w młodszym wieku (<i>non-elderly</i>) z zaawansowaną ChP, z i bez fluktuacji ruchowych. • <u>Tolkapon</u> jest skuteczny w ChP z fluktuacjami ruchowymi i pozwala na obniżenie dawek lewodopy, jednak ze względu na hepatotoksyczność powinien być rozważany do stosowania jedynie u pacjentów z fluktuacjami opornymi na leczenie lub nie kwalifikujących się do zastosowania innych leków adjuwantowych. • <u>Amantadyna</u> jest skuteczna w ChP, zarówno w monoterapii, jak i jako adjuwant; może ograniczać dyskinezy związane z lewodopą. <p>Rekomendacje dotyczące leczenia chirurgicznego w zaawansowanej ChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DBS jest techniką skuteczną w leczeniu objawów ruchowych ChP ale związaną z większym ryzykiem działań niepożądanych niż konwencjonalne leczenie farmakologiczne. • Do wskazań specyficznych dla DBS należy drżenie oporne na leczenie lewodopą. DBS jest bardzo przydatna w leczeniu dyskinez związanych z leczeniem lewodopą. • Uważa się, że pacjenci w wieku >70 rż. są obciążeni wyższym ryzykiem i uzyskują mniejsze korzyści z DBS – twierdzenie to pozostaje jednak dyskusyjne i nie zostało jednoznacznie wykazane. • Wyjściowa odpowiedź na leczenie lewodopą jest najlepszym predyktorem krótko- i średnioterminowej odpowiedzi na DBS - ale nie długoterminowej. • Nie ma formalnych psychiatrycznych przeciwwskazań do DBS, z wyjątkiem ciężkiej depresji i aktywnych epizodów psychiatrycznych. Pacjenci, u których występowały zaburzenia psychiatryczne przed DBS wymagają ścisłego monitorowania. • U niektórych pacjentów po DBS może nastąpić pogorszenie dysartrii. • Zaburzenia chodu, nagłe zatrzymania chodu i upadki są względnie częste u niektórych pacjentów po DBS, co wskazuje na potrzebę lepszej selekcji kandydatów do tej metody leczenia. <p>Rekomendacje dotyczące stosowania ciągłych wlewów apomorfiny w zaawansowanej ChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podskórne infuzje apomorfiny są wskazane w leczeniu zaawansowanej ChP; może poprawiać objawy ruchowe i pozaruchowe. • Aby rozpocząć leczenie nie ma potrzeby wcześniejszego stosowania iniekcji; wymagany jest dodatni wynik testu apomorfinoowego, przy braku istotnych działań niepożądanych; przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien przyjmować domperidon przez co najmniej 5 dni, dla ograniczenia działań niepożądanych apomorfiny. • Nie ustalono progu wieku, niemniej ryzyko działań niepożądanych z wiekiem wzrasta. • Lek powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami poznawczymi; nie jest wskazany u pacjentów z otępieniem i powinien być

Kraj/region	Instytucja, rok	Zalecane postępowanie
		<p>unikany przy ciężkich dyskinezach; może być stosowany w przypadkach łagodnych lub umiarkowanych dyskinez, pod warunkiem ścisłego monitorowania odpowiedzi.</p> <ul style="list-style-type: none"> Inaczej niż w przypadku DBS, leczenie może być stosowane u pacjentów z zaburzeniami równowagi lub epizodami nagłego zatrzymania chodu w trakcie faz <i>on</i>; wspomniane objawy nie ulegną poprawie ale ograniczone zostaną inne, odpowiadające na leczenie dopaminergiczne. Nawet pacjenci ze znaczną niesprawnością mogą doświadczyć istotnej poprawy w zakresie zaburzeń snu i bólu. Do właściwego prowadzenia leczenia niezbędna jest współpraca pacjenta i jego rodziny lub opiekuna; niezbędne jest zrozumienie celów leczenia, oczekiwanych korzyści i możliwych powikłań oraz sposobów ich ograniczenia. <p>Rekomendacje dotyczące stosowania ciągłych dojelitowych wlewów lewodopy/karbidopy w zaawansowanej ChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zasadniczo metoda jest rekomendowana w leczeniu zaawansowanej ChP z fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami, odpowiadającymi za znaczne upośledzenie sprawności i niekontrolowanymi wystarczająco leczeniem konwencjonalnym. Nie określono ograniczeń wiekowych. W przypadku pacjentów z zaawansowaną ChP i objawami psychiatrycznymi psychoza nie stanowi przeciwwskazania, zwłaszcza psychoza związana ze stosowaniem leków dopaminergicznych. W odniesieniu do pacjentów z zaawansowaną ChP i zaburzeniami poznawczymi, zaawansowane otępienie jest przeciwwskazaniem ale zaburzenia poznawcze o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu nie muszą stanowić przeciwwskazań – w tych przypadkach konieczna będzie pomoc opiekuna. Jakkolwiek kontrola objawów pozaruchowych i zaburzeń snu nie należy do głównych wskazań, w wybranych przypadkach omawiane leczenie może być stosowane. Obecność objawów osiowych, w tym zaburzeń równowagi, dysfagii, nagłego zatrzymania chodu i nasilonych dyskinez nie musi być wskazaniem do omawianej terapii a odpowiedź pacjentów może być zróżnicowana. W większości leczeni wymagają pewnego stopnia opieki/nadzoru. Lepsze wyniki leczenia można uzyskać poprzez lepszą selekcję pacjentów, pod względem wieku, braku powikłań psychiatrycznych lub poznawczych i dobrego funkcjonowania w stanach <i>on</i> przed zastosowaniem interwencji.
Francja	Prescrire, 2012 [za: 56]	<ul style="list-style-type: none"> W zaawansowanym stadium choroby Parkinsona lekiem referencyjnym jest lewodopa stosowana w skojarzeniu z inhibitorem dopa-dekarboksylazy. W miarę jej stosowania pojawiają się jednak powikłania ruchowe, a czasem również psychiczne. W razie pojawienia się powikłań motorycznych, poza dostosowaniem dawkowania, opcją pierwszego wyboru jest dodanie do lewodopy agonisty receptorów dopaminowych; preferowane są przy tym pochodne nieergolinowe, jak pramipeksol lub ropinirol. Inne opcje terapeutyczne: wlewy podskórne apomorfiny, dojelitowy żel lewodopa/ karbidopa, stymulacja jąder niskowzgórzowych lub gałki bladej.
Wielka Brytania – Szkocja	SIGN, 2010 [60]	<p>Wyróżniono trzy główne strategie postępowania w przypadku powikłań ruchowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany w obrębie farmakoterapii doustnej/miejscowej inwazyjna farmakoterapia (jak wlewy apomorfiny lub lewodopa podawana dojelitowo) operacje neurochirurgiczne, najczęściej DBS [poza zakresem cytowanych wytycznych].

Kraj/region	Instytucja, rok	Zalecane postępowanie
		<p>Rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego powikłań ruchowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory MAO-B – można rozważyć w leczeniu powikłań ruchowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona [A] • Agoniści dopaminy (doustnie lub przezskórnie) – można rozważyć w leczeniu powikłań u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Agoniści nieergolinowi (ropinirol, pramipeksol i rotygotyna) są preferowani względem agonistów ergolinowych [A] • Apomorfina podskórnie: <ul style="list-style-type: none"> - Powtarzalne iniekcje apomorfiny – można rozważać w celu redukcji czasu w fazach off u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona [A] - Podskórne wlewy apomorfiny – można rozważać w leczeniu ciężkich powikłań ruchowych, ale leczenie powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodkach posiadających wystarczające doświadczenie i możliwości [D] • Inhibitory COMT – można rozważać w celu redukcji czasu w fazach off u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona i fluktuacjami motorycznymi [A]; entakapon powinien być preferowany względem tolkaponu [GPP] • W przypadku pacjentów, których jakość życia jest obniżona z powodu fluktuacji ruchowych i <u>którzy nie odpowiadają na zmiany leczenia doustnego</u>, należy rozważyć możliwość kwalifikacji do innych terapii, jak apomorfina, lewodopa podawana dojelitowo lub leczenie chirurgiczne [GPP]
Wielka Brytania	NCCC, 2006 [61]	<p>U pacjentów leczonych lewodopą, u których wystąpiły powikłania motoryczne (późna choroba Parkinsona):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wycyfywanie leczenia z powodu powikłań motorycznych obciążone jest dużym ryzykiem i nie powinno być praktykowane • W zakresie wyboru leczenia adjuwantowego (leki dodawane do lewodopy) przegląd dowodów naukowych nie daje podstaw do wskazania jednego leku z wyboru • Jako leki pierwszego wyboru można rozważać: agonistów dopaminy, inhibitory COMT i inhibitory MAO-B • Inne leki skuteczne w ograniczeniu powikłań ruchowych (kolejny wybór) to: amantadyna i apomorfina, apomorfina jest również skuteczna w kontroli objawów <p>Szczegółowe rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z późną chorobą Parkinsona (tj. u pacjentów leczonych lewodopą, u których wystąpiły powikłania motoryczne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lewodopa w postaciach o zmodyfikowanym uwalnianiu może być stosowana w redukcji powikłań ruchowych u chorych z późną chorobą Parkinsona, ale nie powinny stanowić leków pierwszego wyboru [B] • Leki z grupy agonistów dopaminy: mogą być stosowane w celu ograniczenia fluktuacji ruchowych u pacjentów z późną chorobą Parkinsona [A]; jeśli działania niepożądane uniemożliwiają stosowanie zwiększenia dawki do poziomu skutecznego klinicznie należy zastosować inny lek z tej grupy lub lek z innej grupy [D(GPP)]; ze względu na monitorowanie, jakiego wymaga stosowanie ergolinowych agonistów dopaminy, w większości przypadków preferowany powinien być lek nieergolinowy [D(GPP)] • Inhibitory MAO-B: mogą być stosowane w celu ograniczenia fluktuacji ruchowych u pacjentów z późną chorobą Parkinsona [A]; • Inhibitory COMT: mogą być stosowane w celu ograniczenia fluktuacji ruchowych u pacjentów z późną chorobą Parkinsona [A]; z uwagi na problemy ze stosowaniem się pacjentów do zaleceń dawkowania, pacjentom leczonym entakaponem należy

Kraj/region	Instytucja, rok	Zalecane postępowanie
		<p>zaferować lek złożony – lewodopa/karbidopa/entakapon [D(GPP)]; tolkapon powinien być stosowany tylko w przypadku niepowodzenia leczenia entakaponem [D(GPP)]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amantadyna: może być stosowana w celu ograniczenia dyskinez [C] • Apomorfina: <ul style="list-style-type: none"> - powtarzalne iniekcje apomorfiny mogą być stosowane w celu redukcji czasu trwania fazy <i>off</i> u pacjentów z ciężkimi powikłaniami ruchowymi [B]; - ciągle wlewy apomorfiny mogą być stosowane w celu redukcji czasu trwania fazy <i>off</i> i dyskinez u pacjentów z ciężkimi powikłaniami ruchowymi, rozpoczynanie leczenia powinno być ograniczone do specjalistycznych ośrodków, posiadających odpowiednie możliwości monitorowania leczenia [D] • Nie jest możliwe wybranie uniwersalnego adjuwantowego leku pierwszego wyboru w leczeniu pacjentów z późną chorobą Parkinsona; w wyborze leku adjuwantowego należy wziąć pod uwagę charakterystykę kliniczną pacjenta i styl życia oraz preferencje pacjenta, poinformowanego uprzednio o krótko- i długoterminowych korzyściach i wadach stosowania leków poszczególnych grup [D(GPP)] • Wycofywanie leków przeciwparkinsonowskich (tzw. „drug holidays”) w celu ograniczenia powikłań ruchowych nie powinno być praktykowane ze względu na ryzyko złośliwego zespołu neuroleptycznego [D(GPP)] <p>Rekomendacje dotyczące stosowania metod operacyjnych u pacjentów z chorobą Parkinsona:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obustronna stymulacja STN może być stosowana u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> - u których występują powikłania ruchowe oporne na najlepszą farmakoterapię - w odpowiednim stanie biologicznym, bez istotnych chorób współistniejących - odpowiadających na lewodopę - bez istotnych klinicznie, aktywnych zaburzeń psychicznych, np. depresji lub demencji [D] • Obustronna stymulacja GPi może być stosowana u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> - u których występują powikłania ruchowe oporne na najlepszą farmakoterapię - w odpowiednim stanie biologicznym, bez istotnych chorób współistniejących - odpowiadających na lewodopę - bez istotnych klinicznie, aktywnych zaburzeń psychicznych, np. depresji lub demencji [D(GPP)] • Przy obecnym stanie wiedzy nie jest możliwy wybór STN albo GPi jako preferowanego celu DBS, ani wskazania jednej z rozważanych metod DBS jako skuteczniejszej lub bezpieczniejszej od drugiej. Wybór powinien być dokonywany w oparciu o cechy kliniczne i styl życia pacjenta oraz preferencje pacjenta, poinformowanego uprzednio o potencjalnych korzyściach i wadach rozważanych procedur chirurgicznych [D(GPP)] • DBS wzgórza może być rozważana jako opcja u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których dominuje poważne, upośledzające drżenie, i u których nie jest możliwe przeprowadzenie stymulacji STN [D]
Wielka Brytania – Anglia i Walia	NICE, 2006 [62]	Zalecenia tożsame z rekomendacjami w dokumencie stanowiącym podstawę wytycznych NICE, tj. NCCC 2006 (powyżej).

Kraj/region	Instytucja, rok	Zalecane postępowanie
Wytyczne krajowe/lokalne – Ameryka Północna		
Kanada	PSC, 2012 [63]	<p>Rekomendacje PSC sformułowano w oparciu o przegląd wcześniejszych, opublikowanych rekomendacji z innych krajów, stąd siłę poszczególnych rekomendacji określono w odniesieniu do systemu klasyfikacji zastosowanego przez autorów rekomendacji źródłowych.</p> <p><u>Rekomendacje w zakresie farmakoterapii objawów ruchowych w późnej chorobie Parkinsona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie jest możliwe wybranie uniwersalnego adjuwantowego leku pierwszego wyboru w leczeniu pacjentów z późną chorobą Parkinsona; w wyborze leku adjuwantowego należy wziąć pod uwagę charakterystykę kliniczną pacjenta i styl życia oraz preferencje pacjenta, poinformowanego uprzednio o krótko- i długoterminowych korzyściach i wadach stosowania leków poszczególnych grup [NICE D(GPP)] • W przypadku pacjentów z fluktuacjami ruchowymi dowody naukowe wskazują, że entakapon i razagilina powinny być oferowane w celu redukcji czasotrwania faz <i>off</i> [AAN A] • Zastosowanie pramipeksolu i ropinirolu powinno być rozważane w celu redukcji czasu trwania faz <i>off</i>; pergolid nie jest dostępny w Kanadzie ze względu na związek z włóknieniem zastawek serca [AAN B]; zastosowanie apomorfiny w Kanadzie ograniczone jest do podawania w stanach nagłych • Lewodopa w postaciach o zmodyfikowanym uwalnianiu może być stosowana w redukcji powikłań ruchowych u chorych z późną chorobą Parkinsona, ale nie powinny stanowić leków pierwszego wyboru [NICE B] • Zastosowanie amantadyny może być rozważane u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi w celu ograniczenia dyskinez [AAN C] <p><u>Leczenie operacyjne</u> u chorych z chorobą Parkinsona jest aktualnie rozważane w terapii pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, w przypadku nieskuteczności zoptymalizowanego leczenia farmakologicznego w leczeniu objawów ruchowych (jako fluktuacje ruchowe i /lub dyskinezy).</p> <p><u>Rekomendacje w zakresie leczenia operacyjnego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Można rozważyć zastosowanie DBS STN jako opcji leczniczej w celu poprawy sprawności ruchowej, ograniczenia fluktuacji ruchowych, dyskinez i stosowania leków; pacjenci powinni uzyskać poradę w zakresie ryzyka i korzyści związanych z tą procedurą [AAN C] • Obustronna stymulacja GPi może być stosowana u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> - u których występują powikłania ruchowe odporne na najlepszą farmakoterapię - w odpowiednim stanie biologicznym, bez istotnych chorób współistniejących - odpowiadających na lewodopę - bez istotnych klinicznie, aktywnych zaburzeń psychicznych, np. depresji lub demencji [NICE D] • Przy obecnym stanie wiedzy nie jest możliwy wybór STN albo GPi jako preferowanego celu DBS, ani wskazania jednej z rozważanych metod DBS jako skuteczniejszej lub bezpieczniejszej od drugiej. Wybór powinien być dokonywany w oparciu o cechy kliniczne i styl życia pacjenta oraz preferencje pacjenta, poinformowanego uprzednio o potencjalnych korzyściach i wadach rozważanych procedur chirurgicznych [NICE D] • DBS wzgórza może być rozważana jako opcja u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których dominuje poważne, upośledzające drżenie, i u których nie jest możliwe przeprowadzenie stymulacji STN [NICE D]

Kraj/region	Instytucja, rok	Zalecane postępowanie
USA	AAN, 2006 [64]	<p>Poniższe rekomendacje dotyczą pacjentów z chorobą Parkinsona i fluktuacjami ruchowymi</p> <p><u>Rekomendacje w zakresie farmakologicznej (leki dodawane do lewodopy) redukcji czasu trwania faz off:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • entakapon i razagilina powinny być oferowane [A] • zastosowanie pergolidu, pramipeksolu, ropinirolu i tolkaponu powinno być rozważane [B]; stosowanie tolkaponu i pergolidu wymaga ostrożności i monitorowania • można rozważyć zastosowanie apomorfiny, kabergoliny i selegiliny [C] • można pominąć lewodopę/karbidopę w postaci o przedłużonym uwalnianiu i bromokryptynę [C] • w odniesieniu do względnej skuteczności w/w leków: ropinirol może być preferowany względem bromokryptyny [C] w pozostałych przypadkach dowody naukowe są niewystarczające do rekomendowania jednego leku jako lepszego od pozostałych [U] <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia chirurgicznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • można rozważyć zastosowanie DBS STN jako opcji leczniczej w celu poprawy sprawności ruchowej, ograniczenia fluktuacji ruchowych, dyskinez i stosowania leków [C]; pacjenci powinni uzyskiwać poradę w zakresie ryzyka i korzyści związanych z tą procedurą • dowody naukowe są niewystarczające do sformułowania jakichkolwiek zaleceń w zakresie efektywności DPS GBi lub jądra brzuszno-środkowego wzgórza w zmniejszaniu powikłań, ograniczaniu stosowania leków lub poprawy sprawności ruchowej [U]

Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych i rekomendacji klinicznych wynika, że w leczeniu powikłań ruchowych u pacjentów z późną/zaawansowaną chorobą Parkinsona w pierwszym rzędzie zaleca się optymalizację leczenia doustnego (w niektórych wytycznych również transdermalnego), poprzez:

- modyfikację dawkowania lewodopy (częstości, wielkości dawek);
- dodanie do leczenia lewodopą:
 - inhibitora COMT,
 - inhibitora MAO-B,
 - agonisty dopaminy (preferowani agoniści nieergolinowi),
 - amantadyny,
 - leku cholinolitycznego;
- zastosowanie lewodopy w postaci o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu;
- przyjmowanie lewodopy na czczo, dieta niskobiałkowa

Nie zaleca się wycofywania stosowanych u pacjenta leków przeciwparkinsonowskich (tzw. *drug holidays*) – jest to postępowanie obciążone ryzykiem wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego.

