



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku APO-go PFS (apomorfina, roztwór do infuzji)
we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych, które nie
są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie
doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów
z chorobą Parkinsona**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-38/2014

Data ukończenia: 04.12.2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Britannia Pharmaceuticals Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Britannia Pharmaceuticals Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Britannia Pharmaceuticals Limited.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

<p>AAN – <i>American Academy of Neurology</i></p> <p>AANN – <i>American Association of Neuroscience Nurses</i></p> <p>Agencja (AOTM)– Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AHRQ – <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i></p> <p>APO – apomorfina</p> <p>APO-PEN – apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych</p> <p>APO-PFS – apomorfina we wlewie</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>b/d – brak danych</p> <p>BSN – <i>BlueShield of Northeastern</i></p> <p>CADTH - <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i></p> <p>CADTH – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i></p> <p>CDLCI - ciągłe wlewy lewodopy z karbidopą</p> <p>ChP – choroba Parkinsona</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>COMT – Metylotransferaza katecholowa</p> <p>CSAI - ciągłe wlewy podskórna apomorfiny</p> <p>CSI – (ang. <i>continuous subcutaneous infusion</i>) – ciągła infuzja podskórna, podskórny wlew ciągły</p> <p>DA – agoniści dopaminergiczni (ang. <i>Dopaminergic agonist</i>)</p> <p>DBS – głęboka stymulacja mózgu (ang. <i>Deep Brain Stimulation</i>)</p> <p>DBS STN – (ang. <i>subthalamic nucleus deep brain stimulation</i>) – obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych)</p> <p>DDD – dzienna dawka leku</p> <p>DUO – Duodopa</p> <p>EFNS – <i>European Federation of Neurological Society</i></p> <p>EFTA – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu</p> <p>FDA – <i>Food and Drug Administration</i></p> <p>GPI – gałka biała (ang. <i>Globus Pallidus Interna</i>)</p> <p>GRADE – (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>) system oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń</p> <p>HAS – <i>Haute Autorité de Santé</i></p> <p>HAS - <i>Haute Autorité de Santé</i>,</p> <p>HY – skala Hoehn i Yahr</p> <p>ICUR – współczynnik koszty-żyteczność</p> <p>ITT – analiza pacjentów w grupach zgonych intencją leczenia (ang. <i>Intention-to-terat</i>)</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>LCIG - żel dojelitowy lewodopy z karbidopą</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>MAOB – inhibitor monoaminooksydazy</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MDS-ES – <i>Movement Disorders Society – European Section</i></p> <p>MMSE – <i>Mini Mental State Examination</i></p> <p>NCCC – <i>National Collaborating Centre for Chronic Conditions</i></p> <p>ND – Nie dotyczy</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NHS – <i>National Health Service</i></p> <p>NICE – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i></p> <p>NICE - <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i></p> <p>NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>NOS – (ang. <i>The Newcastle-Ottawa</i>) – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych</p> <p>OR - (ang. <i>Odds Ratio</i>) iloraz szans</p> <p>OTD – optymalna terapia doustna</p>

PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PDQ-39 – Kwestionariusz oceniający jakość życia u osób z chorobą Parkinsona (ang. *Parkinson's Disease Questionnaire*)

PEG – przeszłokólna endoskopowa gastrostomia

Pkt - punkty

PLC – placebo

PSC – *Parkinson Society Canada*

PTAC - *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*

PTChP – Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń

QALY – rok życia skorygowany o jakość

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS – (ang. *Risk Sharing Scheme*) instrument dzielenia ryzyka

SD – odchylenie standardowe

SEM – błąd standardowy

SEN – *Sociedad Espanola de Neurologia*

SIGN – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SMC - *Scottish Medical Consortium*

SMC – *Scottish Medicines Consortium*

SNS – *Swiss Neurological Society*

SOC - terapia standardowa

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

UE – Unia Europejska

UPDRS – Ujednoliconą Skala Oceny Choroby Parkinsona (ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*)