W przypadku nieskuteczności leczenia konwencjonalnego, tj. zoptymalizowanej farmakoterapii doustnej (w niektórych wytycznych również z uwzględnieniem metod przezskórnych) zalecane jest rozważenie zastosowania następujących, zaawansowanych metod leczenia:

- apomorfina podskórną w powtarzalnych wstrzyknięciach (pen);

- apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (pompa infuzyjna);
- dojelitowe podanie lewodopy z karbidopą (przez przezskórną gastrostomię);
- leczenie operacyjne - głęboka stymulacja mózgu (DBS – *deep brain stimulation*):
 - obustronna stymulacja jądra niskowzgórzowego (STN),
 - obustronna stymulacja gałki bladej (GPi),
 - stymulacja wzgórza/jądra brzuszno-środkowego wzgórza (VIM).

Powyższe interwencje zalecane są ze zróżnicowaną siłą (na podstawie dowodów naukowych zróżnicowanej jakości) i nie we wszystkich odnalezionych wytycznych.

W starszym polskim opracowaniu, zawierającym zalecenia w zakresie kryteriów kwalifikacji do operacyjnego leczenia ChP - konsensus ekspertów reprezentujących Sekcję Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Sekcję Stereotaksji i Neurochirurgii Czynnościowej Polskiego Towarzystwa Neurochirurgów (*Friedman 2003*) [78], wśród metod leczenia operacyjnego wymieniono również zabiegi ablacji wzgórza (talamotomia) i wewnętrznej części gałki bladej (pallidotomia). Z uwagi na brak zaleceń wobec stosowania tych metod w bardziej aktualnych wytycznych klinicznych (w tym polskich) w dalszej części analizy nie traktowano ich jako rozważanej opcji terapeutycznej.

6.3. Miejsce apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym w praktyce klinicznej

Dla ustalenia interwencji stanowiącej bezpośrednią alternatywę dla stosowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym, niezbędne jest określenie miejsca, jakie terapia ta zajmie w praktyce klinicznej po rozpoczęciu finansowania ze środków publicznych, w leczeniu pacjentów z zaawansowaną ChP.

Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych wynika, że w przypadku nieskuteczności leczenia konwencjonalnego, tj. zoptymalizowanej farmakoterapii doustnej (w niektórych wytycznych również z uwzględnieniem metod przezskórnych), zalecane jest rozważenie zastosowania następujących, zaawansowanych metod leczenia:

- apomorfina podskórną w powtarzalnych wstrzyknięciach (pen);
- apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (pompa infuzyjna);
- dojelitowe podanie lewodopy z karbidopą (przez przezskórną gastrostomię);
- głęboka stymulacja mózgu (DBS).

Porównanie wskazań: apomorfina w ciągłym wlewie vs apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach

Z przeglądu wytycznych klinicznych i innego piśmiennictwa opisującego stosowanie apomorfiny w leczeniu zaawansowanej ChP wynika, że istotnym czynnikiem determinującym wybór pomiędzy apomorfina w podskórnych wstrzyknięciach a apomorfina w ciągłym podskórnym wlewie jest częstość występowania faz *off*. Jeżeli liczba faz *off* i związana z nimi liczba koniecznych iniekcji przekracza określoną wartość (staje się zbyt duża) właściwe jest zastosowanie ciągłego wlewu.

W brytyjskich wytycznych NCCC 2006 maksymalną liczbę wymaganych iniekcji, po przekroczeniu której zasadne jest zastosowanie wlewów, określono na 5 do 6 [61], w polskiej pracy Zaleska 1999 – na 7 do 9 dziennie [65] a w pozycji książkowej „Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe” z 2011 roku – na do 10 razy na dobę [53].

W ChPL produktu leczniczego APO-go PFS zawarto zalecenie rozpoczęcia leczenia za pomocą ciągłego wlewu podskórnego apomorfiny, jeżeli podczas leczenia za pomocą przerywanych bolusów ogólny stopień opanowania objawów pozostawał niewystarczający lub konieczne jest wykonywanie wielu, tj. ponad 10 wstrzyknięć dziennie [4].

Autorzy najnowszych odnalezionych wytycznych (Hiszpania, 2013) zaliczają leczenie apomorfina w powtarzalnych podskórnych iniekcjach do konwencjonalnych metod leczenia zaawansowanej ChP, natomiast poza leczeniem konwencjonalnym sytuują leczenie apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, DBS i ciągle dojelitowe wlewy lewodopy [10].

Według Boczarskiej (2011; publikacja książkowa „Choroba Parkinsona i inne zaburzenie ruchowe”) idealny kandydat do leczenia apomorfina to pacjent z zaawansowaną ChP, zachowaną dobrą odpowiedzią na lewodopę, obecnymi fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami, które nie podlegają właściwej kontroli z użyciem standardowej terapii doustnej [12]. Wskazania do leczenia apomorfina w powtarzalnych iniekcjach lub w ciągłym wlewie podskórnym wg cytowanej publikacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wskazania do stosowania apomorfiny w iniekcjach s.c. vs w ciągłym wlewie s.c. [12]

	Powtarzalne iniekcje s.c.	Ciągły wlew s.c.
Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Powtarzalne epizody <i>on-off</i> mimo optymalnej farmakoterapii doustnej • Dobra odpowiedź na leczenie lewodopą • Brak zaburzeń funkcji poznawczych • Zdolność do wykonywania iniekcji podskórnych i rozpoznania zbliżającego się okresu <i>off</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Znaczne fluktuacje ruchowe, długie i nieprzewidywalne stany <i>off</i> • Dyskinezy szczytu dawki • Dobra odpowiedź na leczenie lewodopą • Brak zaburzeń funkcji poznawczych
Kryteria wykluczające	<ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowany wiek biologiczny • Hipotonia ortostatyczna • Poważne schorzenia ogólne • Zaburzenia funkcji poznawczych • Objawy psychiatryczne (także w wywiadzie) • Brak właściwej motywacji, świadomości efektów terapii, wsparcia opiekuna 	

U pacjentów leczonych apomorfina w ciągłym wlewie (pompa) dopuszcza się stosowanie dodatkowych dawek jednorazowych (bolusów) w stanach nasilenia niesprawności ruchowej [12]. Dodatkowe dawki bolusowe u chorych leczonych apomorfina w ciągłym wlewie mogą być podawane za pomocą pompy⁶ (nie jest konieczny dodatkowy zakup leku w postaci dedykowanej do stosowania doraźnego).

⁶ Na rynku w Polsce funkcjonują dwa rodzaje pomp: infuzyjne pompy strzykawkowe i objętościowe pompy infuzyjne. Oba rodzaje pomp posiadają możliwość zaprogramowania dawki, ciągłości wlewu oraz podania bolusa w razie potrzeby (<http://www.akme.com.pl/Products/129/16/Ambulatorywna-pompa-strzykawkowa-Graseby-MS26.html>, <http://www.akme.com.pl/Products/134/16/Pompa-CADD-Legacy-PCA.html>, dostęp w dniu 16.05.2014)

Z powyższych danych wynika, że apomorfina w powtarzanych wstrzyknięciach jest interwencją adresowaną do innej populacji chorych (lub we wcześniejszej fazie choroby) niż apomorfina we wlewach, w związku z czym technologia ta nie stanowi alternatywy wobec technologii wnioskowanej i nie będzie dalej rozpatrywana jako potencjalny komparator.

Porównanie wskazań: apomorfina w ciągłym wlewie vs DBS i dojelitowe wlewy lewodopy

Szczegółowe rekomendacje dotyczące kryteriów kwalifikacji do zaawansowanych, inwazyjnych terapii stosowanych w leczeniu późnej fazy ChP zostały opublikowane w 2014 roku przez Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych [57]. Zestawienie wskazań wg cytowanych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej. Gwiazdką (*) oznaczono kryteria kwalifikacji wspólne dla apomorfiny i co najmniej jednej z pozostałych metod.

Tabela 14.

Kryteria kwalifikujące do stosowania zaawansowanych terapii ChP wg rekomendacji Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (2014) [57]

Głęboka stymulacja mózgu	Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym	Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą
<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie ChP na podstawie kryteriów <i>United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank</i> Co najmniej 5-letni czas trwania choroby* Wiek chorego <70. rż. (zastosowanie DBS u starszych pacjentów każdorazowo wymaga starannego rozważenia potencjalnych korzyści i objawów ubocznych) Wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej lekami doustnymi (≥4 godz. dziennie łącznego czasu stanów off i/lub ≥4 godziny dziennie łącznego czasu stanów on z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera)* Zachowana odpowiedź na lewodopę (różnica wyniku III cz. UPDRS pomiędzy stanem off i on wynosząca ≥33%) Niewystępowanie objawów otępienia Niewystępowanie depresji i zaburzeń nastroju innych niż związane ze stanem off Niewystępowanie istotnych objawów psychiatrycznych* Niewystępowanie istotnych zmian zanikowych oraz hiperintensywnych w obrazie rezonansu magnetycznego mózgu Niewystępowanie przeciwwskazań do wszczepienia stymulatora wynikających z chorób współistniejących 	<ul style="list-style-type: none"> Prawidłowo rozpoznana ChP o co najmniej 5-letnim czasie trwania* Wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi (≥4 godziny dziennie łącznego czasu stanów off i/lub ≥4 godziny dziennie łącznego czasu stanów on z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera)* Niewystępowanie zaburzeń psychiatrycznych* Niewystępowanie objawów ciężkiego otępienia Niewystępowanie zmian skórnych stanowiących przeciwwskazanie do wlewów podskórnych leku Codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna* 	<ul style="list-style-type: none"> Prawidłowo rozpoznana ChP o co najmniej 5-letnim czasie trwania* Wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi (≥4 godziny dziennie łącznego czasu stanów off i/lub ≥4 godziny dziennie łącznego czasu stanów on z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera)* Niewystępowanie przeciwwskazań do założenia PEG Niewystępowanie objawów nasilonego otępienia Codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna*

* Kryterium kwalifikacji wspólne dla apomorfiny i co najmniej jednej z pozostałych metod

Z porównania wskazań do stosowania wnioskowanej technologii medycznej (APO-CSI) ze wskazaniami do innych zaawansowanych terapii rekomendowanych przez Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych wynika, że w przypadku każdej z rozpatrywanych metod leczenia wymagany jest co najmniej 5-letni czas trwania choroby Parkinsona oraz wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi, udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera, zdefiniowane jako „≥4 godziny

dziennie łącznego czasu stanów *off* i/lub ≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami”; w przypadku APO-CSI i dojelitowych wlewów lewodopy wymagana jest również codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna, a w przypadku APO-CSI i DBS – brak istotnych objawów (DBS) lub zaburzeń (APO-CSI) psychiatrycznych.

Wyłącznie w przypadku kwalifikacji do DBS zalecane jest ponadto stosowanie tej metody u chorych, którzy nie przekroczyli 70 roku życia, wykazują zachowaną odpowiedź na lewodopę, a nie wykazują objawów otępienia (w przypadku APO-CSI – ciężkiego otępienia, w przypadku wlewów lewodopy – nasilonego otępienia), depresji ani innych zaburzeń nastroju niezwiązanych ze stanem *off*, istotnych zmian zanikowych oraz hiperintensywnych w obrazie rezonansu magnetycznego mózgu oraz chorób współistniejących związanych z przeciwwskazaniami do wszczęcia stymulatora.

Z powyższego zestawienia wynika, że kryteria kwalifikacji do APO-CSI są względnie zbliżone do kryteriów kwalifikacji do dojelitowych wlewów lewodopy, natomiast do leczenia metodą DBS powinni być kierowani chorzy spełniający inne, bardziej rygorystyczne kryteria.

Również zestawienie wskazań do stosowania w/w terapii wg wytycznych zagranicznych pokazuje, że szczegółowe wskazania do stosowania apomorfiny i DBS pokrywają się tylko częściowo i wskazują na stosowanie tych terapii w odrębnych populacjach pacjentów (Dodatkowe zestawienie – patrz: Załącznik 12.3).

Ponadto w 2013 roku Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTM zarekomendowali finansowanie apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym u chorych, u których stwierdzono przeciwwskazania do zastosowania DBS [79, 80].

Wobec powyższego metoda DBS nie będzie dalej rozpatrywana jako potencjalny komparator.

6.4. Interwencje lekowe dopuszczone do obrotu w Polsce

W tabeli poniżej przedstawiono leki wymienione w wytycznych postępowania klinicznego jako stosowane u chorych z zaawansowaną ChP, które są obecnie dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [67].

Tabela 15.
Leki zalecane w wytycznych, dopuszczone do obrotu w Polsce

Grupa leków*	Substancja czynna	Postać farmaceutyczna
Leczenie konwencjonalne (doustne lub transdermalne)		
Lewodopa	lewodopa + benserazyd	tabletki, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, kapsułki
	lewodopa + karbidopa	tabletki, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Inhibitory COMT	entakapon	tabletki powlekane
	tolkapon	tabletki powlekane

Grupa leków*	Substancja czynna	Postać farmaceutyczna	
Inhibitory MAO-B	selegilina	tabletki, tabletki powlekane	
	razagilina	tabletki	
Agoniści dopaminy	Nieergolinowi	bromokryptyna	tabletki
		kabergolina	tabletki
		pirybedyl	tabletki powlekane, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu
	rotygotyna	system transdermalny (plaster)	
	Ergolinowi	ropinirol	tabletki powlekane, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
		pramipeksol	tabletki, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Amantadyna	amantadyna**	kapsułki, tabletki powlekane	
Leki cholinolityczne	biperyden***	tabletki, tabletki o przedłużonym uwalnianiu	
Produkty złożone	lewodopa + karbidopa + entakapon	tabletki powlekane	
Leczenie zaawansowane			
Apomorfina	apomorfina	roztwór do wstrzykiwań, roztwór do infuzji, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji	
Lewodopa do podawania dojelitowego	lewodopa + karbidopa	żel dojelitowy	

* - ze względów praktycznych zachowano podział na kategorie leków przyjmowany w wytycznych, nie w pełni odpowiadający grupom ATC; ** - dostępna również w postaci roztworu do infuzji; *** - dostępny również w postaci roztworu do wstrzykiwań

6.5. Interwencje finansowane w Polsce ze środków publicznych

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy załączane do wniosków o refundację leków [3] w analizie przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce.

Informacje dotyczące sposobu i poziomu finansowania technologii lekowych zaczerpnięto z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [68], a procedur chirurgicznych – z rozporządzenia w sprawie wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego [69] i właściwych zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [70,71].

Na podstawie powyższych źródeł ustalono, że obecnie w Polsce refundacją w leczeniu choroby Parkinsona są objęte następujące technologie medyczne:

- produkty lecznicze zawierające lewodopę o standardowym, jak i zmodyfikowanym uwalnianiu, w połączeniu z inhibitorem dekarboksylazy (lewodopa + benserazyd, lewodopa + karbidopa);
- jeden lek z grupy inhibitorów MAO-B (selegilina);
- agoniści dopaminy – nieergolinowi (bromokryptyna, pirybedyl) i ergolinowi (ropinirol);
- amantadyna;
- produkty lecznicze zawierające lek cholinolityczny – biperiden;
- metoda leczenia operacyjnego – głęboka stymulacja mózgu (DBS).

W większości wymienione leki są finansowane we wskazaniu „Choroba i zespół Parkinsona”, poza bromokryptyną, finansowaną „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” (przy czym wskazania zarejestrowane obejmują chorobę Parkinsona).

Nie są aktualnie refundowane leki z grupy inhibitorów COMT (tolkapon, entakapon), leki podawane przezskórnie (rotygotyna - system transdermalny), ani produkty złożone zawierające inhibitor COMT i lewodopę. Refundacją nie są również objęte produkty lecznicze zawierające apomorfinę ani żel dojelitowy lewodopa/karbidopa.

W zestawieniu nie ujęto donepezylu, finansowanego poza wskazaniami rejestracyjnymi we wskazaniu „Ostępnie w przebiegu choroby Parkinsona”, ponieważ rozpatrywany problem decyzyjny nie obejmuje leczenia wyłącznie objawów pozaruchowych choroby Parkinsona (donepezyl nie jest refundowany w leczeniu fluktuacji ruchowych).

Szczegółowy stan finansowania opcjonalnych technologii lekowych, z uwzględnieniem sposobu i poziomu finansowania, przedstawiono tabelarycznie w załączniku (12.5). Informacje o sposobie i poziomie finansowania DBS – rozdz. 6.6 Wybór i charakterystyka komparatorów.

6.6. Wybór i charakterystyka komparatorów

Wybór i uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [2,3].

Na podstawie przedstawionej w poprzednich rozdziałach analizy wytycznych klinicznych, danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej, rejestracji i refundacji oraz opinii ekspertów klinicznych ustalono, że **interwencją w największym stopniu spełniającą kryteria wyboru komparatora do analiz HTA dla apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym (APO-CSI), jako leczenia dodanego do dotychczasowego leczenia standardowego w zmniejszonej dawce, jest kontynuacja leczenia optymalną terapią doustną (pomimo jej nieskuteczności), bez apomorfiny, ponieważ:**

- w opinii ekspertów klinicznych jest to terapia w największym stopniu odpowiadająca obecnej polskiej praktyce klinicznej, która zostanie częściowo zastąpiona przez leczenie z udziałem apomorfiny - w przeprowadzonych ankietach [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] („istniejąca praktyka” – zgodnie z Wytycznymi AOTM);
- jest to terapia prowadzona w przewadze z udziałem leków refundowanych w Polsce („refundowana technologia opcjonalna” – zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań).

Inne interwencje, rozważane jako potencjalne komparatory, zostały ostatecznie odrzucone – tabela poniżej zawiera zestawienie przyczyn odrzucenia innych potencjalnych komparatorów.

Tabela 16.
Inne potencjalne komparatory – przyczyny wykluczenia

Interwencja	Przyczyny wykluczenia jako komparatora
Apomorfina w powtarzanych wstrzyknięciach	<ul style="list-style-type: none"> • Brak refundacji w Polsce • Nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w Polsce [REDAKTOWANE] w opinii ekspertów klinicznych) • Terapia adresowana do innej grupy chorych (z rzadziej występującymi/krócej trwającymi stanami off – na podst. piśmiennictwa, wytycznych klinicznych i ChPL APO-go PFS)
Dojelitowe wlewy lewodopy	<ul style="list-style-type: none"> • Brak refundacji w Polsce • Nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w Polsce - [REDAKTOWANE] w opinii ekspertów klinicznych)
Głęboka stymulacja mózgu	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia adresowana do innej grupy chorych (inne kryteria kwalifikacji, m.in. wg aktualnej rekomendacji Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych; pozytywna rekomendacja AOTM dla finansowania apomorfiny w ciągłym wlewie w grupie chorych z przeciwwskazaniami do DBS) • W opinii polskich ekspertów klinicznych [REDAKTOWANE] (w przeprowadzonych ankietach [REDAKTOWANE])

Dodatkowo, z uwagi na rzadkość docelowego stanu zdrowotnego (potwierdzoną statusem leków sierocych przyznanym preparatom apomorfiny przez EMA i FDA) i wynikające z tego spodziewane ograniczenia w zakresie liczby badań i liczebności prób w badaniach najwyższej jakości, podjęto decyzję o poszerzeniu zakresu dowodów naukowych w analizie klinicznej, między innymi o wyniki odnalezionych badań, porównujących wnioskowaną interwencję z innymi terapiami niż optymalna

terapia doustna, nie stanowiącymi właściwego komparatora, ale finansowanymi w Polsce ze środków publicznych (np. DBS). Kluczowe znaczenie dla wniosków z analizy klinicznej, jak również dla przeprowadzenia analizy ekonomicznej, ma jednak porównanie z aktualną praktyką, czyli optymalną terapią doustną (komparator główny).

Charakterystyka komparatora – optymalna terapia doustna

Charakterystykę leków stosowanych w ramach zoptymalizowanej terapii doustnej, refundowanych w Polsce, przedstawiono w tabeli poniżej. Terapia jest dostosowywana indywidualnie i obejmuje zarówno monoterapię preparatami lewodopy (zmiana częstości podawania i wielkości dawek, postacie o zmodyfikowanym uwalnianiu), jak i politerapię (lewodopa i adjuwant).

Szczegółowe informacje na temat poziomu i sposobu finansowania technologii opcjonalnych stanowiących komparatory zamieszczono w rozdz. 6.5 *Interwencje finansowane w Polsce ze środków publicznych* i w załączniku 12.5.

Tabela 17. Charakterystyka opcjonalnej technologii medycznej

Substancja czynna	ATC	Postacie*	Wskazania	Dawkowanie w leczeniu ChP
Lewodopa + benserazyd	N04BA02 Lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy	<ul style="list-style-type: none"> • Kapsułki • Tabletki • Tabletki do sporządzenia zawiesiny doustnej 	<ul style="list-style-type: none"> • Podstawowy lek z wyboru w terapii idopatycznej ChP, zwłaszcza u chorych z postacią akinetyczną choroby. Stosowany w leczeniu parkinsonizmu, z wyjątkiem polekowego [88]. • Tabletki do sporządzenia zawiesiny doustnej są przeznaczone dla chorych z trudnościami w polykaniu lub w sytuacjach, gdy konieczne jest szybkie działanie leku, u osób z akinezyją wczesnoporanną lub popołudniową oraz u chorych, u których występują objawy opóźnienia działania dawki (<i>delayed-on</i>) lub hipokinezyj końca dawki (<i>wearing off</i>) [88]. • Formy o kontrolowanym uwalnianiu (HBS) są wskazane u pacjentów ze wszystkimi rodzajami fluktuacji zależnymi od stężenia lewodopy (np. dyskinezy szczytu dawki, czy hipokinezyja końca dawki) oraz w celu lepszego opanowania objawów nocnych [88]. • Leczenie zespołu niespokojnych nóg [88]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie powinno być wprowadzane stopniowo, dawkę należy dobrać indywidualnie i tak ustalić, aby osiągnąć optymalny efekt [88]. • Jeżeli w początkowym okresie leczenia występują wyraźne działania niepożądane, należy zmniejszyć dawkę leku. Po ich ustąpieniu można rozpocząć ponowne stopniowe zwiększanie dawki [88]. • We wczesnym stadium choroby Parkinsona leczenie należy rozpocząć od dawki 62,5 mg 3-4 x/d, u osób w podeszłym wieku - 62,5 mg 1-2 x/d. Jeżeli leczenie wstępne jest dobrze tolerowane, można rozpocząć stopniowe zwiększanie dawki. Optymalny efekt leczniczy uzyskuje się zwykle po stosowaniu 500-1000 mg/d lewodopy z benserazydem w 3-6 daw. podz. przez 4-6 tygodni. Jeżeli potrzebne jest dalsze zwiększanie dawki, należy odzekać 1 mies. Dawka podtrzymująca wynosi zwykle 500-750 mg/d w 3-6 daw. podz. Liczbę dawek podzielonych (nie mniej niż 3) i ich rozkład w ciągu doby należy ustalać do momentu osiągnięcia optymalnego efektu [88]. • Pacjenci, którzy odczuwają duże różnice w działaniu leku w ciągu dnia (zjawisko <i>on-off</i>), powinni otrzymywać odpowiednio mniejsze dawki części w ciągu dnia albo też zleca się stosowanie preparatów HBS. Przejście z postaci standardowej na postać o przedłużonym uwalnianiu powinno się odbywać z dnia na dzień, począwszy od pierwszej dawki porannej. Należy utrzymywać tę samą dawkę dobową i ten sam rozkład porcji leku jak w przypadku postaci standardowej, a po 2-3 dniach dawkę dobową należy stopniowo zwiększyć (o ok. 50%). W razie nadmiernej reakcji chorego należy wydłużyć odstęp pomiędzy dawkami [88]. • U chorych ze zmniejszoną sprawnością motoryczną w nocy należy stopniowo zwiększyć ostatnią dawkę wieczorną, przyjmowaną bezpośrednio przed snem do 250 mg [88]. • Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem zaburzeń psychicznych. • Jeżeli reakcja na postać o przedłużonym uwalnianiu w dawkach odpowiadających 1500 mg lewodopy jest niewystarczająca, wskazane jest wznowienie leczenia postaciami konwencjonalnymi leku [88].
Lewodopa + karbidopa		<ul style="list-style-type: none"> • Tabletki • Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu 	<ul style="list-style-type: none"> • Podstawowy lek z wyboru w leczeniu idopatycznej choroby Parkinsona [89]. • Najkorzystniejszy wpływ obserwuje się u chorych z postacią akinetyczną choroby [89]. • Parkinsonizm na tle miazdźcy, po zapaleniu mózgu, toksyczny z wyjątkiem polekowego [89]. 	<p>Preparaty o standardowym uwalnianiu [89]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy nieleczeni dotychczas lewodopą: najczęściej początkowa dawka wynosi 1/2 tabl. 250/25 1-2 x/d lub 1 tabl. 100/25 3 x/d. Następnie dawkę zwiększa się o 1/2 tabl. 250/25 lub o 1 tabl. 100/25 codziennie lub co 2. dzień do osiągnięcia pożądanego efektu terapeutycznego. Zwykle w ciągu 7 dni ustala się dawkę optymalną. Dawka optymalna zwykle wynosi 3-6 tabl. 250/25 lub 100/25. Maks. dawka dobową wynosi 8 tabl. 250/25 lub 100/25.

Substancja czynna	ATC	Postać*	Wskazania	Dawkowanie w leczeniu CHP
				<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy leczeni lewodopą w monoterapii: dawka powinna być tak dobrana, aby stanowiła 20% lub mniej dawki lewodopy stosowanej w monoterapii. • Chorzy leczeni lewodopą w skojarzeniu z innym inhibitorem dekarboksylazy: dawka lewodopy powinna wynosić tyle samo, co w preparatach złożonych stosowanych wcześniej. • Następnie dawkę dobową dostosowuje się indywidualnie do 3-6 tabl. 250/25 lub 100/25, maks. dawka dobową 8 tabl. 250/25 lub 100/25. <p>Preparaty o przedłużonym uwalnianiu [89]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparaty o przedłużonym uwalnianiu stosuje się w przypadku występowania działań niepożądanych, jak fluktuacje, zespół <i>on-off</i>, zespół <i>off</i>, hipokinezyje, objawy wyczerpania w trakcie leczenia preparatami krótko działającymi. • Chorzy nieleczeni dotychczas lewodopą początkowo 100/25 (pół tabletki o przedłużonym uwalnianiu) 2 x/d. Dawkę można zwiększyć do 2 tabletek 200/50 2 x/d. • Chorzy leczeni lewodopą w monoterapii. Zaleca się 1 tabl. (200/50, preparat o przedłużonym działaniu) 2-3 x/d, następnie dawki i odstępy między nimi należy zwiększać lub zmniejszać indywidualnie u każdego chorego w zależności od efektu leczniczego nie częściej niż co 3 dni (zwykle dawka waha się w granicach 2-8 tabl. o przedłużonym działaniu, podawanych co 4-12 h w ciągu dnia). • Chorzy leczeni lewodopą z inhibitorem dekarboksylazy lewodopy: zaleca się podawać preparat o kontrolowanym uwalnianiu dostarczający choremu maks. o 10% więcej lewodopy w ciągu dnia niż w przypadku dotychczas podawanego preparatu klasycznego (podaje się co 4-8 h w ciągu czuwania). Jeżeli poszczególne dawki nie są równe, to wieczorem należy podawać mniejsze dawki. • Następnie należy indywidualnie dostosowywać dawki, u niektórych chorych może być konieczne zwiększenie uprzednio stosowanej dawki lewodopy o 30%. • Nie należy nagle zaprzestawać podawania preparatów lewodopy ze względu na możliwość wystąpienia groźnego dla życia zespołu podobnego do złośliwego zespołu poneuroleptycznego.

Substancja czynna	ATC	Postacie*	Wskazania	Dawkowanie w leczeniu CHP
Selegilina	N04BD Inhibitory monoaminooksydazy B	<ul style="list-style-type: none"> Tabletki Tabletki powlekanie 	<ul style="list-style-type: none"> Wczesne stadia choroby Parkinsona - w monoterapii znacząco opóźnia czas włączenia lewodopy, może zapobiegać występowaniu dobowych fluktuacji ruchowych i pozwala na utrzymanie całkowitej lub częściowej zdolności pacjenta do pracy [90]. Podawana łącznie z lewodopą wykazuje dodatkową skuteczność polegającą na wzmożeniu i wydłużeniu działania lewodopy, co pozwala na redukcję dawki o ok. 30% [90]. Objawowy parkinsonizm [90]. 	<ul style="list-style-type: none"> 5-10 mg/d podawane rano lub w daw. podz. rano i wczesnym popołudniem; dawka maks. 10 mg/d [90]. W przypadku łącznego podawania z lewodopą (z inhibitorem dekarboksylazy) zalecane jest zmniejszenie wczesniej stosowanej dawki lewodopy o ok. 30% [90]. U osób z upośledzoną czynnością nerek lub wątroby zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawkowania [90].
Bromo-kryptyna	N04BC Agoniści dopaminy	Tabletki	<ul style="list-style-type: none"> Wszystkie okresy choroby Parkinsona samolistnej lub po zapaleniu mózgu; lek można stosować w monoterapii lub leczeniu skojarzonym [91]. Leczenie zachowawcze mikro- i makrogruczołków przysadki wydzielających prolaktynę, przed operacją w celu zmniejszenia ich wielkości oraz po operacji, jeżeli utrzymuje się zwiększone stężenie prolaktyny [91]. Akromegalia - leczenie wspomagające oraz w wybranych przypadkach, jako alternatywa dla zabiegu chirurgicznego lub radioterapii [91]. Hipogonadyzm u mężczyzn zależny od prolaktyny [91]. Zaburzenia cyklu miesiączkowego i bezpłodność kobiet: zależne od prolaktyny stany hipoprolaktynemii i pozomej normolaktynemii (brak miesiączkowania, skąpe miesiączkowanie, brak fazy lutealnej, hiperprolaktynemia polekowa); bezpłodność kobiet niezależna od prolaktyny (zespół wielotorbielawatych jajników, bezowulacyjne cykle miesiączkowe) [91]. Hamowanie laktacji z przyczyn medycznych [91]. 	<ul style="list-style-type: none"> W 1. tyg. zwykle 1,25 mg/d przed snem, następnie dawkę zwiększać co 1 tydz. o 1,25 mg/d (stosując w 2-3 dawkach podzielonych) [91]. Efekt kliniczny można osiągnąć po 6-8 tyg. leczenia, w razie potrzeby po tym czasie należy zwiększać dawkę co 1 tydz. o 2,5 mg/d [91]. Dawka zwykle stosowana wynosi 10-30 mg/d [91]. U osób przyjmujących lewodopę przed rozpoczęciem podawania bromokryptyny wskazane może być zmniejszenie dawki lewodopy, po ustaleniu właściwej dawki bromokryptyny wskazane może być jej dalsze zmniejszenie lub całkowite odstawienie lewodopy [91].

Substancja czynna	ATC	Postać*	Wskazania	Dawkowanie w leczeniu ChP
Piribedyl		<ul style="list-style-type: none"> Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu 	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie choroby Parkinsona w monoterapii (szczególnie postaci przebiegających z drżeniem) lub w skojarzeniu z preparatami lewodopy [92]. Leczenie wspomagające przewlekłych zaburzeń czynności poznawczych i neurosensorycznych u osób w podeszłym wieku (z wyjątkiem choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia) [92]. Leczenie wspomagające chromania przestankowego w przebiegu miażdżycy z artostowej tętnic kończyn dolnych (faza 2) [92]. Leczenie objawów wynikających z niedokrwienia w okulistyce [92]. 	<ul style="list-style-type: none"> Monoterapia: 150-250 mg/d w 3-5 dawek podzielonych [92]. W skojarzeniu z preparatami lewodopy: 100-150 mg/d w 2-3 dawkach podzielonych [92].
Ropinirol		<ul style="list-style-type: none"> Tabletki powlekane Tabletki o przedłużonym uwalnianiu 	<ul style="list-style-type: none"> Choroba Parkinsona: w leczeniu początkowym w monoterapii, następnie w leczeniu skojarzonym z lewodopą, kiedy działanie lewodopy staje się niewystarczające lub pojawia się fluktuacja efektu terapeutycznego (efekt „końca dawki” i efekt „przełączenia”). Leczenie skojarzone umożliwia także zmniejszenie dobowej dawki lewodopy [93]. Objawowe leczenie zespołu niespokojnych nóg o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [93]. 	<ul style="list-style-type: none"> Dawkowanie indywidualne w zależności od reakcji chorego. Lek należy przyjmować podczas posiłku [93]. W przypadku stosowania postaci o standardowym uwalnianiu dawka początkowa w 1. tyg. wynosi 0,75 mg/d w 3 daw. podz., w 2. tyg. - 1,5 mg/d, w 3. tyg. - 2,25 mg/d, a w 4. tyg. - 3 mg/d. Po 4 tyg. dobowe dawki leku można zwiększać co tydzień o 3 mg. Przedetna dawka wynosi 3-9 mg/d w 3 daw. podz. Jeśli objawy nie ustępują, można zwiększać dawkę leku do czasu uzyskania poprawy klinicznej. Nie przekraczać dawki 24 mg/d [93]. W przypadku leczenia skojarzonego z lewodopą dawkę dobową lewodopy można stopniowo zmniejszyć o ok. 20% [93]. W przypadku stosowania postaci o przedłużonym uwalnianiu początkowo 2 mg 1 x/d, od 2. tyg. leczenia 4 mg 1 x/d; w razie potrzeby dawkę można zwiększać w odstępach tygodniowych lub dłuższych o 2 mg/d, do uzyskania dawki 8 mg/d, a w razie potrzeby dawkę tę można zwiększać o 2-4 mg/d w odstępach 2 tyg. lub dłuższych; dawka maks. 24 mg/d. W trakcie leczenia skojarzonego dawkę lewodopy można zmniejszyć o ok. 30% [93]. Zakończenie podawania leku powinno nastąpić przez tydzień poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. U chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek nie ma konieczności dostosowywania dawek leku [93].

Substancja czynna	ATC	Postacie*	Wskazania	Dawkowanie w leczeniu ChP
Amantadyna	N04BB Po pochodne adantantanu	Kapsułki	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie objawów występujących w chorobie Parkinsona oraz zespołach parkinsonowskich (sztywność, drżenie, hipokinezyja, akinezyja) [94]. Pozapiramidowe działania niepożądane neuroleptyków i innych leków o podobnym mechanizmie działania (wczesne dyskinezy, akatyzyja, parkinsonizm) [94]. Zakażenia wirusem grypy typu A [94]. 	<ul style="list-style-type: none"> Tabletki przyjmować rano i po południu do godz. 16.00 [94]. Początkowo 100 mg 1 x/d przez 4-7 dni, następnie w razie konieczności dawkę zwiększać o 100 mg w odstępach tygodniowych; zwykle stosuje się 100-300 mg 2 x/d [94]. U osób z niewydolnością nerek dawki ustala się indywidualnie w zależności od klirensu kreatyniny, zgodnie z zarejestrowanymi materiałami producenta [94].
Biperiden	N04A Leki cholinolityczne	Tabletki	<ul style="list-style-type: none"> Choroba Parkinsona, zespoły parkinsonowskie (skuteczny zwłaszcza u chorych, u których przede wszystkim występuje drżenie i sztywność pozapiramidowa) [95]. Zespoły pozapiramidowe polekowe (po zastosowaniu neuroleptyków i innych podobnie działających leków) [95]. Inne zaburzenia ruchowe pozapiramidowe uogólnione i odcinkowe (zwłaszcza zespół Meige'a, spastyczny kręćz karku, kurcz powiek) [95]. 	<ul style="list-style-type: none"> Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Kończąc leczenie, należy stopniowo zmniejszać dawki [95]. Początkowo 1 mg 2 x/d, dawkę należy stopniowo zwiększać do 2 mg 3 x/d. Po kilku dniach ponownie rozpoczyna się zwiększanie dawki, aż do dalszej poprawy stanu zdrowia chorego. Zwykle najmniejsza skuteczna dawka biperidenu wynosi od 1 mg 3 x/d do 4 mg 4 x/d (należy równomiernie rozłożyć dawki w ciągu doby) [95].

* - wyłącznie postacie refundowane wg [68]; wszystkie leki scharakteryzowane w tabeli podawane są doustnie

Charakterystyka komparatora dodatkowego – głęboka stymulacja mózgu

Głęboka stymulacja mózgu (DBS – *Deep brain stimulation*) jest metodą operacyjną leczenia ChP (a także innych chorób pozapiramidowych), stosowaną na świecie od ponad 20 lat. Operacja polega na umieszczeniu w odpowiedniej strukturze mózgu elektrod, które połączone są przewodem z umieszczonym pod skórą na klatce piersiowej stymulatorem. Mechanizm leczniczego działania DBS polega na hamowaniu aktywności neuronalnej w wyniku przewlekłej depolaryzacji błony komórkowej neuronów [51, 57, 96, 97].

Celem stymulacji może być jedna z trzech struktur podkorowych: jądro niskowzgórzowe (STN DBS), część wewnętrzna gałki bladej (GPi DBS) lub jądro pośrednie wzgórza (Vim DBS). Za najskuteczniejszą metodę spośród wymienionych uważania jest STN DBS [96]. Zestawienie wpływu głębokiej stymulacji poszczególnych struktur mózgu na objawy ChP przedstawiono w tabeli poniżej, wg pracy poglądowej Ząbek 2006 [96].

Tabela 18.
Wpływ stymulacji STN, GPi i Vim na objawy ChP, zużycie leków i prądu stymulującego [96]

Parametr	STN DBS	GPi DBS	Vim DBS
Drżenie	+++	++	+++
Bradykinezja	+++	++	-
Sztywność	+++	++	+
Dyskinezy	+++	+++	+
Dystonia	+++	++	+/-
Zmniejszenie dawki lewodopy	+++	+/-	+/-
Zużycie prądu stymulującego	niewielkie	znaczne	niewielkie

„+++” - stymulacja bardzo skuteczna; „++” - stymulacja skuteczna; „+” - stymulacja nieznacznie skuteczna; „+/-” - niewielka skuteczność stymulacji; „-” - brak skuteczności stymulacji

Parametry stymulacji są dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta. Istnieje możliwość wielokrotnego, nieinwazyjnego dostosowywania parametrów stymulacji do aktualnego stanu neurologicznego pacjenta. Baterie w stosowanych obecnie stymulatorach wystarczają na kilka lat ich pracy. Zazwyczaj po wszczępieniu stymulatora zmniejszana jest dawka leków doustnych. Do zalet DBS należy również pełna odwracalność operacji (w przeciwieństwie do chirurgii ablacyjnej) [51, 97].