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

WSST – Test szybkości stawiania kroków (ang. *Webster step seconds test*)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3. Ocena analizy klinicznej	18
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	39
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	40
3.3. Efektywność praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	45
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	45
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	45
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	45
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	47
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	52
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	53
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	54
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	61
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	64
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	66
4. Ocena analizy ekonomicznej	67
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	67
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	68
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	76
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	77
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	77
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	77
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	78
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	79
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	83
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	84
5. Ocena analizy wpływu na budżet	84
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	84

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	85
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	86
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	86
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	89
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	89
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	89
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	89
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	90
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	90
9.1. Rekomendacje kliniczne	90
9.2. Rekomendacje refundacyjne	91
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	91
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	92
11. Opinie ekspertów	92
12. Kluczowe informacje i wnioski	94
13. Źródła	97
14. Załączniki	99

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-4610-448/MS/14

01.10.2014

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: APO-go PFS (apomorphini hydrochloridum), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampułko-strzykawek po 10 ml

Wnioskowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

BRITANNIA PHARMACEUTICALS LIMITED

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

BRITANNIA PHARMACEUTICALS LIMITED

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

- BRITANNIA PHARMACEUTICALS LIMITED – APO-go PEN, APO-go Ampoules
- EVER Neuro Pharma GmbH – Dacepton

http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Poniżej podano produkty lecznicze, które aktualnie znajdują się na liście leków refundowanych we wskazaniu choroba Parkinsona:

1. Actavis Polska – ropinirolum, Raponer, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg; ropinirolum, Raponer, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg; ropinirolum, Raponer, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg;
2. Adamed – ropinirolum, Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg; ropinirolum, Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg; ropinirolum, Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg;
3. Apotex Inc. – ropinirolum, ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg; ropinirolum, ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg; ropinirolum, ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg;
4. Desma – biperidenum, Akineton, tabl., 2 mg; biperidenum, Akineton, tabl., 2 mg; biperidenum, Akineton, tabl., 2 mg; biperidenum, Akineton, tabl., 2 mg;
5. EGIS – ropinirolum, Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg; ropinirolum, Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg; ropinirolum, Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg;
6. Filofarm – bromocriptinum, Bromocorn, tabl., 2,5 mg;
7. GlaxoSmithKline – ropinirolum, Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg; ropinirolum, Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg; ropinirolum, Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg; ropinirolum, Requip, tabl. powl., 0,5 mg; ropinirolum, Requip, tabl. powl., 1 mg; ropinirolum, Requip, tabl. powl., 2 mg; ropinirolum, Requip, tabl. powl., 5 mg;
8. ICN Polfa Rzeszów/Valeant – selegilinum, Selgres, tabl. powl., 5 mg.
9. Krka – ropinirolum, Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg; ropinirolum, Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg;
10. Krka – ropinirolum, Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg; ropinirolum, Rolpryna SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg; ropinirolum, Rolpryna SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg; ropinirolum, Rolpryna SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg;
11. MSD Polska – levodopum + carbidopum, Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg;
12. Orion – ropinirolum, Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg; ropinirolum, Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg; ropinirolum, Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg;
13. Pharma Swiss – ropinirolum, Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg; ropinirolum, Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg; ropinirolum, Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg;
14. Polpharma – ropinirolum, Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg; ropinirolum, Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg; ropinirolum, Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg; selegilinum, Segan, tabl., 5 mg;
15. Proterapia – amantadinum, Viregyt-K, kaps., 100 mg;
16. Roche – levodopum + benserazidum, Madopar HBS, kaps., 100+25 mg; levodopum + benserazidum, Madopar, kaps., 100+25 mg; levodopum + benserazidum, Madopar, kaps., 12,5+50 mg; levodopum + benserazidum, Madopar, kaps., 50+200 mg; levodopum + benserazidum, Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 12,5+50 mg; levodopum + benserazidum, Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg; levodopum + benserazidum, Madopar, tabl., 50+200 mg;
17. Sandoz – bromocriptinum, Bromergon, tabl., 2,5 mg;
18. Sandoz/Lek Polska – levodopum + carbidopum, Nakom Mite, tabl., 100+25 mg; levodopum + carbidopum, Nakom, tabl., 250+25 mg;
19. Servier – piribedilum, Pronoran, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg;
20. Teva Pharmaceuticals Polska – ropinirolum, Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg; ropinirolum, Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg; ropinirolum, Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg;
21. Vipfarm – ropinirolum, Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg; ropinirolum, Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg; ropinirolum, Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg; ropinirolum, Aropilo, tabl. powl., 0,25 mg; ropinirolum, Aropilo, tabl. powl., 0,5 mg; ropinirolum, Aropilo, tabl. powl., 1 mg; ropinirolum, Aropilo, tabl. powl., 2 mg; ropinirolum, Aropilo, tabl. powl., 5 mg;