Kwalifikacja do zabiegu wszczępienia stymulatora powinna się odbywać w warunkach szpitalnych i obejmować wiele procedur oraz spełniać odpowiednie kryteria. Głęboka stymulacja mózgu nie może być zastosowana u wszystkich pacjentów ze względu na występowanie przeciwwskazań do tej metody leczenia, do których należą m.in: depresja, łagodne otępienie i przebyty udar mózgu [57, 97]. Wg szacunków zawartych w aktualnych (2014 r.) rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych, w Polsce ok. 30-40% chorych

wstępnie kierowanych do zabiegu DBS nie przechodzi kwalifikacji, a w jednym z ośrodków amerykańskich – 50% chorych [57].

Leczenie metodą DBS obciążone jest z ryzykiem związanym z zabiegiem operacyjnym wszczęcia stymulatora – w tym z ryzykiem zgonu, jak również z ryzykiem wystąpienia niepożądanych działań stymulacji mózgu oraz powikłań związanych z samym urządzeniem. Szczegółowo możliwe powikłania opisywanej metody leczenia zestawiono w poniższej tabeli, na podstawie informacji udostępnianych przez producenta stymulatorów.⁷

Tabela 19.
Ryzyko związane z leczeniem metodą głębokiej stymulacji mózgu

Ryzyko zabiegu operacyjnego	Możliwe objawy uboczne	Powikłania związane z urządzeniem
<ul style="list-style-type: none"> • paraliż, śpiączka i/lub zgon • krwotok wewnątrzczaszkowy • wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego • udar mózgu • infekcja • reakcja alergiczna na wszczone materiały • przejściowe lub trwałe powikłania neurologiczne • dezorientacja lub problemy z uwagą • ból w miejscu zabiegu • ból głowy 	<ul style="list-style-type: none"> • parestezje • przejściowe nasilenie objawów • problemy związane z mową: dyszartria i dysfajza • problemy z widzeniem (podwójne widzenie) • zawroty głowy lub zaburzenia równowagi (utrata równowagi) • osłabienie lub częściowy paraliż (niedowład) mięśni twarzy i kończyn • nieprawidłowe ruchy mimowolne (plaszawica, dystonia, dyskineza) • problemy z poruszaniem lub zredukowana koordynacja • uczucie chwiania lub wstrząsania • odrętwienie (niedoczulica) • <i>deja vu</i> (korygowane przez wszczęcie chirurgicznie kontrolowanego doprowadzenia) • drażniący kaszel podczas włączania stymulacji 	<ul style="list-style-type: none"> • ból, brak gojenia lub infekcja w miejscu wszczęcia części systemu DBS • infekcję lub blizny spowodowane wydostawaniem się części systemu przez skórę • korygujący zabieg operacyjny, jeżeli doprowadzenie lub łącznik odprowadzenia / przedłużacza się przemieści lub jeśli pojawi się problem mechaniczny lub elektryczny • reakcję alergiczną na urządzenie lub odrzucenie systemu przez organizm • uszkodzenie tkanek spowodowane wprowadzeniem nieodpowiednich parametrów programowania lub nieprawidłową czynnością jednej z części systemu

Głęboka stymulacja mózgu jest procedurą finansowaną ze środków publicznych, w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu świadczeń szpitalnych „02.931 Implantacja, założenie, umiejscowienie lub przemieszczenie wewnątrzczaszkowego neurostymulatora mózgu”, wyodrębniono również świadczenie „01.22 Usunięcie wewnątrzczaszkowego neurostymulatora” [69].

Szczegółowe warunki finansowania świadczenia implantacji stymulatora lub wymiany generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu, określone przez NFZ, przedstawiono w tabeli poniżej [70,71].

⁷ <http://www.medtronic.pl/twoje-zdrowie/drzeniu-samoistnym/o-urzadzeniu/korzysci-ryzyko/index.htm>
[Dostęp w dniu 12.06.2014]

Tabela 20.
Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych: DBS [70,71]

Kod grupy	Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja planowa	Wartość monetarna [zł]*
A03	5.51.01.0001003	Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu	940	48 880
A04	5.51.01.0001004	Wszczepienie/ wymiana stymulatora rdzenia kręgowego lub wymiana generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu	625	32 500

* - obliczenia własne, przy założeniu ceny punktu rozliczeniowego na poziomie 52 zł [74]

Cytowane wyżej rozporządzenie Ministra Zdrowia nie określa wskazań, w których opisywane świadczenie gwarantowane podlega finansowaniu. Lista rozpoznań, charakteryzująca opisywane grupy zabiegowe w załącznikach do cytowanego zarządzenia NFZ, obejmuje rozpoznanie „G20 Choroba Parkinsona”. Ze statystyk udostępnianych przez NFZ wynika, że chorzy z rozpoznaniem choroby Parkinsona stanowią większość pacjentów poddawanych tej procedurze (78% rozpoznań w 2013 roku) [75].

Żaden z cytowanych wyżej dokumentów nie określa, który obszar mózgu ma podlegać stymulacji.

7. WYNIKI ZDROWOTNE

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego) [1].

W celu identyfikacji punktów końcowych spełniających powyższe wymogi w odniesieniu do oceny efektywności klinicznej apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym, w analizowanej populacji pacjentów, przeanalizowano cele leczenia oraz narzędzia oceny wyników zalecane do stosowania w populacji pacjentów z ChP i fluktuacjami ruchowymi według wytycznych klinicznych i metodologicznych (EMA).

7.1. Cele leczenia

Ogółem wśród celów postępowania w ChP wymienia się zwolnienie postępu choroby (neuroprotekcja, neuromodulacja), zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych (leczenie objawowe: farmakoterapia, leczenie operacyjne), zapobieganie lub opóźnienie pojawienia się powikłań (np. dyskinez i fluktuacji) oraz ich leczenie: farmakologiczne i operacyjne, leczenie objawów pozaruchowych (depresji, otępienia, zaburzeń snu, zaburzeń wegetatywnych) oraz odtworzenie uszkodzonych struktur nerwowych i przywrócenie zaburzonych funkcji neuronalnych (terapia genowa, czynniki troficzne, przeszczepy komórkowe) [8].

W analizie klinicznej dla wnioskowanego produktu leczniczego istotne są cele leczenia powikłań ruchowych u pacjentów z zaawansowaną ChP.

Przegląd celów terapii w późnym okresie ChP, w zakresie leczenia powikłań ruchowych, według poszczególnych wytycznych klinicznych (o ile określono), zestawiono w tabeli poniżej. W poniższym zestawieniu uwzględniono również opublikowaną opinię polskiego eksperta klinicznego (prof. Boguckiego).

Tabela 21.
Cele postępowania w późnej ChP (powikłania ruchowe) – wytyczne postępowania klinicznego

Źródło	Cele terapii w zakresie leczenia powikłań ruchowych
Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych [57]	Główne cele terapeutyczne w zaawansowanej ChP to poprawa sprawności ruchowej poprzez optymalne wydłużenie okresu <i>on</i> bez nasilenia dyskinez płasawicznych oraz objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychotycznych).
EFNS/MDS-ES 2011 [58,59]	Nie określono jednoznacznie celów leczenia. W rekomendacjach wyodrębniono leczenie: <ul style="list-style-type: none"> • fluktuacji ruchowych: <i>wearing off</i> (dyskineza końca dawki, przewidywalne <i>on-off</i>) • ciężkich fluktuacji ruchowych • nieprzewidywalnych zjawisk <i>on-off</i> • dyskinez szczytu dawki • dyskinez dwufazowych • stanów <i>off</i> i dystonii wczesnoporannych • stanu <i>freezing</i> (zastygnięcia) <p>Podkreślono ponadto, że wielu pacjentów woli pozostawać w stanie <i>on</i> z dyskinezami niż w fazie <i>off</i> bez dyskinez.</p>
SIGN 2010 [60]	Zasadniczym celem postępowania farmakologicznego w ChP jest kontrola objawów choroby – ruchowych i pozaruchowych – oraz poprawa jakości życia. Nie zdefiniowano szczegółowych celów terapii w późnej ChP.
NCCC 2006 [61]	Cel leczenia (farmakoterapii adjuwantowej do lewodopy) pacjentów z późną ChP, u których pojawiły się powikłania ruchowe określono jako: <ul style="list-style-type: none"> • ograniczanie czasu trwania stanów <i>off</i> • zmniejszenie dawek lewodopy (ze względu na rolę lewodopy w generowaniu powikłań) • poprawa jakości życia
NICE 2006 [62]	Cel leczenia (farmakoterapii adjuwantowej do lewodopy) pacjentów z późną ChP, u których pojawiły się powikłania ruchowe określono jako: <ul style="list-style-type: none"> • ograniczenie powikłań ruchowych • poprawa jakości życia
PSC 2012 [63]	Nie zdefiniowano szczegółowych celów terapii w późnej ChP. Ogółem leczenie ma na celu kontrolę objawów i poprawę jakości życia.
AAN 2006 [64]	Rekomendacje dotyczyły następujących celów leczenia w późnym okresie ChP (u pacjentów z fluktuacjami i dyskinezami związanymi z leczeniem lewodopą): <ul style="list-style-type: none"> • ograniczenia czasu w stanach <i>off</i> • ograniczenia dyskinez • poprawa sprawności ruchowej
Opinia polskiego eksperta (Bogucki 2012) [51]	W odniesieniu do leczenia powikłań ruchowych w późnym okresie ChP, celem interwencji terapeutycznych jest w szczególności: <ul style="list-style-type: none"> • skrócenie stanów <i>off</i> • zmniejszenie nasilenia objawów stanów <i>off</i> • skrócenie czasu trwania stanów <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami • zmniejszenie nasilenia dyskinez

Z powyższego zestawienia wynika, że w odniesieniu do analizowanej populacji docelowej, tj. pacjentów wymagających leczenia fluktuacji ruchowych, autorzy wytycznych oraz polski ekspert kliniczny wskazują na następujące, szczegółowe cele leczenia:

- leczenie stanów *off*:
 - ograniczenie czasu w stanach *off* (skrócenie stanów *off*) [61, 64, 51],

- zmniejszenie nasilenia objawów w stanach *off* [51],
- wydłużenie okresu *on* bez nasilenia dyskinez pląsawicznych oraz objawów pozaruchowych [57];
- leczenie dyskinez [64]:
 - skrócenie czasu w stanach *on* z uciążliwymi dyskinezami [51],
 - zmniejszenie nasilenia dyskinez [51];
- poprawa sprawności ruchowej [57, 64];
- poprawa jakości życia [60-63];
- zmniejszenie dawek lewodopy [43].

W wytycznych Europejskiej Agencji Leków (2008) cele badań powiązano bezpośrednio ze stopniem zaawansowania choroby (subpopulacje), wyodrębniając następujące kategorie [30]:

- Poprawa objawowa we wczesnej ChP, przed rozpoczęciem leczenia późnych powikłań leczenia lewodopą;
- Poprawa objawowa w ChP u pacjentów z powikłaniami leczenia lewodopą:
 - u pacjentów z powikłaniami leczenia lewodopą, przy niewłaściwej kontroli objawów ruchowych,
 - u pacjentów z powikłaniami leczenia lewodopą i fluktuacjami ruchowymi,
 - u pacjentów z ciężkimi, nieprzewidywalnymi i nagłymi fluktuacjami ruchowymi (nagłe przełączenia);
- Modyfikacja progresji choroby, późnych powikłań ruchowych;
- Opóźnianie wystąpienia powikłań ruchowych;
- Opóźnianie progresji choroby;
- Substytucja ubytku neuronów.

Zauważono jednocześnie, że poszczególne cele mogą współwystępować w poszczególnych populacjach z ChP [30].

Pierwszorzędowe punkty końcowe powinny w jak największym stopniu odpowiadać celowi badania (odpowiednio do wyżej wyróżnionych kategorii). Jako drugorzędowe punkty końcowe mogą posłużyć np. testy wykonaniowe [30].

W odniesieniu do uzyskania objawowej poprawy u pacjentów z późną ChP i fluktuacjami ruchowymi, zalecenia EMA względem wyboru punktów końcowych są następujące [30]:

1. Pacjenci z późną ChP i fluktuacjami motorycznymi:
 - W praktyce dogodnie jest stosowanie podziału fluktuacji motorycznych na zależne od dawki (*dose-dependent*) i niezależne od dawki (*non-dose dependent*), przy czym fluktuacje niezależne od dawki są mniej przewidywalne; wymienione kategorie są obciążone arbitralnością i nie są całkowicie rozłączne (te same zjawiska mogą występować w obu kategoriach), ich stosowanie ma jednak praktyczną zaletę, wskazując możliwe opcje terapeutyczne.

- Do przewidywalnych fluktuacji ruchowych zalicza się m.in. dyskinezy szczytu dawki, objawy końca dawki, skrócenie działania leku – *wearing off* i dyskinezy dwufazowe.
- W ocenie wpływu leczenia na nieprzewidywalne (mniej przewidywalne) fluktuacje ruchowe (w tym napadowe/nagłe zjawiska *on-off*, zastygnięcie) zaleca się:
 - przyjęcie jako głównego punktu końcowego skuteczności ograniczenia liczby, czasu trwania i/lub intensywności stanów *off*,
 - jednoznaczne rozróżnianie stanów *on* z dyskinezami od stanów *on* bez dyskinez (przy określaniu wydłużenia czasu trwania stanów *on*).
- 2. Pacjenci z ciężkimi i nieprzewidywalnymi fluktuacjami motorycznymi z nagłymi przełęczeniami: zaleca się wykazanie wpływu na ograniczenie fluktuacji ruchowych.

W wytycznych EMA (2008) zalecono zwrócenie szczególnej uwagi na następujące punkty końcowe bezpieczeństwa, w przypadku leków stosowanych w leczeniu pacjentów z ChP [30]:

- zaostrenie neurologicznych zdarzeń niepożądanych,
- efekty wycofania leku,
- psychiatryczne zdarzenia niepożądane: omamy, depresja, psychoza, pogorszenie funkcji poznawczych,
- zmiany w zakresie parametrów neuroendokrynologicznych (np. poziomu prolaktyny),
- wpływ na układ krążenia, w tym występowanie hipotonii ortostatycznej,
- długoterminowa chorobowość i śmiertelność (nie wymagane przed rejestracją, zalecane po wprowadzeniu leku do obrotu),
- działania niepożądane charakterystyczne dla klasy, do której należy testowany lek (w przypadku agonistów dopaminy – działania niepożądane o charakterze włóknienia).

Ponadto podkreślono wagę określenia czasu trwania leczenia, dawek, wieku pacjentów i pozostałych istotnych zmiennych. Zalecono przeprowadzenie odrębnych analiz dla kategorii „ciężkich zdarzeń niepożądanych”, „zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu” i zgonów w trakcie trwania leczenia. W procesie rejestracji leków wymagane jest również dostarczanie wszelkich danych dotyczących przypadkowego lub celowego przedawkowania leku [30].

Kierując się powyższymi zaleceniami, zawartymi w wytycznych klinicznych i EMA, na liście wyników zdrowotnych, które powinny zostać ocenione w analizie klinicznej uwzględniono ocenę stanów *off* i *on*, sprawności ruchowej i powikłań ruchowych, dyskinez i objawów pozaruchowych, ocenę jakości życia jak również ocenę dokonywaną przy użyciu testów neuropsychologicznych (ocena funkcji poznawczych, płata czołowego, pamięci, sprawności wzrokowo-przestrzennej i wzrokowo-ruchowej), ocenę objawów neuropsychiatrycznych (w tym ocenę nastroju/depresji) oraz zmiany dawkowania innych leków przeciwparkinsonowych (w tym lewodopy). Do analizy powinny zostać włączone również dane o wszystkich zdarzeniach niepożądanych raportowanych w badaniach.

7.2. Metody oceny wyników leczenia

Metody oceny wpływu leczenia na fluktuacje i dyskinezy

Pierwszorzędowym celem leczenia wnioskowanym produktem leczniczym jest leczenie fluktuacji ruchowych, natomiast dyskinezy mogą ulec nasileniu jako działanie niepożądane – w związku z czym poniżej zaprezentowano metody oceny obu wspomnianych typów powikłań.

Grupy robocze towarzystwa naukowego *Movement Disorders Society* dokonały weryfikacji szeregu skal stosowanych w ocenie objawów ruchowych charakterystycznych dla późnego okresu ChP – fluktuacji ruchowych (*wearing off* lub *stan off*) i dyskinez – pod kątem doświadczenia w stosowaniu danej skali/kwestionariusza w populacji osób z ChP i właściwości klinimetrycznych. Skale spełniające najwyższe kryteria jakościowe zyskały status skal „rekomendowanych przez MDS” a skale spełniające mniej kryteriów – status „sugerowanych” lub „stosowanych”. Narzędzia ocenione przez MDS zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Klasyfikacja skal/kwestionariuszy stosowanych w ocenie fluktuacji i dyskinez – wg MDS

	Nazwa skali	Akronim	Status metody
Fluktuacje: <i>wearing off</i> lub <i>stan off</i> [14]			
Diagnostyka	<i>Wearing-Off Quest – 32 items</i>	WOQ-32	sugerowana
	<i>Wearing-Off Quest – 19 items/Quick</i>	WOQ-19	rekomendowana
	<i>Wearing-Off Quest – 9 items</i>	WOQ-9	rekomendowana
Ocena stopnia ciężkości	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale III</i>	UPDRS-III	sugerowana
	<i>Movement Disorders Society -Unified Parkinson's Disease Rating Scale IV</i>	MDS-UPDRS-IV	sugerowana
	<i>Treatment Response Scale</i>	TRS	stosowana
	<i>Motor Fluctuation Diaries (dzienniczki pacjenta)†</i>	MFD	rekomendowana*
	<i>Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease Diaries (dzienniczki pacjenta)†</i>	Dzienniczki CAPSIT-PD	rekomendowana*
Dyskinezy [98]			
	<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>	AIMS	rekomendowana
	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale IV**</i>	UPDRS IV**	sugerowana
	<i>Obeso Dyskinesia Rating Scale (Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations)</i>	Obeso (CAPIT)	sugerowana
	<i>Rush Dyskinesia Rating Scale</i>	RDRS	rekomendowana
	<i>Clinical Dyskinesia Rating Scale</i>	CDRS	sugerowana
	<i>Lang-Fahn Activities of Daily Living Dyskinesia Scale</i>	Lang-Fahn	sugerowana

Nazwa skali	Akronim	Status metody
Parkinson Disease Dyskinesia Scale	PDYS-26	sugerowana
Unified Dyskinesia Rating Scale	UDysRS	sugerowana

† - dzienniczki umożliwiają również ocenę dyskinez (z tego względu nie uwzględniano ich ponownie w publikacji dotyczącej narzędzi oceny dyskinez); * - rekomendowane z ograniczeniami (dane dotyczące trafności dzienniczków są ograniczone); ** - w tym ostatnia rewizja MDS, tj. MDS-UPDRS IV

Grupa robocza MDS nie przeprowadziła odrębnej weryfikacji skal stosowanych w ocenie „zjawisk on-off”, niemniej w publikacji dotyczącej narzędzi stosowanych w ocenie objawu *wearing off* i stanów *off* zaznaczono, że brak jest ogólnie przyjętej, jednoznacznej definicji tego objawu, a zidentyfikowane skale i kwestionariusze nie różnicują rodzaju fluktuacji (np. pomiędzy *wearing off*, nagłymi fluktuacjami *on-off* i *delayed on*) [14]. Jednocześnie zauważono, że istniejące skale koncentrują się na czasie trwania stanu *off* [14] – wydaje się zatem, że skale te można uznać za właściwe do oceny skuteczności apomorfiny we wstrzyknięciach w leczeniu fluktuacji ruchowych.