http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0008/23795/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: APO-go PFS, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampułko-strzykawkę po 10 ml, kod EAN: 5909991000240 we wskazaniu: wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, czyli leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona, wpłynął do AOTM dnia 01 października 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-4610-448/MS/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz:

- [REDAKTOWANE], 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 kliniczna. Data zakończenia analizy: 13 sierpnia 2014 r. Instytut Arcana, Kraków 2014.
- [REDAKTOWANE], 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. Data zakończenia analizy: 13 sierpnia 2014 r. Instytut Arcana, Kraków 2014.
- [REDAKTOWANE], 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 wpływu na system ochrony zdrowia, Data zakończenia analizy: sierpień 2014 r. Instytut Arcana, Kraków 2014.
- [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna produktu leczniczego APO-go PFS® (apomorfina, roztwór do infuzji) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. Data zakończenia analizy: sierpień 2014 r. Instytut Arcana, Kraków 2014.
- [REDAKTOWANE], Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego APO-go PFS (apomorfina, roztwór do infuzji). Instytut Arcana, Kraków 2014.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazał fakt, że „podanie substancji apomorphinum, w wyselekcjonowanej sub-populacji pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona zostało 19 sierpnia 2013 r. pozytywnie zaopiniowane w Rekomendacji Prezesa AOTM nr108/2013. Jak dotąd, produkty lecznicze zawierające apomorphinum do podawania podskórnego nie są objęte refundacją.” W związku z czym ma nadzieję, „że niniejszy wniosek refundacyjny zostanie pozytywnie rozpatrzony, dzięki czemu pacjenci najbardziej dotknięci chorobą Parkinsona uzyskają dostęp do skutecznej farmakoterapii.”

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 29 października 2014 r., znak: AOTM-OT-4350-28(5)/PEC/2014. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 25 lipca 2014 r., znak: MZ-PLR-4610-646/MS/14 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełnienia na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg procesu oceny wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

Dnia 20 listopada 2014 r. Agencja otrzymała od MZ, pismem z dnia 17 listopada 2014 r. znak: MZ-PLR-4610-646(1)/MS/14, uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych, przekazane przez wnioskodawcę:

- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla preparatu APO-go PFS® (apomorfina) zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-4610-647/MS/14.