Wg wytycznych EMA w ocenie stanów *off* i *on* istotne jest podawanie dokładnych definicji wspomnianych stanów w badaniu, rozdzielenie stanów *on* z i bez dyskinez oraz poddanie subiektywnej ocenie pacjenta, czy wystąpienie stanu *on* z dyskinezami odczuwa on/ona jako poprawę, czy też nie. Ponadto w ocenie sprawności motorycznej oraz czasu trwania stanów *on* i *off* z/bez dyskinez istotne jest uwzględnienie wpływu pory dnia na zmienność objawów. Zalecaną metodą oceny jest prowadzenie dzienniczków przez pacjentów, uwzględniających ocenę dyskinez (jako powodujących/niepowodujących niesprawność) w określonych porach, wyszczególnionych dni badania [30].

Skala UPDRS (w tym ostatnia rewizja - MDS-UPDRS) umożliwia szerszą ocenę profilu objawów (oprócz fluktuacji i dyskinez) – została szczegółowo opisana poniżej.

Metody oceny poprawy sprawności ruchowej

Podstawową skalą stosowaną w ocenie objawów ChP, w tym sprawności ruchowej, jest Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona (UPDRS). Aktualna wersja kwestionariusza UPDRS wg rewizji MDS z 2008 roku (z 2008 roku – MDS-UPDRS) dostępna jest na stronie *International Parkinson and Movement Disorder Society* [103]. W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne komponenty skali UPDRS [103].

Tabela 23.
Komponenty Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona wg rewizji MDS (MDS-UPDRS) [103]

Część I: Pozaruchowe aspekty doświadczeń życia codziennego
<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia poznawcze • Omamy i objawy psychozy • Obniżony nastrój • Lęk • Apatia • Objawy zespołu dysregulacji dopaminergicznej • Zaburzenia snu • Senność w ciągu dnia

- Ból i inne dolegliwości czuciowe
- Objawy związane z oddawaniem moczu
- Zaparcia
- Zawroty głowy po wstaniu
- Zmęczenie

Część II: Ruchowe aspekty doświadczeń życia codziennego

- Mowa
- Wydzielanie śliny i ślinotok
- Żucie i połykanie
- Problemy związane ze spożywaniem posiłków
- Ubieranie się
- Higiena
- Charakter pisma
- Trudności związane z realizacją zainteresowań i innego rodzaju aktywności
- Zmiana pozycji w łóżku
- Drżenie
- Wstawanie z łóżka, wysiadanie z samochodu lub zsiadanie z wysokiego krzesła
- Chodzenie i równowaga
- Zastyganie (przymrozenie)

Część III: Sprawność ruchowa

- Mowa
- Mimika twarzy
- Sztywność
- Test tappingu (*finger tapping*)
- Ruchy dłoni
- Ruchy pronacji-supinacji dłoni
- Test *toe tapping*
- Sprawność nóg
- Wstawanie z krzesła
- Chód
- Nagłe zatrzymanie chodu
- Postawa
- Ogólna spontaniczność ruchu (bradykinezja ciała)
- Drżenie posturalne dłoni
- Drżenie dłoni przy ruchach dowolnych
- Amplituda drżenia spoczynkowego
- Stabilność drżenia spoczynkowego
- Stadium choroby w skali Hoehn-Yahra

Część IV: Powikłania ruchowe

- Dyskinezy
 - Czas trwania dyskinez
 - Wpływ dyskinez na aktywność życiową
- Fluktuacje
 - Czas trwania stanów *off*
 - Wpływ fluktuacji na aktywność życiową
 - Przewidywalność fluktuacji
- Bolesne dystonie stanu *off*

Pierwszą ostateczną wersję kwestionariusza UPDRS (UPDRS 3.0, poprzedzona wersjami testowymi) opracowano w 1987 roku, w celu ujednoczenia oceny w poszczególnych ośrodkach badawczych [99]. Kwestionariusz opracowano na podstawie wcześniejszych skal, które zostały przez niego zastąpione, w tym [99]:

- *Webster Scales;*

- *Columbia Scales;*
- *King's College Scales;*
- *Northwestern University Disability Scales;*
- *New York University Parkinson's Disease Scale Scales;*
- *UCLA Rating Scales.*

W przeszłości do oceny objawów ruchowych w badaniach klinicznych często stosowano również skalę *Hoehn-Yahra* (H-Y), obecnie w tej funkcji została wyparta przez kwestionariusz UPDRS [100]. Skalę H-Y scharakteryzowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Skala nasilenia choroby Hoehn-Yahra [9]

Stopień I
<ul style="list-style-type: none">• objawy choroby mają niewielkie nasilenie• objawy choroby występują tylko po jednej stronie• najczęściej występującym i najbardziej widocznym objawem jest drżenie• objawy nie powodują niesprawności• zmiana wyrazu twarzy, postawy i chodu chorego jest zauważalna dla bliskiego otoczenia chorego
Stopień II
<ul style="list-style-type: none">• objawy choroby są wyraźne, ale nienasilone• objawy choroby występują obustronnie• ruchowa niesprawność chorego jest niewielka• zaburzenia postawy i chodu stają się widoczne, ale są niewielkie.
Stopień III
<ul style="list-style-type: none">• obustronne spowolnienie i ubóstwo ruchów jest znaczne• pojawiają się zaburzenia równowagi w czasie stania i chodu• ogólna niesprawność chorego jest wyraźna (średnio nasilona)
Stopień IV
<ul style="list-style-type: none">• objawy choroby są nasilone• nasilona sztywność i bradykinezja dominują w obrazie choroby• drżenie może być mniej nasilone niż wcześniej• chory może chodzić, ale w ograniczonym zakresie• chory nie jest samowystarczalny, nie może żyć sam
Stopień V
<ul style="list-style-type: none">• chory leży, nie może samodzielnie stać ani chodzić• widoczne jest wyniszczenie• niesprawność chorego jest zupełna• chory wymaga stałej opieki

Ze względu na fakt długotrwałego badania i stosowania apomorfiny u pacjentów z ChP, prowadzonych w czasie znacznie poprzedzającym opracowanie i kolejne rewizje skali UPDRS, należy się spodziewać, że w starszych badaniach wyniki leczenia oceniano w starszych wersjach kwestionariusza UPDRS, jak również w w/w skalach poprzedzających opracowanie UPDRS. Z tego względu wydaje się zasadne przyjęcie w/w skal jako wiarygodnych i uprawnionych metod oceny wyników w analizie klinicznej, pomimo nieuwzględnienia ich w rekomendacjach MDS.

Metody oceny jakości życia

W ocenie jakości życia osób z ChP stosowane są narzędzia niespecyficzne (stosowane również w innych schorzeniach), tj. profile zdrowia i miary użyteczności oraz narzędzia specyficzne, opracowane do oceny problemów typowych dla ChP [19, 103].

Poszczególne skale stosowane w badaniach prowadzonych w populacjach chorych z ChP zostały poddane weryfikacji przez *Movement Disorder Society*, pod względem trafności i rzetelności oraz innych własności psychometrycznych wpływających na możliwość uzyskania wiarygodnych wyników. Skale spełniające najwyższe kryteria jakościowe zyskały status skal „rekomendowanych przez MDS” a skale spełniające mniej kryteriów – status „sugerowanych” lub „stosowanych” [102].

Tabela 25.
Klasyfikacja skal/kwestionariuszy stosowanych w ocenie jakości życia chorych z ChP – wg MDS [102]

Objaw	Akronim	Status metody
Narzędzia niespecyficzne		
<i>EuroQoL 5 Dimensions</i>	EQ-5D	rekomendowana
<i>Nottingham Health Profile</i>	NHP	rekomendowana
<i>Medical Outcomes Study - Short Form 36 items</i>	SF-36	rekomendowana
<i>Sickness Impact Profile</i>	SIP	rekomendowana
<i>Quality of life questionnaire 15 Dimensions</i>	15-D	sugerowana
<i>Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life – Direct Weighting</i>	SEIQOL-DW	sugerowana
<i>WHO Quality of Life Assessment Short Version</i>	WHOQOL-BREF	sugerowana
Narzędzia specyficzne		
<i>Parkinson’s Disease Questionnaire – 39 items</i>	PDQ-39	rekomendowana
<i>Parkinson’s Disease Questionnaire – 8 items</i>	PDQ-8	rekomendowana
<i>Parkinson’s Disease Quality of Life Questionnaire</i>	PDQL	rekomendowana
<i>Parkinson’s Impact Scale</i>	PIMS	rekomendowana
<i>Scales for Outcomes in Parkinson’s Disease - Psychosocial</i>	SCOPA-PS	rekomendowana
<i>Parkinson’s Disease Quality of Life Scale</i>	PDQUALIF	sugerowana
<i>Belastungsfragebogen Parkinson Kurzversion</i>	BELA p-k	stosowana
<i>Fragebogen Parkinson Lebensqualität</i>	Fragebogens PLQ	stosowana
<i>Parkinson’s Problem Schedule</i>	PPS	stosowana

Objaw	Akronim	Status metody
Inne		
Pytania dotyczące jakości życia	n.d.	stosowana

W wyniku weryfikacji 4 skale niespecyficzne i 5 specyficznych zarekomendowano do stosowania u pacjentów z ChP [103]. Narzędzia rekomendowane przez MDS do oceny jakości życia w populacji pacjentów z ChP scharakteryzowano w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Narzędzia do oceny jakości życia chorych z ChP, rekomendowane przez grupę roboczą MDS [103]

Nazwa skali	Akronim	Liczba pytań/domen	Okres, którego dotyczy pytania w skali
Narzędzia niespecyficzne			
<i>Sickness Impact Profile</i>	SIP	136/12	„Dzisiaj”
<i>Nottingham Health Profile</i>	NHP	38/6	„Obecnie”
<i>EuroQoL 5 Dimensions</i>	EQ-5D	5/5	„Dzisiaj”
<i>Medical Outcomes Study - Short Form 36 items</i>	SF-36	36/8	Ostatnie 4 tygodnie
Narzędzia specyficzne			
<i>Parkinson’s Disease Questionnaire - 39 items</i>	PDQ-39	39/8	Ostatni miesiąc
<i>Parkinson’s Disease Questionnaire - 8 items</i>	PDQ-8	8/8	Ostatni miesiąc
<i>Parkinson’s Impact Scale</i>	PIMS	10/4	„Obecnie”
<i>Parkinson’s Disease Quality of Life Questionnaire</i>	PDQL	37/4	Ostatnie 3 miesiące
<i>Scales for Outcomes in Parkinson’s Disease - Psychosocial</i>	SCOPA-PS	11/1	Ostatni miesiąc

Mając na uwadze szeroki zakres zalecanych i stosowanych narzędzi oceny wyników leczenia pacjentów z ChP, w analizie klinicznej nie zastosowano kryteriów włączenia/wykluczenia zależnych od zastosowanych narzędzi (skal, kwestionariuszy) ale w opisie i interpretacji wyników zwracano uwagę, czy zastosowany sposób oceny należał do zalecanych lub sugerowanych przez towarzystwa naukowe.

8. TYP BADANIA

Szczegółowe zalecenia EMA względem metodyki badań pierwotnych, w odniesieniu do oceny metod leczenia pacjentów z późną ChP i fluktuacjami ruchowymi, w tym ciężkimi i nieprzewidywalnymi z nagłymi przelączeniami (w ocenie przedrejestracyjnej), są następujące:

- Zalecany schemat badawczy: porównawcze badania z randomizacją i zaślepieniem;
- Przewaga powinna zostać wykazana nad placebo (w schemacie *add-on*) lub względem konwencjonalnego sposobu podania leku;
- Można rozważyć zastosowanie alternatywnych schematów badawczych np. *n of 1 trial* (zgodnie z wytycznymi dla prowadzenia badań klinicznych w małych populacjach);
- Liczba pacjentów i okres obserwacji powinny być wystarczające do przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa leku; nie jest możliwe sformułowanie szczegółowych zaleceń w tym zakresie – ocena zależna jest między innymi od testowanej substancji czynnej i wyrobów medycznych;
- Punkt końcowy w postaci zmniejszenia dawki lewodopy nie jest właściwy jako pierwszorzędowy wynik skuteczności ale może być notowany w celu walidacji, tj. sprawdzenia czy notowane wyniki nie stanowią efektu zmniejszenia dawki lewodopy.

W analizie klinicznej oceniającej wnioskowaną technologię medyczną poszukiwano, zgodnie z powyższymi zaleceniami EMA oraz Wytycznymi AOTM, w pierwszym rzędzie badań z najwyższego poziomu wiarygodności w hierarchii doniesień naukowych odnoszących się do terapii, tj. badań z randomizacją oraz badań z grupą kontrolną bez randomizacji. Niemniej, mając na uwadze bardzo wąską grupę docelową, w jakiej będzie stosowana oceniana interwencja (wskazanie „rzadkie”, substancja czynna posiadająca status leku sierociego) i związaną z tym, przewidywaną niską liczebność prób w badaniach oraz prawdopodobnie małą liczbę badań z grupami kontrolnymi, postanowiono poszerzyć zakres analizy klinicznej o dodatkowe dane, pochodzące z obserwacyjnych badań bez grup kontrolnych, obejmujących liczniejsze grupy chorych leczonych apomorfina.

9. WNIOSKI: PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane wg schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych w analizie klinicznej załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego APO-go PFS, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Definicja pytania klinicznego w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych - schemat PICOS

Kryteria włączenia	
Populacja	Pacjenci z chorobą Parkinsona (ChP), u których występują fluktuacje ruchowe, niewystarczająco kontrolowane doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi
Interwencja	Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, w indywidualnie ustalonej dawce progowej; dotychczasowa terapia doustna lekami przeciwparkinsonowymi jest kontynuowana, z możliwością redukcji dawek (częściowej lub całkowitej)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Komparator główny</u>: optymalne leczenie doustne lekami przeciwparkinsonowymi, bez doraźnego stosowania apomorfiny (+/- placebo) ▪ <u>Komparator dodatkowy</u>: inna terapia refundowana w Polsce
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena stanów <i>off</i> (czas trwania, liczba, nasilenie) ▪ Ocena stanów <i>on</i> (czas trwania, liczba, stany <i>on</i> z/bez dyskinez) ▪ Ocena funkcji/sprawności ruchowej ▪ Ocena powikłań ruchowych ▪ Ocena dyskinez ▪ Ocena objawów pozaruchowych ▪ Ocena funkcji poznawczych ▪ Ocena funkcji płata czołowego ▪ Ocena pamięci ▪ Ocena sprawności wzrokowo-ruchowej ▪ Ocena sprawności wzrokowo-przestrzennej ▪ Ocena objawów neuropsychiatrycznych/psychiatrycznych ▪ Ocena nastroju/depresji ▪ Jakość życia ▪ Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych ▪ Zdarzenia niepożądane
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania z randomizacją (RCT) ▪ Badania porównawcze (z grupą kontrolną) bez randomizacji
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacja pełnotekstowa w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ChP we wczesnym stadium ▪ Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami doustnymi (<i>drug-naïve</i>) ▪ Pacjenci, u których nie występują fluktuacje ruchowe ▪ Mieszana populacja, przy braku możliwości wyodrębnienia wyników dla populacji właściwej ▪ Apomorfina stosowana wyłącznie w iniekcji s.c. (pen) lub inna droga podania (i.v., wziewnie, donosowo, przezskórnie, domięśniowo, podjęzykowo) ▪ Apomorfina stosowana wyłącznie w celu diagnostycznym (test apomorfinowy) lub 	

przedoperacyjnie

- Apomorfina stosowana w dawkach nieoptymalizowanych (brak etapu indywidualnego ustalenia dawki progowej - każdy pacjent otrzymuje dawkę eksperymentalną, ustaloną *a priori*)
- Apomorfina stosowana w skojarzeniu z terapią nier refundowaną w Polsce
- Interwencja mieszana, przy braku możliwości wyodrębnienia wyników dla APO-CSI
- Porównanie z lekiem nier refundowanym w Polsce (np. lizuryd) lub inną terapią nier refundowaną (dojelitowe wlewy lewodopy)
- Apomorfina w obu porównywanych grupach
- Brak grupy kontrolnej
- Opis przypadku
- Badania przeprowadzone w innym celu niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa terapii (np. oceniające regionalny przepływ mózgowy krwi w trakcie stosowania apomorfiny)
- Brak publikacji (dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne, listy, komentarze)
- Publikacje niedostępne (brak w bibliotekach, brak możliwości zakupu i niedostępne również dla Zleceniodawcy)

Przyjęta populacja docelowa, obejmująca pacjentów z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (zjawiska *on-off*) niewystarczająco kontrolowane doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi, jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym i wskazanym we wniosku o refundację przedmiotowego produktu leczniczego. Tym samym definicja populacji docelowej w analizie klinicznej spełnia wymogi formalno-prawne [3] i zalecenia zawarte w wytycznych AOTM [1].

Interwencję ocenianą stanowi apomorfina w ciągłym wlewie, stosowana w indywidualnie ustalonej dawce progowej, a dotychczasowa terapia doustna lekami przeciwparkinsonowymi jest kontynuowana, z możliwością redukcji dawek (częściowej lub całkowitej). Taka definicja ocenianej interwencji odpowiada charakterystyce produktu leczniczego APO-go PFS (wnioskowanej technologii medycznej). Definicja ocenianej interwencji spełnia zatem wymogi formalno-prawne [3] i zalecenia zawarte w wytycznych AOTM [1].

Główny komparator w analizie klinicznej stanowi optymalne leczenie doustne lekami przeciwparkinsonowymi, bez doraźnego stosowania apomorfiny (+/- placebo). Na podstawie analizy wytycznych klinicznych, danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej i opinii ekspertów klinicznych stwierdzono, że jest to interwencja w największym stopniu spełniająca kryteria wyboru komparatora do analiz HTA dla apomorfiny we wstrzyknięciach s.c., tj. w największym stopniu odpowiadająca obecnej polskiej praktyce klinicznej, która zostanie częściowo zastąpiona przez leczenie z udziałem apomorfiny i prowadzona w przewadze z udziałem leków refundowanych w Polsce. Wybrany komparator spełnia wymogi formalno-prawne (stanowi inną procedurę możliwą do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu/stanie klinicznym, finansowaną ze środków publicznych) [2,3] i zalecenia zawarte w wytycznych AOTM (stanowi aktualną praktykę, interwencję najczęściej stosowaną w docelowej populacji pacjentów, która zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię medyczną) [1].

Oceniane efekty zdrowotne (punkty końcowe) analizy klinicznej stanowią, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego APO-go PFS i celami leczenia określonymi dla wnioskowanej populacji pacjentów przez wytyczne praktyki klinicznej i metodologiczne wytyczne EMA. W odniesieniu do wyboru metod oceny wymienionych wyników, dla pokazania pełnego profilu

skuteczności w analizie klinicznej nie zastosowano kryteriów włączenia/wykluczenia zależnych od narzędzi (skal, kwestionariuszy) zastosowanych w ocenie punktów końcowych, ale w opisie i interpretacji wyników zwracano uwagę, czy zastosowany sposób oceny należał do zalecanych lub sugerowanych przez towarzystwa naukowe.

Ze względu na rzadkość docelowego stanu zdrowotnego (potwierdzoną statusem leków sierocych przyznanym preparatom apomorfiny przez EMA i FDA) i wynikające z tego, spodziewane ograniczenia w zakresie liczby badań i liczebności prób w badaniach najwyższej jakości, podjęto decyzję o uwzględnieniu w analizie klinicznej szerszego zakresu dowodów naukowych, niż wyłącznie badania z randomizacją. Do przeglądu systematycznego włączano badania RCT w dowolnym schemacie badawczym (grupy równoległe, *cross-over*, *n of 1 trials*) oraz badania z grupą kontrolną bez randomizacji. Nie nakładano dodatkowych wymagań dotyczących zaślepienia ani typu analizy statystycznej (ITT, PP) – tego typu charakterystyki uwzględniano w ocenie wiarygodności badań.

Ponadto analizę kliniczną poszerzono o następujące dane:

- W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych: porównanie z dodatkowym komparatorem – inną (innymi) terapią refundowaną w Polsce.
- Przegląd badań przeprowadzonych w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS:
 - badania, do których włączano pacjentów nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS;
 - wszystkie oceniane punkty końcowe;
 - publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.
- Poszerzona analiza skuteczności praktycznej:
 - opublikowane badania obserwacyjne, obejmujące populację szerszą niż predefiniowana lub nieprecyzyjnie opisaną (np. „zaawansowana ChP”), obejmujące największe grupy pacjentów (≥ 20 osób leczonych APO-CSI) **lub**
 - opublikowane badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej lub z niewłaściwą grupą kontrolną, obejmujące największe grupy pacjentów (≥ 20 osób leczonych APO-CSI);
 - publikacje zawierające wyniki w postaci wartości początkowych i końcowych lub różnicy pomiędzy nimi (zmiana);
 - publikacje zawierające wyniki dla ≥ 1 z następujących punktów końcowych: czas trwania stanów *off*, czas trwania stanów *on*, ocena sprawności ruchowej w UPDRS-III, ocena powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV, nasilenie dyskinez, dawka leków przeciwparkinsonowych, w tym lewodopy;
 - publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

➤ Poszerzona analiza bezpieczeństwa:

- opublikowane badania obserwacyjne, obejmujące populację szerszą niż predefiniowana lub nieprecyzyjnie opisaną (np. „zaawansowana ChP”), obejmujące największe grupy pacjentów (≥ 20 osób leczonych APO-CSI) **lub**
- opublikowane badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej lub z niewłaściwą grupą kontrolną, obejmujące największe grupy pacjentów (≥ 20 osób leczonych APO-CSI);
- publikacje zawierające informacje na temat zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych APO-CSI;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim;

oraz:

- informacje o profilu bezpieczeństwa z ChPL;
- wnioski z ostatniego raportu PSUR;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne (URPLW MiPB, EMA, FDA).

➤ Przeгляд badań wtórnych:

- przeglądy systematyczne skuteczności lub bezpieczeństwa, spełniające kryteria populacji i interwencji (patrz wyżej: kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych) **lub**
- w przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych spełniających powyższe kryteria: przeglądy o szerszym zakresie, do których włączano również (między innymi) badania oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo APO-CSI u chorych z rozpoznaniem zaawansowanej choroby Parkinsona;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Tak zdefiniowany zakres analizy klinicznej pozwoli na przeprowadzenie pełnej oceny efektywności klinicznej i praktycznej, z uwzględnieniem szczegółowej oceny profilu bezpieczeństwa, stosowania wnioskowanej technologii medycznej.

Zaplanowany zakres analizy klinicznej jest również odpowiedni dla dostarczenia informacji o efektach zdrowotnych, kluczowych dla przeprowadzenia analizy ekonomicznej, tj. wyników porównania z aktualną praktyką kliniczną (optymalna terapia doustna), uzupełnionych obserwacyjnymi danymi uzyskanymi w większych grupach pacjentów.

10. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
3. 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.
4. Charakterystyka produktu leczniczego APO-go PFS, 5 mg/ml, roztwór do infuzji (materiały otrzymane od Zleceniodawcy).
5. Fiszer U. Choroby układu pozapiramidowego. W: Gajewski P. (red.). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
6. Gorzkowska A, Jasińska-Myga B, Opala G. Choroba Parkinsona. Kryteria rozpoznawania, różnicowanie, obraz kliniczny zaburzeń ruchowych oraz powikłania ruchowe późnego okresu choroby. W: Sławek J, Friedman A, Bogucki A, Opala G. (red.) Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2011
7. Sławek J. Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona. Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, nr 3, s. 119-124
8. Sławek J. Praktyczne wskazówki dotyczące leczenia choroby Parkinsona. Medycyna Praktyczna Neurologia 2012/03 <http://www.mp.pl/artykuly/69227> [Dostęp w dniu 16.05.2014]
9. Rudzińska M, Szczudlik A. Parkinsonizm. Atlas. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydanie I, Kraków 2009
10. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Camillo F, Castro A, Chacón J, García-Ruiz PJ, Lezcano E, Mir P, Martínez-Castrillo JC, Martínez-Torres I, Puente V, Sesar A, Valldeoriola-Serra F, Yañez R. Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment. Part II. Neurologia. 2013 Jul 21. doi:pii: S0213-4853(13)00118-7. 10.1016/j.nrl.2013.05.002. [Epub ahead of print] <http://zl.elsevier.es/es/revista/-295/linkresolver/enfermedad-parkinson-avanzada-caracteristicas-clinicas-S02134853%2813%29001187> [Dostęp w dniu 16.05.2014]
11. Sienkiewicz J, Koziorowski D, Kawulak-Król M, Friedman A. Zasady postępowania terapeutycznego we wczesnym i późnym stadium choroby Parkinsona. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2008; 42, 1 (supl): S1-13
12. Boczarska-Jedynak M, Jasińska-Myga B, Ochudło S, Opala G. Leczenie choroby Parkinsona. Infuzyjne leczenie dopaminergiczne. W: Sławek J, Friedman A, Bogucki A, Opala G. (red.) Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2011
13. Lees AJ. The on-off phenomenon. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989 June; 52(Suppl): 29-37
14. Antonini A, Martinez-Martin P, Chaudhuri RK, Merello M, Hauser R, Katzenschlager R, Odin P, Stacy M, Stocchi F, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schrag A, Stebbins GT, Goetz CG. Wearing-off scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2011 Oct;26(12):2169-75

15. Niall P, Quinn MD. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 2): S25-S29
16. Halik R. Wypadki i wypadkowe zatrucia jako zagrożenie zdrowia mieszkańców Polski. W: Wojtyniak B, Goryński P, Moskalewicz B. (red.) Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Warszawa 2012 <http://www.pzh.gov.pl/page/index.php?id=940> [Dostęp w dniu 15.05.2014]
17. Rudzińska M, Szczudlik A. Apomorfina w stanach *off* – doświadczenia kliniczne. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2007; 41, 2 (supl. 1)
18. Michałowska M. Leczenie farmakologiczne choroby Parkinsona. *Przew Lek* 2009; 7: 30-33
19. Derejko M, Sławek J. Czynniki warunkujące jakość życia w chorobie Parkinsona. W: Sławek J, Friedman A, Bogucki A, Opala G. (red.) Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe. Tom I. *Via Medica*, Gdańsk 2011
20. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Herlofson K, Alves G. Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 Jul 30;23(10):1420-7
21. Sławek J, Derejko M, Lass P. Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease - a cross-sectional study in an outpatient clinic attendees. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005 Nov;11(7):465-8
22. Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Mov Disord.* 2008 Jul 30;23(10):1428-34
23. Jasinska-Myga B, Heckman MG, Wider C, Putzke JD, Wszolek ZK, Uitti RJ. Loss of ability to work and ability to live independently in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Feb;18(2):130-5
24. Zdrojewski T, Konarski R, Szczepański J, Manikowski A, Mossakowska M, Piechór E, Więcek A, Błędowski P. Metodologia i schemat doboru próby. W: Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P. (red.) *Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Wyd. I.* Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012 <http://polsenior.iimcb.gov.pl/monografia/146783890334e7540c3fc59e1d7cdd6e> [Dostęp w dniu 15.05.2014]
25. Siuda J, Boczarska-Jedynak M, Krzystanek E, Świat M, Skrzypek M, Opala G. Rozpowszechnienie wybranych chorób neurologicznych w wieku podeszłym. W: Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P. (red.) *Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Wyd. I.* Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012 <http://polsenior.iimcb.gov.pl/monografia/146783890334e7540c3fc59e1d7cdd6e> [Dostęp w dniu 15.05.2014]
26. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2006. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie-opieka-spoleczna/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r.6.5.html> [Dostęp w dniu 15.05.2014]
27. Wender M, Pruchnik D, Kowal P, Florczak J, Zalejski M. Epidemiologia choroby Parkinsona w województwie poznańskim. *Przeg. Epid.* XLIII, 1989, 2: 150-155
28. Hughes A., Daniel S., Ben-Shlomo Y., Lees A., The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service; *Brain* (2002) 125 (4): 861-870. doi: 10.1093/brain/awf080
29. Pickard S., Life with Parkinson's A life with Parkinson's is a life where every day is challenging; The European Parkinson's Disease Association (EPDA); <http://www.epda.eu.com/en/parkinsons/life-with-parkinsons/part-1/> [Dostęp w dniu 21.05.2014]

30. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease. London, 24 July 2008 Doc. Ref. CPMP/EWP/563/95 Rev.1
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003540&mid=WC0b01ac058009a3dc [Dostęp w dniu 15.05.2014]
31. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005 Aug;15(4):473-90
32. Widerfeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology* 26, S1 (2011) 1-58
33. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-5/2012. 30 sierpień 2012 rok. <http://aotm.gov.pl/bio/index.php/zlecenia-mz-2012/104-zlecenie-046-2012> [Dostęp w dniu 14.08.2014]
34. Główny Urząd Statystyczny; Departament Badań Demograficznych i Rynku Pracy; Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym Polski do 2013 roku; Materiał na konferencję prasową w dniu 30 stycznia 2014 r.; http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/12/4/1/1_podst_inf_o_rozwoju_dem_pl_do_2013.pdf [Dostęp w dniu 13.05.2014]
35. Woźnicka A., *Powiedz, jak ci pomóc* Raport z badań ankietowych przeprowadzonych wśród osób z chorobą Parkinsona; Fundacja Życ z chorobą Parkinsona; Warszawa, grudzień 2008; http://www.parkinsonfundacja.pl/datastore/download/Raport_z_badan_do_internetu.pdf [Dostęp w dniu 13.05.2014]
36. Vernalis Acquires Rights to Apokyn®, a Marketed Drug for Advanced Parkinson's Disease, from Mylan; 04 November 2005; Media centre; <http://www.vernalis.com/media-centre/archive-releases/2005-releases/528> [Dostęp w dniu 21.05.2014]
37. Drug Therapy Guidelines: Dopamine Agonists for Parkinson's Disease Apokyn® (Apomorphine) Hydrochloride Injection Effective Date: 11/20/07 Committee Review Date: 9/26/04, 2/1/06, 8/29/06, 11/5/07; https://www.bsneny.com/content/neny_prov_guid_apokyn.pdf [Dostęp w dniu 22.05.2014]
38. Pickard S. Life with Parkinson's. A life with Parkinson's is a life where every day is challenging. The European Parkinson's Disease Association (EPDA); <http://www.epda.eu.com/en/parkinsons/life-with-parkinsons/part-1/> [Dostęp w dniu 21.05.2014]
39. Kozirowski D, Boczarska-Jedynak M, Jasińska-Myga B, Ochudło S, Opala G, Ząbek M, Sobstyl M. Leczenie choroby Parkinsona. Leczenie w późnym okresie choroby. W: Sławek J, Friedman A, Bogucki A, Opala G. (red.) *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2011*
40. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Yescas P, Alonso-Vilatela E. Fluctuaciones motoras en enfermedad de Parkinson. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012 Mar-Apr;50(2):141-6
41. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004 Dec 9;351(24):2498-508
42. McColl CD, Reardon KA, Shiff M, Kempster PA. Motor response to levodopa and the evolution of motor fluctuations in the first decade of treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002 Nov;17(6):1227-34

43. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001 May;16(3):448-58
44. Marttila RJ, Rinne UK. Epidemiology of Parkinson's disease - an overview. *J Neural Transm.* 1981;51(1-2):135-48. [abstrakt PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7264626>]
45. Scigliano G, Musico M, Soliveri P, Piccolo I, Girotti F, Giovannini P, Caraceni T. Mortality associated with early and late levodopa therapy initiation in Parkinson's disease. *Neurology.* 1990 Feb;40(2):265-9 [abstrakt PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2300246>]
46. U.S. Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals. Apomorphine HCl (Apokyn) http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oodp/OOPD_Results_2.cfm?Index_Number=057591 [Dostęp w dniu 12.05.2014]
47. Sławek J, Bogucki A. Dojelitowa postać lewodopy w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010; 44, 4: 396-403
48. Bogucki A, Sławek J. Ciągła stymulacja dopaminergiczna – doświadczenia kliniczne. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010; 44, 4: 385-395
49. Głos praktyków w sprawie leczenia Parkinsona. *Puls Medycyny*, 22.05.2013. <http://pulsmedycyny.pl/3140832,28866,glos-praktykow-w-sprawie-leczenia-parkinsona> [Dostęp w dniu 15.05.2014]
50. Sławek J. Choroba Parkinsona. Komentarz. *Medycyna Praktyczna – Neurologia* 2010/05. <http://www.mp.pl/artykuly/55671> [Dostęp w dniu 15.05.2014]
51. Bogucki A. Możliwości zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona w Polsce – aspekty kliniczne. Prezentacja na konferencji: Innowacje w neurologii – ocena dostępności w Polsce. Warszawa, 15 czerwca 2012 <http://www.korektorzdrowia.pl/konferencje/innowacje-w-neurologii-ocena-dostepnosci-w-polsce/#prezentacje> [Dostęp w dniu 15.05.2014]
52. Kuran W. Choroba Parkinsona. Historia odkryć. W: Sławek J, Friedman A, Bogucki A, Opala G. (red.) *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe. Tom I.* Via Medica, Gdańsk 2011
53. Białecka M. Leczenie choroby Parkinsona. *Farmakologia leków przeciwparkinsonowskich.* W: Sławek J, Friedman A, Bogucki A, Opala G. (red.) *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe. Tom I.* Via Medica, Gdańsk 2011
54. Opinia eksperta klinicznego – [redacted]
55. Opinia eksperta klinicznego – [redacted]
56. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku: Dacepton (apomorphini hydrochloridum) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-RK-4351-7. Sierpień 2013 <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlc-145-2013/145-2013-awa> [Dostęp w dniu 15.05.2014]
57. Bogucki A, Sławek J, Boczarska-Jedynak M, Gajos A, Rudzińska M, Szczudlik A. Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2014, tom 10, nr 1

58. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schüpbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan;20(1):S-15
59. Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR, et al. Chapter 15 Late (complicated) Parkinson's disease. In: Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M, eds. *European Handbook of Neurological Management*, Vol. 1, 2nd edn. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd., 2011: 237–267.
60. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline 113. January 2010 <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html> [Dostęp w dniu 16.05.2014]
61. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, 2006 <http://guidance.nice.org.uk/CG35/Guidance/pdf/English> [Dostęp w dniu 16.05.2014]
62. National Institute for Health and Clinical Excellence. Parkinson's disease. Diagnosis and management in primary and secondary care. NICE clinical guideline 35. Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Issue date: June 2006 <http://guidance.nice.org.uk/CG35/NICEGuidance/pdf/English> [Dostęp w dniu 16.05.2014]
63. Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, Lim-Carter I, Fon E, Martin W, Wieler M, Suchowersky O, Rajput A, Lafontaine AL, Stoessl J, Moro E, Schoffer K, Miyasaki J, Hobson D, Mahmoudi M, Fox S, Postuma R, Kumar H, Jog M; Canadian Neurological Sciences Federation. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci.* 2012 Jul;39(4 Suppl 4):S1-30
64. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, Hallett M, Miyasaki J, Stevens J, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 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 Apr 11;66(7):983-95
Załączniki dostępne na stronie: <http://www.neurology.org/content/66/7/983/suppl/DC1/-/1> [Dostęp w dniu 16.05.2014]
65. Zaleska B, Domżał T. Apomorfina w leczeniu choroby Parkinsona z fluktuacjami. *Doniesienie wstępne. Neurol Neurochir Pol* 2000; 33(6):1297-1303
66. Apokyn apomorphine hydrochloride injection 10 mg/ml FDA Approved Labeling Text for NDA 021264, Dated 7/20/10
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/druqsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>
[Dostęp w dniu 16.05.2014]
67. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia*, Warszawa, dnia 21 marca 2014 r. Poz. 45
68. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia*, Warszawa, dnia 25 czerwca 2014 r. Poz. 56
69. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2013 nr 0 poz. 1520)

70. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
71. Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
72. Charakterystyka produktu leczniczego Bromergon 2,5 mg tabletki
<http://leki.urpl.gov.pl/> [Dostęp w dniu 16.05.2014]
73. Charakterystyka produktu leczniczego Bromocorn 2,5 mg, tabletki
<http://leki.urpl.gov.pl/> [Dostęp w dniu 16.05.2014]
74. Informator NFZ – Leczenie szpitalne <http://10.0.0.3:3000/groups/3/products> [Dostęp w dniu 16.05.2014]
75. Narodowy Fundusz Zdrowia – Statystyka JGP. Rok: 2013, Katalog: A - Choroby układu nerwowego, A03 - Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu
<https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=1hXd8bESC9w%3d> [Dostęp w dniu 30.07.2014]
76. Europejska Agencja Leków. EU/3/06/349. Apomorphine hydrochloride (inhalation use). Orphan designation.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000588.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b [Dostęp w dniu 16.05.2014]
77. Europejska Agencja Leków. Report on the first 3-year mandate of the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). April 2000 – April 2003
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500089645&mid=WC0b01ac058009a3dc [Dostęp w dniu 15.05.2014]
78. Friedman A, Harat M, Opala G, Sławek J, Ząbek M. Konsensus w zakresie wskazań do leczenia operacyjnego choroby Parkinsona. Neurol. Neurochir. Pol. 2003, Suplement 5, 11-17
79. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 174/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Dacepton (apomorphini hydrochloridum) we wskazaniu leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami dopaminy w przypadku, gdy stwierdzono przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu
<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-145-2013> [Dostęp w dniu 16.05.2014]
80. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 108/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny produktu leczniczego Dacepton, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, kod EAN: 5909990959600, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie”
<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-145-2013> [Dostęp w dniu 16.05.2014]
81. March 2009 PBAC OUTCOMES – Positive Recommendations. APOMORPHINE HYDROCHLORIDE, injection 50 mg in 5 mL, Apomine® http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-03/a_positive_recommendations [Dostęp w dniu 16.05.2014]
82. Haute Autorité de Santé. Commission De La Transparence. AVIS 20 Juin 2012. APOKINON 10 mg/ml, solution injectable (SC), B/10 ampoules de 5 ml (CIP : 355 622-9), APOKINON 5 mg/ml solution injectable (SC) B/10 ampoules de 10 ml (CIP : 497 406.4), APOKINON 30 mg/3 ml, solution injectable en stylo pré-