Po ponownej weryfikacji AOTM analizy przekazane przez wnioskodawcę spełniały wymagania określone w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia – apomorfina (roztwór do infuzji) w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona jest po raz drugi przedmiotem oceny Agencji.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP Nr 174/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 108/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 roku</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne Objęcie refundacją Produktu leczniczego Dacepton (apomorphini hydrochloridum), roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji, 10 mg/ml (50mg/5ml), ampułki 5ml, 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, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie”, Dacepton powinien być stosowany w ramach programu lekowego, wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> U pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, u których mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego występują nasilone powikłania ruchowe (np. przedłużające się stany „off” czy nasilone dyskinezy), i u których nie jest możliwe leczenie operacyjne (DBS) podstawową opcją terapeutyczną pozostaje podawanie apomorfiny w postaci iniekcji lub wlewów. Pomimo niedoboru badań klinicznych najwyższej jakości, dokumentujących skuteczność apomorfiny w tej grupie pacjentów, jest ona jednoznacznie rekomendowana przez towarzystwa naukowe (np. EFNS 2013, MDS-ES 2012; NHS 2012; Prescrire 2012). Ponadto, wyniki badań klinicznych o słabszej jakości potwierdzają skuteczność tej metody leczenia u pacjentów z chorobą Parkinsona w zaawansowanym stadium z obecnością powikłań ruchowych. Wyniki analizy ekonomicznej wykazały znaczne przekroczenie wskaźników efektywności kosztowej, dlatego konieczne jest obniżenie kosztu terapii np. przez zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli na jej osiągnięcie.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dacepton (chlorowodorek apomorfiny), roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, 10 mg/ml, kod EAN: 5909990959600, 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, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie”, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że podawanie apomorfiny w postaci iniekcji lub wlewów jest podstawową opcją 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. Odnaleziono wyniki badań klinicznych potwierdzające skuteczność tej metody we wnioskowanej populacji. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka w obecnym kształcie nie zapewnia osiągnięcia ustawowego progu użyteczności kosztowej, wobec czego pożądane jest przedstawienie innego rozwiązania skutkującego obniżeniem kosztu terapii. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, iż wnioskowana technologia jest jednoznacznie rekomendowana przez światowe towarzystwa naukowe, finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zasadne.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W poniższej tabeli przedstawiono stanowiska Rady Przejrzystości/Rady Konsultacyjnej oraz rekomendacje Prezesa AOTM dotyczące technologii stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Trihexyphenidyl			
Parkopan	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 297/2014 z dnia 6 października 2014 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Parkopan (Trihexyphenidyl) tabletki á 5 mg we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niedowład czterokończynowy utrwalony w przebiegu dziecięcego porażenia 	Nie dotyczy

		<p>mózgowego, - choroba Parkinsona.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W aktualnym stanie prawnym i faktycznym pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona mają zapewniony dostęp do leczenia z wykorzystaniem nowych technologii medycznych w ramach aktualnie obowiązującego obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W ramach JPG w leczeniu choroby Parkinsona w Polsce refundowane jest również wszczepienie stymulatora nerwu błędnego</p> <p>Nie odnaleziono informacji o produktach zawierających substancję czynną triheksyfenidyl poza datą pierwszego pojawienia się substancji na rynku 05/06/1956. Zdaniem eksperta lek ten jest obecnie już historyczny, nie wymaga refundowania, można go zastąpić dostępnym biperidenem (Akineton).</p>	
Lewodopa+karbidopa			
Duodopa	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2012 z dnia 10 września 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 64/2012 Prezesa AOTM z dnia 10 września 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za uzasadnione finansowanie produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) we wskazaniu: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona w ramach programu lekowego pod warunkiem zawężenia wskazań do osób, które mają przeciwwskazania do stosowania „głębokiej stymulacji mózgu”. Ponadto Rada nie zaleca proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i zaleca przyjęcie mechanizmu dzielenia ryzyka prowadzącego do zapewnienia efektywności kosztowej przez obniżenie ceny produktu do 633,92 zł. Dla pacjenta produkt powinien być bezpłatny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada podziela ocenę The Movement Disorder Society zgodnie z którą dostępne wyniki badań wskazują, że dojelitowe wlewy lewodopy są terapią prawdopodobnie skuteczną w przypadku fluktuacji ruchowych i dyskinez. Stosowanie tej metody jest związane z akceptowalnym ryzykiem powikłań. Biorąc pod uwagę próg opłacalności wynoszący 99 543 zł/QALY przedmiotowa technologia jest nieopłacalna ze względu na znacznie przekroczony wskaźnik ICUR wynoszący w zależności od przyjętego wariantu w analizie podstawowej około 470 – 360 tys. zł/QALY. Aby uzyskać akceptowalny współczynnik kosztów efektywności należałoby obniżyć cenę preparatu Duodopa do około 630 zł (biorąc pod uwagę wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika oraz wspólnej, w zależności od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka). Technologia ma status leku sierocznego.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) żel dojelitowy, 20 mg/ml + 5 mg/ml, 7 kasetek po 100 ml w ramach programu lekowego: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W ocenie Prezesa Agencji, przedmiotowa technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją z uwagi na spodziewane korzyści kliniczne w wąskiej, wyselekcjonowanej grupie chorych, u których inne metody leczenia przyjęte w tym wskazaniu przestały być skuteczne lub są nietolerowane. Ponadto stosowanie przedmiotowej technologii jest związane z akceptowalnym ryzykiem powikłań.</p>
Tolkapon			
Tasmar	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 69/21/2010 z dnia 4 października 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych leku Tasmar (to kapon) w leczeniu choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie przedstawiono przekonywających danych dotyczących przewagi w zakresie efektywności klinicznej i kosztowej tolkaponu nad entakaponem, innym inhbitem COMT, który był już</p>	Nie dotyczy