- rempli Boîte de 1 (CIP : 338 705-7), Boîte de 5 (CIP : 338 706-3)
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1286446/fr/apokinon?xtmc=&xtcr=1 [Dostęp w dniu 16.05.2014]
83. Haute Autorité de Santé. Commission De La Transparence. AVIS 9 mai 2007. APOKINON 10 mg/ml, solution injectable en ampoule Boîte de 10 ampoules de 5 ml (CIP : 355 622-9) Renouvellement conjoint : APOKINON 30 mg/3 ml, solution injectable en stylo pré-rempli Boîte de 1 (CIP : 338 705-7), Boîte de 5 (CIP : 338 706-3) http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_538096/fr/apokinon?xtmc=&xtcr=5 [Dostęp w dniu 16.05.2014]
84. Haute Autorité de Santé. Commission De La Transparence. AVIS DE LA COMMISSION 14 février 2001 APOKINON 10 mg/ml, solution injectable S.C Ampoule bouteille de 5 ml Boîtes de 10 et 50 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_398822/fr/apokinon-10-mg/ml-solution-injectable-sc-boites-de-10-et-50-ampoule-bouteille-de-5-ml?xtmc=&xtcr=8 [Dostęp w dniu 16.05.2014]
85. BlueShield of Northeastern New York. Drug Therapy Guidelines: Dopamine Agonists for Parkinson's Disease Apokyn® (Apomorphine) Hydrochloride Injection. Effective Date: 11/20/07, Committee Review Date: 9/26/04, 2/1/06, 8/29/06, 11/5/07 https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDDQOFjAA&url=https%3A%2F%2Fwww.bsnenv.com%2Fcontent%2Fenv_prov_quid_apokyn.pdf&ei=hvh1U7QoF6Le7AbSooCIBO&usq=AFOjCNGO3_GMIG1in2EaodVd-r0A6u0s4w&sig2=45sAv0T1XW2vpxZ_VF00oO&bvm=by.66699033.d.ZGU&cad=rja [Dostęp w dniu 16.05.2014]
86. Cigna Healthcare Coverage Policy. Subject Apomorphine (Apokyn™). Effective Date 3/15/2012, Coverage Policy Number: 5001 http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CCDQOFjAC&url=http%3A%2F%2Fes-rm3.cigna.com%2Fassets%2Fdocs%2Fhealth-care-professionals%2Fcoverage_positions%2Fph_5001_pharmacycoverageposition_apokyn.pdf&ei=6-7pU9SjF6KfvaPfv4GOBA&usq=AFOjCNFavoSL32ZCzXV2Y0C-23LSZm6Jq&sig2=J9s_7u5eUyEybeTlpgIS0q&bvm=bv.72676100.d.BGQ&cad=rja [Dostęp w dniu 12.08.2014]
87. Cigna Healthcare Coverage Position. Subject Apomorphine (Apokyn™). Effective Date 2/15/2005, Coverage Position Number: 5001 https://cignaforhco.cigna.com/web/public/resources/Guest/!ut/p/b1/hc_bj0lwFAXOb-EDTE8zw2UeAeWmDjDl1r6YGqxWS0HDXODrB31Xz9tO1k72QQxViCn-Ixo-iE5xecvM2MW-ZeCAOOBHiOdhAm6ICXkDC2ZAZwAPzoZXfToD8zHOUYYaeN-R09ivszpOimXeTeIv2hOUk60ebqSN16tumIQ1kLOJx_z3QsR4ceyrkkZeRpwr5ztTzGWqOaYlc9NSJ7QtLKOmue-91JUfwbb2vnLneKV102qaKhG7737y1mfQtQfUt9VUwcl-B3yYPnw/dl4/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/ [Dostęp w dniu: 12.11.2013]
88. Medycyna Praktyczna – Indeks Leków. Opis preparatu: Lewodopa + benserazyd <http://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=494> [Dostęp w dniu: 12.11.2013]
89. Medycyna Praktyczna – Indeks Leków. Opis preparatu: Lewodopa + karbidopa <http://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=495> [Dostęp w dniu: 12.11.2013]
90. Medycyna Praktyczna – Indeks Leków. Opis preparatu: Selegilina <http://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=704> [Dostęp w dniu: 12.11.2013]
91. Medycyna Praktyczna – Indeks Leków. Opis preparatu: Bromokryptyna <http://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=126> [Dostęp w dniu: 12.11.2013]

92. Medycyna Praktyczna – Indeks Leków. Opis preparatu: Pirybedyl
<http://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=1656> [Dostęp w dniu: 12.11.2013]
93. Medycyna Praktyczna – Indeks Leków. Opis preparatu: Ropinirol
<http://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=1006> [Dostęp w dniu: 12.11.2013]
94. Medycyna Praktyczna – Indeks Leków. Opis preparatu: Amantadyna
<http://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=66> [Dostęp w dniu: 12.11.2013]
95. Medycyna Praktyczna – Indeks Leków. Opis preparatu: Biperyden
<http://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=116> [Dostęp w dniu: 12.11.2013]
96. Ząbek M, Sobstyl M. Głęboka stymulacja mózgu w leczeniu choroby Parkinsona. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2006; 40, 3: 203-211
97. Bogucki A. Głęboka stymulacja mózgu w chorobie Parkinsona. Aptekarz Polski, styczeń 2013, nr 77/55 online: http://www.aptekarzpolski.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=1363&Itemid=93 [Dostęp w dniu 30.04.2014]
98. Colosimo C, Martínez-Martín P, Fabbrini G, Hauser RA, Merello M, Miyasaki J, Poewe W, Sampaio C, Rascol O, Stebbins GT, Schrag A, Goetz CG. Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2010 Jul 15;25(9):1131-42
99. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. Mov Disord. 2003 Jul;18(7):738-50
100. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L; Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. Mov Disord. 2004 Sep;19(9):1020-8
101. International Parkinson and Movement Disorder Society. MDS-Owned Rating Scales
<http://www.movementdisorders.org/MDS/Education/Rating-Scales.htm> [Dostęp w dniu 15.05.2014]
102. Martínez-Martín P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, Rodríguez-Blázquez C, Selai C, Siderowf A, Welsh M, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG, Schrag A. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2011 Nov;26(13):2371-80
103. Martínez-Martín P, Kurtis MM. Health-related quality of life as an outcome variable in Parkinson's Disease. Ther Adv Neurol Disord (2012);5(2):105-117
104. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G; Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2004. Eur J Neurol. 2004 Sep;11(9):577-81

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria rozpoznania idiopatycznej ChP wg UKPDSBB [5].....	10
Tabela 2. Częstość rozpoznania ChP w polskiej populacji ≥ 65 roku życia - badanie PolSenior [25] .	14
Tabela 3. Współczynniki chorobowości oraz zapadalności na chorobę Parkinsona w podziale na grupy wiekowe – wyniki badania Wender 1989 [27].....	15
Tabela 4. Osoby w wieku 15 i więcej lat w Polsce według wieku oraz z uwzględnieniem występowania choroby Parkinsona – dane GUS [26].....	16
Tabela 5. Częstość poszczególnych stadiów zaawansowania (skala Hoehn-Yahra) w krajach europejskich [31]	18
Tabela 6. Częstość fluktuacji ruchowych w populacjach z ChP leczonych lewodopą – przegląd badań	19
Tabela 7. Mediana odsetka pacjentów leczonych lewodopą, u których wystąpiły fluktuacje ruchowe w zdefiniowanym okresie leczenia [43].....	19
Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy APO-go PFS [4,67].....	22
Tabela 9. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym.....	28
Tabela 10. Rekomendacje dotyczące refundacji apomorfiny s.c. u pacjentów z zaawansowaną ChP	29
Tabela 11. [REDACTED]	34
Tabela 12. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej: interwencje rekomendowane w leczeniu fluktuacji ruchowych w zaawansowanej chorobie Parkinsona.....	36
Tabela 13. Wskazania do stosowania apomorfiny w iniekcjach s.c. vs w ciągłym wlewie s.c. [12]...	45
Tabela 14. Kryteria kwalifikujące do stosowania zaawansowanych terapii ChP wg rekomendacji Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (2014) [57] .	46
Tabela 15. Leki zalecane w wytycznych, dopuszczone do obrotu w Polsce	47
Tabela 16. Inne potencjalne komparatory – przyczyny wykluczenia	50
Tabela 17. Charakterystyka opcjonalnej technologii medycznej.....	52
Tabela 18. Wpływ stymulacji STN, GPI i Vim na objawy ChP, życie leków i prądu stymulującego [96].....	57
Tabela 19. Ryzyko związane z leczeniem metodą głębokiej stymulacji mózgu	58
Tabela 20. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych: DBS [70,71]	59
Tabela 21. Cele postępowania w późnej ChP (powikłania ruchowe) – wytyczne postępowania klinicznego	61
Tabela 22. Klasyfikacja skal/kwestionariuszy stosowanych w ocenie fluktuacji i dyskinez – wg MDS	64
Tabela 23. Komponenty Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona wg rewizji MDS (MDS-UPDRS) [103]	65
Tabela 24. Skala nasilenia choroby Hoehn-Yahra [9]	67
Tabela 25. Klasyfikacja skal/kwestionariuszy stosowanych w ocenie jakości życia chorych z ChP – wg MDS [102].....	68
Tabela 26. Narzędzia do oceny jakości życia chorych z ChP, rekomendowane przez grupę roboczą MDS [103]	69

Tabela 27. Definicja pytania klinicznego w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych - schemat PICOS	71
--	-----------

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Wyszukiwanie wytycznych klinicznych – przeszukane źródła

Bazy/wyszukiwarki wytycznych
Guidelines International Network (G-I-N)
TRIP Database
National Guideline Clearinghouse (NGC)
MedicalGuidelines.pl – Indeks wytycznych
Agencje HTA/organizacje wydające wytyczne
Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ)
National Health and Medical Research Council (NHMRC)
New Zealand Guidelines Group
Polskie towarzystwa naukowe
Polskie Towarzystwo Neurologiczne
Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych
Międzynarodowe i zagraniczne towarzystwa naukowe
International Parkinson and Movement Disorder Society
European Federation of Neurological Societies (EFNS)
European Neurological Society
American Academy of Neurology (AAN)
Parkinson Society Canada (PSC)

Wyszukiwanie uzupełniające: *google.com*

12.2. Klasyfikacje siły zaleceń/poziomu dowodów naukowych

Instytucja [źródło]	Stopień /klasa	Definicja/kryteria
EFNS [104]	Siła rekomendacji	
	A	Rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej przekonującego badania klasy I lub co najmniej dwóch, spójnych, przekonujących badań klasy II
	B	Rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej jednego badania klasy II lub jednoznacznie przekonujących dowodów naukowych klasy III
	C	Rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako możliwie skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej dwóch przekonujących badań klasy III
	Klasa dowodów naukowych	
	I	Prospektywne badania z grupą kontrolną i randomizacją (RCT), o właściwej mocy statystycznej, z zaślepioną oceną wyników, przeprowadzone w reprezentatywnej próbie pacjentów lub przegląd systematyczny o właściwej mocy statystycznej w/w badań. Badania muszą spełniać następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> a) Ukrycie kodu randomizacji b) Precyzyjnie zdefiniowany/e pierwszorzędowy/e punkt/y końcowy/e c) Precyzyjnie zdefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia d) Właściwe podejście w analizie, uwzględniające utratę pacjentów z badania i przypadki zmiany leczenia, przy liczbie takich przypadków nieprzekraczającej poziomu minimalnego ryzyka błędów systematycznych e) Przedstawienie we właściwym zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów, przy zdecydowanej równowadze charakterystyki wyjściowej pomiędzy porównywanymi grupami lub właściwa statystyczna korekta wyjściowych różnic.

Instytucja [źródło]	Stopień /klasa	Definicja/kryteria
	II	Prospektywne badanie kohortowe z dopasowaniem grup, przeprowadzone w reprezentatywnej próbie, z zaślepioną oceną wyników, spełniające w/w kryteria a-e lub RCT przeprowadzone w reprezentatywnej próbie, niespełniające jednego z kryteriów a-e.
	III	Wszystkie inne badania z grupą kontrolną (w tym porównujące leczenie do prawidłowo zdefiniowanej, historycznej grupy pacjentów, w których obserwowano naturalny przebieg choroby lub pacjentów stanowiących kontrolę dla siebie), przeprowadzone w reprezentatywnych próbach, w których ocena wyników jest niezależna od stosowanego leczenia.
	IV	Dane z badań niekontrolowanych, serii przypadków, opisów przypadków lub opinia eksperta.
SIGN [60]	Poziom dowodów naukowych	
	1++	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badanie typu RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych.
	1+	Poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych.
	1-	Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badanie typu RCT obciążone wysokim ryzykiem błędów systematycznych.
	2++	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych. • Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone bardzo niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających i błędów systematycznych, przy wysokim prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa.
	2+	Poprawnie przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających lub błędów systematycznych, przy umiarkowanym prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa.
	2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone wysokim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających, przy istotnym ryzyku, że badana zależność nie jest przyczynowo-skutkowa.
	3	Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków.
	4	Opinia eksperta
	Stopień rekomendacji – rekomendacja oparta na dowodach naukowych:	
	A	Co najmniej 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT sklasyfikowane na poziomie 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub pula dowodów naukowych, z przewagą badań sklasyfikowanych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników.
	B	Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ lub 1+.
	C	Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2++.
	D	Dowody naukowe z poziomu 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2+.
GPP	Dobra praktyka, rekomendowana na podstawie doświadczenia klinicznego zespołu opracowującego wytyczne.	
NCCC /NICE [61,62]	Poziom dowodów naukowych	
	1++	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badanie typu RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych.
	1+	Poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych.
	1-	Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badanie typu RCT obciążone wysokim ryzykiem błędów systematycznych. [Nie stosowane jako podstawa rekomendacji przez NCCC]
2++	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych. • Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone bardzo 	

Instytucja [źródło]	Stopień /klasa	Definicja/kryteria	
		niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających i błędów systematycznych, przy wysokim prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa.	
	2+	Poprawnie przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe, obciążone niskim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających lub błędów systematycznych, przy umiarkowanym prawdopodobieństwie, że badana zależność jest przyczynowo-skutkowa.	
	2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone wysokim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających, przy istotnym ryzyku, że badana zależność nie jest przyczynowo-skutkowa. [Nie stosowane jako podstawa rekomendacji przez NCCC]	
	3	Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków).	
	4	Opinia eksperta, formalny konsensus.	
	Stopień rekomendacji – rekomendacja oparta na dowodach naukowych:		
	A	Co najmniej 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT, sklasyfikowane na poziomie 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub pula dowodów naukowych, z przewagą badań sklasyfikowanych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub dowody naukowe zaczerpnięte z raportu <i>NICE technology appraisal</i> .	
	B	Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ lub 1+.	
	C	Pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2++.	
	D	Dowody naukowe z poziomu 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2+ lub formalny konsensus.	
D(GPP)	Dobra praktyka, rekomendowana na podstawie doświadczenia klinicznego zespołu opracowującego wytyczne.		
AAN [64]	Poziom dowodów naukowych		
	I	Prospektywne badanie z grupą kontrolną i randomizacją (RCT), z zaślepioną oceną wyników, przeprowadzone w reprezentatywnej próbie pacjentów. Wymagane jest spełnienie następujących kryteriów: a) Precyzyjnie zdefiniowany/e pierwszorzędowy/e punkt/y końcowy/e b) Precyzyjnie zdefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia c) Właściwe podejście w analizie, uwzględniające utratę pacjentów z badania i przypadki zmiany leczenia, przy liczbie takich przypadków nieprzekraczającej poziomu minimalnego ryzyka błędów systematycznych d) Przedstawienie we właściwym zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów, przy zdecydowanej równowadze charakterystyki wyjściowej pomiędzy porównywanymi grupami lub właściwa statystyczna korekta wyjściowych różnic	
	II	Prospektywne badanie kohortowe z dopasowaniem grup, przeprowadzone w reprezentatywnej próbie, z zaślepioną oceną wyników, spełniające w/w kryteria a-d lub RCT przeprowadzone w reprezentatywnej próbie, niespełniające jednego z kryteriów a-d.	
	III	Wszystkie inne badania z grupą kontrolną, w tym porównujące leczenie do prawidłowo zdefiniowanej, historycznej grupy pacjentów, w których obserwowano naturalny przebieg choroby lub pacjentów stanowiących kontrolę dla siebie, przeprowadzone w reprezentatywnych próbach, w których ocena wyników została niezależnie przeprowadzona lub została niezależnie wyprowadzona z pomiaru obiektywnych wyników (wynik obiektywny – miara wyniku obciążona niskim ryzykiem wpływu oczekiwań obserwatora lub błędu systematycznego).	
	IV	Dane z badań niekontrolowanych, serii przypadków, opisów przypadków lub opinia eksperta.	
	Klasyfikacja rekomendacji		
	A	Rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej 2 spójnych badań klasy I.	
	B	Rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej jednego badania klasy I lub co najmniej 2 spójnych badań klasy II.	
	C	Rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako możliwie skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej 1 badania klasy II lub 2 spójnych badań klasy III.	

Institucja [źródło]	Stopień /klasa	Definicja/kryteria
	U	Dane nieadekwatne lub sprzeczne z aktualną wiedzą, leczenie o niedowodzonej skuteczności.