		ocenił i uzyskał negatywną rekomendację Rady. Ponadto, istnieją doniesienia o mniej korzystnym profilu bezpieczeństwa tolkaponu w porównaniu do entakaponu, wobec czego Rada nie rekomenduje finansowania tolkaponu ze środków publicznych.	
Lewodopa+karbidopa+entakapon			
Stelavo	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 45/13/2010 z dnia 10 czerwca 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych preparatu złożonego levodopum, carbidopum, entacaponom (Stelavo) w chorobie Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że wobec poprzedniego negatywnego stanowiska dotyczącego entakaponu oraz wyższego kosztu preparatu Stelavo niż koszt poszczególnych składników preparatu, nie ma podstaw do rekomendowania finansowania tego produktu leczniczego ze środków publicznych.	Nie dotyczy
Entakapon			
Comtess	Stanowisko nr 17/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych entakaponu (Comtess) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione dowody naukowe wskazują na przewagę entakaponu nad placebo w zakresie kontroli objawów choroby Parkinsona, ale sugerują również niższą efektywność kliniczną od innych preparatów stosowanych w połączeniu z lewodopą. Koszt terapii entakaponem jest bardzo wysoki i nie znajduje uzasadnienia w lepszej efektywności klinicznej lub bezpieczeństwie leczenia. Przedstawiona przez wnioskodawcę nieaktualna i niewiarygodna analiza ekonomiczna uniemożliwia ocenę efektywności ekonomicznej oraz wpływu refundacji na budżet.	Nie dotyczy
Rasagilina			
Azilect	Stanowisko nr 16/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych rasagiliny (Azilect) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił analiz porównujących rasagilinę do selegiliny, leku z tej samej grupy inhibitorów MAO-B, powszechnie stosowanego, dużo mniej kosztownego i refundowanego ze środków publicznych w Polsce. Rasagilina jest efektywna w porównaniu do placebo, ale brak możliwości porównania z selegiliną uniemożliwia określenie wartości terapeutycznej w warunkach praktyki klinicznej oraz jest przyczyną niskiej wiarygodności analiz ekonomicznych. Dodatkowym argumentem za stosowaniem rasagiliny miałyby być jej domniemane działanie neuroprotektyjne, ale nie przedstawiono wiarygodnych danych wskazujących na takie działanie u chorych na chorobę Parkinsona.	Nie dotyczy
Rotygotyna			
Neupro	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2012, nr 53/2012,	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN: 5909990587636, EAN: 5909990587643 EAN:5909990587667, EAN:	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN: 5909990587636, EAN: 5909990587643 EAN:5909990587667,

	<p>nr 54/2012, nr 55/2012, nr 56/2012, nr 57/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 42/2012, 43/2012, 44/2012, 45/2012, 46/2012, 47/2012 Prezesa AOTM z dnia 22 sierpnia 2012 r.</p>	<p>5909990587674, EAN: 5909990587711, EAN:5909990587728), we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rotygotyna ma podobną skuteczność jak ropinirol, jest jednak znacznie droższa.</p>	<p>EAN: 5909990587674, EAN: 5909990587711, EAN:5909990587728), we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy. Wyniki porównań pośrednich i bezpośrednich rotygotyny z komparatorami proponowanymi w materiałach dostarczonych przez wnioskodawcę, nie wskazują istotnych statystycznie różnic na korzyść rotygotyny w zakresie istotnych klinicznie badanych punktów końcowych, natomiast w grupach rotygotyny istotnie statystycznie częściej obserwowana dyskinezy. Wyniki analiz ekonomicznych wnioskodawcy jednoznacznie wskazują, że objęcie rotygotyny refundacją wygeneruje wyższe koszty inkrementalne zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i poszerzonej perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia + pacjent).</p>
<p>Neupro</p>	<p>Stanowisko nr 15/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych rotygotyny (Neupro) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione dowody naukowe wskazują, że jakkolwiek rotygotyna ma przewagę nad placebo w zakresie kontroli objawów choroby Parkinsona, jednak jest mniej skuteczna od innego agonisty dopaminy – ropirinolu, leku obecnie refundowanego ze środków publicznych w Polsce. Nie przedstawiono dowodów, iż odmienna od innych leków stosowanych w tym schorzeniu droga podania – system transdermalny, przekłada się na dodatkowy efekt terapeutyczny lub jest bezpieczniejsza dla pacjenta. Przedstawione analizy ekonomiczne są niewiarygodne i nie pozwalają na wnioskowanie co do kosztów terapii rotygotyną. Wyraźnie wyższy koszt jednostkowy leku oraz niższa od porównywanego preparatu efektywność kliniczna sugerują jednak, że terapia rotygotyną jest droższa i nie daje przy tym dodatkowych korzyści klinicznych.</p>	<p>Nie dotyczy</p>

Dodatkowo Rada Przejrzystości wydała opinię nr 26/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r., w której uważała za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne:

- donepezyl we wskazaniach: otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego, otępienie w przebiegu choroby Parkinsona;
- rywastygmina we wskazaniu: otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego,
- kwetiapina we wskazaniu: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Choroba Parkinsona (ChP) należy do pierwotnych schorzeń zwyrodnieniowych układu pozapiramidowego, zajmuje układ nigrostriatalny i przebiega z objawami zespołu hipertoniczno-hipokinetycznego, na który składają się: sztywność mięśni, spowolnienie ruchowe oraz drżenie spoczynkowe.

Choroba postępuje w czasie, poczynając od występowania umiarkowanych zaburzeń ruchowych w postaci problemów z poruszaniem się i aktywnością życia codziennego we wczesnym stadium, aż do osiągnięcia ciężkiej niesprawności w stadium zaawansowanym prowadzącej do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób. Dodatkowo stan pacjenta pogarszają zaburzenia pozaruchowe (m.in. depresja, otępienie, zaburzenia snu, zaburzenia wegetatywne) (Mazur 2007, Szczeklik 2011).

Epidemiologia

Parkinsonizm należy do jednej z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego (Mazur 2007). Według aktualnych danych w Polsce na chorobę Parkinsona cierpi około 80 tysięcy osób. Rocznie rozpoznaje się to schorzenie u około 1% osób powyżej 60 roku życia (Gałązka-Sobotka 2014).

Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia parkinsonizmu jest wiek. Choroba ta rzadko występuje poniżej 50 roku życia, a wraz z wiekiem częstość jej występowania stopniowo wzrasta. W grupie wiekowej 50-54 lat współczynnik zapadalności wynosi 20/100 000, a w grupie wiekowej 60-64 już 30/100 000. Powyżej 65 roku życia następuje gwałtowny wzrost zapadalności i wśród osób w wieku 70-74 lat wynosi 80/100 000. Choć płęć nie ma zasadniczego znaczenia, to obserwuje się, iż w grupach wiekowych powyżej 70 roku życia częściej chorują mężczyźni – współczynnik wśród mężczyzn wynosi 100/100 000, a wśród kobiet 70/100 000 (Mazur 2007).