12.3. Zestawienie wskazań do stosowania zaawansowanych terapii ChP wg wytycznych zagranicznych

Interwencja	Droga podania/obszar stymulacji	Wskazania do stosowania [siła zaleceń]
Apomorfina podskórnie	Powtarzalne wstrzyknięcia (pen)	<ul style="list-style-type: none"> Konsensus-Hiszpania/SEN 2013: Redukcja czasu trwania stanów <i>off</i> u pacjentów z zaawansowaną ChP, jako leczenie ratunkowe (opcja leczenia konwencjonalnego) PSC 2012: Zastosowanie apomorfiny w Kanadzie ograniczone jest do podawania w stanach nagłych* EFNS/MDS-ES 2011: Leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych, w przypadku nieskuteczności leczenia doustnego [A] SIGN 2010: U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, których jakość życia jest obniżona z powodu fluktuacji ruchowych i którzy nie odpowiadają na zmiany leczenia doustnego, w celu redukcji czasu w fazach <i>off</i> [A] NCCC 2006, NICE 2006: W celu redukcji czasu trwania fazy <i>off</i> u pacjentów z ciężkimi powikłaniami ruchowymi [B] AAN 2006: Można rozważyć w farmakologicznej redukcji czasu trwania faz <i>off</i>** [C]
Apomorfina podskórnie	Ciągły wlew (pompa)	<ul style="list-style-type: none"> Konsensus-Hiszpania/SEN 2013: Opcja leczenia agresywnego u pacjentów z zaawansowaną ChP – leczenie objawów ruchowych i pozaruchowych; niewskazany u pacjentów z otępieniem, ciężkimi dyskinezami; konieczna ścisła współpraca pacjenta i opiekuna Prescrire 2012: Opcja kolejnego wyboru (po nieskuteczności dostosowania dawkowania lewodopy i dodania agonistów dopaminowych) w leczeniu powikłań motorycznych PSC 2012: Zastosowanie apomorfiny w Kanadzie ograniczone jest do podawania w stanach nagłych* EFNS/MDS-ES 2011: Leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych, w przypadku nieskuteczności leczenia doustnego [C] SIGN 2010: U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, których jakość życia jest obniżona z powodu fluktuacji ruchowych i którzy nie odpowiadają na zmiany leczenia doustnego, w leczeniu ciężkich powikłań ruchowych; leczenie powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodkach posiadających wystarczające doświadczenie i możliwości [D] NCCC 2006, NICE 2006: W celu redukcji czasu trwania fazy <i>off</i> i dyskinez u pacjentów z ciężkimi powikłaniami ruchowymi; rozpoczynanie leczenia powinno być ograniczone do specjalistycznych ośrodków, posiadających odpowiednie możliwości monitorowania leczenia [D] AAN 2006: Można rozważyć w farmakologicznej redukcji czasu trwania faz <i>off</i>** [C]
Lewodopa/karbidopa - żel dojelitowy	Przeżyłowa gastrostomia	<ul style="list-style-type: none"> Konsensus-Hiszpania/SEN 2013: Opcja agresywnego leczenia zaawansowanej ChP, rekomendowana u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami, odpowiadającymi za znaczne upośledzenie sprawności i niekontrolowanymi wystarczająco leczeniem konwencjonalnym; przeciwwskazana przy zaawansowanym otępieniu; lepsze wyniki w grupach wyselekcjonowanych pod względem wieku, braku powikłań psychiatrycznych lub poznawczych i dobrego funkcjonowania w stanach <i>on</i> przed zastosowaniem interwencji; w większości przypadków konieczna opieka/nadzór Prescrire 2012: Opcja kolejnego wyboru (po nieskuteczności dostosowania dawkowania lewodopy i dodania agonistów

Interwencja	Droga podania/obszar stymulacji	Wskazania do stosowania [siła zaleceń]
		<p>dopaminowych) w leczeniu powikłań motorycznych</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFNS/MDS-ES 2011: Leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych, w przypadku nieskuteczności leczenia doustnego [C] • SIGN 2010: U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, których jakość życia jest obniżona z powodu fluktuacji ruchowych i którzy nie odpowiadają na zmiany leczenia doustnego [GPP]
DBS	STN	<ul style="list-style-type: none"> • Konsensus-Hiszpania/SEN 2013: Opcja agresywnego leczenia zaawansowanej ChP; do wskazań należą: drżenie oporne na leczenie lewodopą, dyskinezy związane z leczeniem lewodopą; przeciwwskazania: ciężka depresja i aktywne epizody psychotyczne; większe ryzyko i mniejsza korzyść u pacjentów w wieku >70 rż. – niepotwierdzone*** • Prescrire 2012: Opcja kolejnego wyboru (po nieskuteczności dostosowania dawkowania lewodopy i dodania agonistów dopaminowych) w leczeniu powikłań motorycznych • PSC 2012: W terapii pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, w przypadku nieskuteczności zoptymalizowanego leczenia farmakologicznego w leczeniu objawów ruchowych (jako fluktuacje ruchowe i /lub dyskinezy); w celu poprawy sprawności ruchowej, ograniczenia fluktuacji ruchowych, dyskinez i stosowania leków [AAN C] • EFNS/MDS-ES 2011: Leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych, w przypadku nieskuteczności leczenia doustnego, wyłącznie u pacjentów <70 rż., przy braku poważnych zaburzeń psychiatrycznych lub poznawczych [A] • NCCC 2006, NICE 2006: U pacjentów, u których występują powikłania ruchowe oporne na najlepszą farmakoterapię, w odpowiednim stanie biologicznym, bez istotnych chorób współistniejących, odpowiadających na lewodopę, bez istotnych klinicznie, aktywnych zaburzeń psychicznych, np. depresji lub demencji [D] • AAN 2006: W celu poprawy sprawności ruchowej, ograniczenia fluktuacji ruchowych, dyskinez i stosowania leków [C] • Konsensus-Polska (2003): Rozpoznanie idiopatycznej ChP, MRI wykluczające zespół parkinsonowski o innej etiologii, czas trwania choroby >5 lat, dobra odpowiedź na leczenie preparatami lewodopy, wyczerpanie wszystkich możliwości leczenia zachowawczego (odpowiednie dawki leków, politerapia), wykluczenie ośpienia i depresji o znacznym nasileniu; istnieje pogląd o gorszych efektach leczenia u osób starszych – zdania na ten temat są podzielone†
	GPi	<ul style="list-style-type: none"> • Konsensus-Hiszpania/SEN 2013: Opcja agresywnego leczenia zaawansowanej ChP; do wskazań należą: drżenie oporne na leczenie lewodopą, dyskinezy związane z leczeniem lewodopą; przeciwwskazania: ciężka depresja i aktywne epizody psychotyczne; większe ryzyko i mniejsza korzyść u pacjentów w wieku >70 rż. – niepotwierdzone*** • Prescrire 2012: Opcja kolejnego wyboru (po nieskuteczności dostosowania dawkowania lewodopy i dodania agonistów dopaminowych) w leczeniu powikłań motorycznych • PSC 2012: W terapii pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, w przypadku nieskuteczności zoptymalizowanego leczenia farmakologicznego w leczeniu objawów ruchowych (jako fluktuacje ruchowe i /lub dyskinezy); u pacjentów, u których występują powikłania ruchowe oporne na najlepszą farmakoterapię, w odpowiednim stanie biologicznym, bez istotnych chorób współistniejących, odpowiadających na lewodopę, bez istotnych klinicznie, aktywnych zaburzeń psychicznych, np. depresji lub demencji [NICE D] • EFNS/MDS-ES 2011: Leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych, w przypadku nieskuteczności leczenia doustnego, wyłącznie u pacjentów <70 rż., przy braku poważnych zaburzeń psychiatrycznych lub poznawczych [A] • NCCC 2006, NICE 2006: U pacjentów, u których występują

Interwencja	Droga podania/obszar stymulacji	Wskazania do stosowania [siła zaleceń]
		<p>powikłania ruchowe oporne na najlepszą farmakoterapię, w odpowiednim stanie biologicznym, bez istotnych chorób współistniejących, odpowiadających na lewodopę, bez istotnych klinicznie, aktywnych zaburzeń psychicznych, np. depresji lub demencji [D (GPP)]</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAN 2006: Dowody naukowe są niewystarczające do sformułowania jakichkolwiek zaleceń w zakresie efektywności w zmniejszaniu powikłań, ograniczaniu stosowania leków lub poprawy sprawności ruchowej [U] • Konsensus-Polska (2003): Rozpoznanie idiopatycznej ChP, MRI wykluczające zespół parkinsonowski o innej etiologii, czas trwania choroby >5 lat, dobra odpowiedź na leczenie preparatami lewodopy, wyczerpanie wszystkich możliwości leczenia zachowawczego (odpowiednie dawki leków, politerapia), wykluczenie otępienia i depresji o znacznym nasileniu; istnieje pogląd o gorszych efektach leczenia u osób starszych – zdania na ten temat są podzielone†
	<p>VIM</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PSC 2012: W terapii pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, w przypadku nieskuteczności zoptymalizowanego leczenia farmakologicznego w leczeniu objawów ruchowych (jako fluktuacje ruchowe i/lub dyskinezy); u pacjentów, u których dominuje poważne, upośledzające drżenie, i u których nie jest możliwe przeprowadzenie stymulacji STN [NICE D] • NCCC 2006, NICE 2006: U pacjentów z chorobą Parkinsona, u których dominuje poważne, upośledzające drżenie, i u których nie jest możliwe przeprowadzenie stymulacji STN [D] • AAN 2006: Dowody naukowe są niewystarczające do sformułowania jakichkolwiek zaleceń w zakresie efektywności w zmniejszaniu powikłań, ograniczaniu stosowania leków lub poprawy sprawności ruchowej [U] • Konsensus-Polska (2003): Rozpoznanie idiopatycznej ChP, MRI wykluczające zespół parkinsonowski o innej etiologii, czas trwania choroby >5 lat, dobra odpowiedź na leczenie preparatami lewodopy, wyczerpanie wszystkich możliwości leczenia zachowawczego (odpowiednie dawki leków, politerapia), wykluczenie otępienia i depresji o znacznym nasileniu; istnieje pogląd o gorszych efektach leczenia u osób starszych – zdania na ten temat są podzielone†

* - brak rekomendacji, nie różnicowano iniekcji i wlewów; ** - nie różnicowano iniekcji i wlewów; *** - nie różnicowano zaleceń wobec DBS dla różnych obszarów mózgowia, przytaczane dowody naukowe dotyczyły głównie DBS STN i GPi; † - rekomendacje dotyczą wszystkich zabiegów stosowanych w operacyjnym leczeniu ChP, wymieniono metody operacyjne trwałe (ablacje) i czasowe (DBS), w obszarach: wzgórze (talamotomia lub TH-DBS), wewnętrznej części gałki bladej (pallidotomia lub DBS GPi) i jądra niskowzgórzowego (DBS STN)

12.4. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych - przeszukane źródła

Wyszukiwarki indeksujące strony agencji HTA
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) – inahta.org</i>
Agencje HTA/inne instytucje wydające rekomendacje dotyczące finansowania leków
<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)</i>
<i>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)</i>
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>
<i>Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALIA-T)</i>
<i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)</i>
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>
<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)</i>
<i>Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ)</i>
<i>Cigna HealthCare</i>
<i>Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA)</i>
<i>Danish Medicines Agency</i>
<i>Dansk Sundhedsinstitut</i>
<i>Deutsche Agentur für Health Technology Assessment/ Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA/DIMDI)</i>
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>
<i>Instituto de Salud Carlos III</i>
<i>Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI)</i>
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>
<i>National Institute for Health and Research (NIHR)</i>
<i>Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care</i>
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>
<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>
<i>Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (OSTEBA)</i>
<i>Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU)</i>

Wyszukiwanie uzupełniające: google.com

1.2.5. Sposób i poziom finansowania technologicji opcjonalnych (leki)

Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, Warszawa, dnia 25 czerwca 2014 r. Poz. 56)

Substancja czynna	Kod EAN	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	Cena odł. [zł]	Wys. limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpt.	Dot. pt. [zł]
Grupa limitowa: 167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - biperiden										
Biperideni hydrochloridum	5909997076140	Alineton, tabl., 2 mg	50 szt.	12,96	13,61	17,71	17,09	Choroba i zespół Parkinsona	30%	5,75
Biperidenum	5909990193219	Alineton, tabl., 2 mg	50 tabl. (5 blister po 10 szt.)	12,42	13,04	17,14	17,09		30%	5,18
Biperidenum	5909990500604	Alineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	12,87	13,51	17,61	17,09		30%	5,65
Biperidenum	5909990500834	Alineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	12,37	12,99	17,09	17,09		30%	5,13
Grupa limitowa: 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy										
Levodopum + Benserazidum	5909990094912	Madopar, kaps., 12,5+50 mg	100 kaps.	21,25	22,31	28,16	26,79	Choroba i zespół Parkinsona; Dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona oraz niedobór hydroksylazy tyrozyny*	ryczałt	4,57
Levodopum + Benserazidum	5909990096018	Madopar, kaps., 100+25 mg	100 kaps.	42,50	44,63	53,59	53,59		ryczałt	3,20
Levodopum + Benserazidum	5909990096117	Madopar, tabl., 50+200 mg	100 tabl.	85,00	89,25	102,21	102,21		ryczałt	3,56
Levodopum + Benserazidum	5909990096216	Madopar, kaps., 50+200 mg	100 kaps.	85,00	89,25	102,21	102,21		ryczałt	3,56
Levodopum + Benserazidum	5909990746824	Madopar, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 12,5+50 mg	100 tabl.	21,25	22,31	28,16	26,79		ryczałt	4,57
Levodopum + Benserazidum	5909990748723	Madopar, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 100+25 mg	100 tabl.	42,50	44,63	53,59	53,59		ryczałt	3,20
Levodopum + Benserazidum	5909990377510	Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	100 kaps.	42,50	44,63	53,59	53,59		ryczałt	3,20
Levodopum + Carbidopum	5909990175215	Nakom, tabl., 250+25 mg	100 tabl. (10 blister po 10 szt.)	51,84	54,43	68,51	68,51		ryczałt	4,44
Levodopum + Carbidopum	5909990175314	Nakom Mle, tabl., 100+25 mg	100 tabl.	40,12	42,13	51,09	51,09		ryczałt	3,20
Levodopum + Carbidopum	5909990020416	Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwahianiu, 200+50 mg	100 szt.	76,24	82,15	95,10	95,10		ryczałt	3,56

Substancja czynna	Kod EAN	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	UCZ [sz]	CHB [zł]	Cena det. [zł]	Wys. limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odp.	Doct. pt. [zł]
Grupa limitowa: 169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - amantadyna										
Amantadynium	5099990320912	VregeyK, kaps., 100 mg	50 kaps.	14,90	15,65	20,28	20,28	Choroba i zespół Parkinsona	30%	6,08
Grupa limitowa: 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agonistki receptorów dopaminowych										
Prinbedolum	5099990846320	Pronoran, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 tabl (2 blist po 15 sz.)	21,60	22,68	29,36	29,36	Choroba i zespół Parkinsona	30%	8,81
Ropinidolum	5099990877676	Apanxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	21 tabl.	24,82	26,06	32,46	31,79		30%	10,21
Ropinidolum	5099990877683	Apanxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	33,10	34,76	42,47	42,38		30%	12,80
Ropinidolum	5099990878000	Apanxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	66,20	69,51	80,95	80,95		30%	24,29
Ropinidolum	5099990878086	Apanxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	132,41	139,03	154,47	154,47		30%	46,34
Ropinidolum	5099990992607	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	32,40	34,02	41,72	41,72		30%	12,52
Ropinidolum	5099990992683	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	64,80	68,04	79,48	79,48		30%	23,84
Ropinidolum	5099990992775	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	129,60	136,08	151,52	151,52		30%	45,46
Ropinidolum	5099990731954	Aroplo, tabl. powł., 0,25 mg	210 tabl (10 blist po 21 sz.)	34,56	36,29	43,67	39,73		30%	15,86
Ropinidolum	5099990731985	Aroplo, tabl. powł., 0,5 mg	21 tabl (1 blist.a 21 sz.)	7,94	8,34	10,79	7,95		30%	5,23
Ropinidolum	5099990732074	Aroplo, tabl. powł., 1 mg	21 tabl (1 blist.a 21 sz.)	12,96	13,61	17,71	15,89	Choroba i zespół Parkinsona	30%	6,59
Ropinidolum	5099990732227	Aroplo, tabl. powł., 2 mg	21 tabl (1 blist.a 21 sz.)	24,84	26,08	32,48	31,79		30%	10,23
Ropinidolum	5099990732333	Aroplo, tabl. powł., 5 mg	21 tabl (1 blist.a 21 sz.)	63,72	66,91	77,91	77,91		30%	23,37
Ropinidolum	5099990998586	Aroplo SR, tabl. o przed. uwalnianiu, 2 mg	28 sz.	33,03	34,68	42,38	42,38		30%	12,71
Ropinidolum	5099990998982	Aroplo SR, tabl. o przed. uwalnianiu, 4 mg	28 sz.	66,10	69,41	80,85	80,85		30%	24,26
Ropinidolum	5099990999156	Aroplo SR, tabl. o przed. uwalnianiu, 8 mg	28 sz.	129,30	135,77	151,21	151,21		30%	45,36
Ropinidolum	509991049294	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 sz.	23,76	24,95	32,65	32,65		30%	9,80
Ropinidolum	509991049355	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 sz.	57,24	60,10	71,54	71,54		30%	21,46
Ropinidolum	509991049393	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 sz.	114,48	120,20	135,64	135,64		30%	40,69

Substancja czynna	Kod EAN	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	UCZ [dł]	CHB [zł]	Cena det. [zł]	Wys. limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpt.	Dopt. pt. [zł]
Ropiniridum	5099990990085	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 szkl.	33,11	34,77	42,47	42,38		30%	12,80
Ropiniridum	5099990990092	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szkl.	66,23	69,54	80,98	80,98		30%	24,29
Ropiniridum	5099990990108	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szkl.	132,45	139,07	154,51	154,51		30%	46,35
Ropiniridum	5099990988198	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	33,11	34,77	42,47	42,38		30%	12,80
Ropiniridum	5099990988204	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	66,23	69,54	80,98	80,98		30%	24,29
Ropiniridum	5099990988242	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	132,45	139,07	154,51	154,51		30%	46,35
Ropiniridum	5099990994268	Raponer, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	24,66	25,89	33,59	33,59		30%	10,08
Ropiniridum	5099990994299	Raponer, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szkl.	64,80	68,04	79,48	79,48		30%	23,84
Ropiniridum	5099990994398	Raponer, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szkl.	129,60	136,08	151,52	151,52		30%	45,46
Ropiniridum	5099990983582	Repirid SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szkl.	33,10	34,76	42,47	42,38		30%	12,80
Ropiniridum	5099990983903	Repirid SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szkl.	66,20	69,51	80,95	80,95		30%	24,29
Ropiniridum	5099990983971	Repirid SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szkl.	132,41	139,03	154,47	154,47		30%	46,34
Ropiniridum	5099990013586	Requip, tabl. powł., 2 mg	21 tabl. (tblst)	24,83	26,07	32,47	31,79		30%	10,22
Ropiniridum	5099990013685	Requip, tabl. powł., 0,5 mg	21 tabl. (tblst)	6,20	6,51	8,96	7,95		30%	3,40
Ropiniridum	5099990013990	Requip, tabl. powł., 1 mg	21 tabl. (tblst)	12,41	13,03	17,12	15,89		30%	6,00
Ropiniridum	5099990013968	Requip, tabl. powł., 5 mg	21 tabl. (1 blist a 21 szkl.)	62,07	65,17	76,17	76,17		30%	22,85
Ropiniridum	5099990644612	Requip Modulab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl. (2 blist po 14 szkl.)	86,77	91,11	102,55	84,76		30%	43,22
Ropiniridum	5099990644636	Requip Modulab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl. (2 blist po 14 szkl.)	173,50	182,18	197,63	169,52		30%	78,97
Ropiniridum	5099990644728	Requip Modulab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl. (2 blist po 14 szkl.)	44,01	46,21	53,91	42,38		30%	24,24
Ropiniridum	5099990856766	Robryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	33,07	34,72	42,42	42,38		30%	12,75
Ropiniridum	5099990856773	Robryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	66,18	69,49	80,93	80,93		30%	24,28
Ropiniridum	5099990856780	Robryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	132,36	138,98	154,43	154,43		30%	46,33

Substancja czynna	Kod EAN	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Opakowanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	Cena det. [zł]	Wys. limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpł.	Dot. pt. [zł]
Ropiniroidum	5009991033781	Ropinya SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	84 szt.	99,36	104,33	118,03	118,03		30%	35,41
Ropiniroidum	5009991033798	Ropinya SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	84 szt.	198,72	208,66	226,36	226,36		30%	67,91
Ropiniroidum	5009991033804	Ropinya SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	84 szt.	397,44	417,31	440,21	440,21		30%	132,06
Ropiniroidum	5009990963874	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	33,11	34,77	42,47	42,38		30%	12,80
Ropiniroidum	5009990964239	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	66,23	69,54	80,98	80,98		30%	24,29
Ropiniroidum	5009990964321	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	132,45	139,07	154,51	154,51		30%	46,35
Grupa limitowa: 171,0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - selegilina										
Selegilinum	5009990746026	Segan, tabl., 5 mg	60 tabl. (3 blister po 20 szt.)	15,98	16,78	21,64	21,64		ryczałt	6,40
Selegilinum	5009990404315	Segres, tabl. powł., 5 mg	50 tabl. (2 blister po 25 szt.)	13,54	14,22	18,52	18,03	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	5,82
Grupa limitowa: 62,0, Leki ginekologiczne - inhibitory wydzielania prolaktyny - bromokryptyna										
Bromocriptinum	5009990173013	Bromegon, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	14,04	14,74	19,19	19,19	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji**	ryczałt	3,20
Bromocriptinum	5009990211913	Bromocorm, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	12,30	12,92	17,37	17,37		ryczałt	3,20

* Wskazanie pozarejestryjne objęte refundacją; ** Zakres wskazań rejestrowanych obejmuje wskazanie „Choroba Parkinsona” [72,73]