Etiologia i patogeneza

W etiopatogenezie choroby kluczową rolę odgrywa zwyrodnienie neuronów istoty czarnej śródmózgowia z ich zanikiem, co prowadzi do drastycznego niedoboru dopaminy w całym prążkowie. Umiarkowane obniżenie poziomu dopaminy w istocie czarnej wraz z wiekiem stanowi zjawisko niemal fizjologiczne. Dopiero gdy stężenie mediatora obniża się o ok. 80%, powodując znaczne upośledzenie przewodnictwa dopaminergicznego w jądrach podkorowych, zaczynają się ujawniać kliniczne objawy parkinsonizmu.

W dotychczasowych badaniach wskazuje się na następujące czynniki etiologiczne:

- genetyczne, dotyczące zwłaszcza wczesnych zachorowań i rodzinnego występowania;
- stres oksydacyjny, w którym zwiększone uwalnianie wolnych rodników powoduje uszkodzenie błon komórkowych i niekontrolowany napływ jonów wapnia do wnętrza neuronów istoty czarnej, co prowadzi do ich obumierania. Stwierdzono przy tym, że istotną rolę w tym procesie mogą odgrywać jony żelaza, których stężenie w istocie czarnej w chorobie Parkinsona jest wysokie;
- czynniki toksyczne, egzo- i endogenne, wśród których zwrócono szczególną uwagę na toksyczną substancję MPTP (1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna) (Mazur 2007).

Obraz kliniczny

Wczesny okres choroby

Na początku choroby dominują objawy ruchowe charakterystyczne dla zespołów parkinsonowskich: drżenie spoczynkowe, sztywność, bradykineza, problemy z zachowaniem równowagi. Symptomy te łatwo wówczas poddają się leczeniu farmakologicznemu. Do objawów od początku słabo poddających się takiej terapii należą dyzartria i zaburzenia równowagi (Sławek 2008).

Późny okres choroby

W zaawansowanym okresie ChP pogarsza się odpowiedź na leczenie dopaminergiczne i pojawiają się inne zaburzenia, ograniczające jakość życia chorego, które można podzielić na: "dopaminergiczne", zmniejszające się w efekcie optymalizacji leczenia lewodopą i/lub agonistami receptorów dopaminowych, i "niedopaminergiczne", nieustępujące pod wpływem modyfikacji tych leków (Sławek 2012).

Zaburzenia „dopaminergiczne”

W późnym okresie choroby, w wyniku długotrwałego stosowania lewodopy uznawanej za złoty standard w leczeniu ChP, występują dodatkowo fluktuacje ruchowe i dyskinezy. Fluktuacje i dyskinezy pojawiają się u ponad 50% chorych z ChP w ciągu pierwszych 3 lat leczenia.

Fluktuacje ruchowe przejawiają się w formie nieregularnych zmian sprawności ruchowej pacjenta. Obejmują one:

- opóźnienie działania leku (*delayed on*),
- skrócenie czasu jego działania (*wearing off*),
- brak efektu leczniczego (*dose failure*),

- zespół przełączenia (*on/off phenomenon*), podczas którego występują naprzemienne okresy działania i braku działania leku (Sławek 2012).

Dyskinezy są to niezamierzone i nieskoordynowane ruchy o zróżnicowanym natężeniu, mające charakter dystoniczny lub płasawiczny. Najczęściej obserwowanymi są dyskinezy szczytu dawki (*peak-dose dyskinesia*), ujawniające się w fazie *on* w momencie uzyskania przez lewodopę maksymalnego stężenia w osoczu, dyskinezy dwufazowe, gdy narasta stężenie lewodopy w osoczu i pacjent przechodzi z fazy *off* do fazy *on* lub dyskinezy stanu *off* (końca dawki) – najczęściej nocna lub ranna dystonia stopy. Dyskinezy mogą przejawiać się również w postaci nagłego zatrzymania chodu (*freezing*) (Sławek 2012).

Zaburzenia „niedopaminergiczne”

W późnym okresie choroby, wraz z rozszerzeniem się procesu neurodegeneracji na inne struktury mózgowia i układ autonomiczny, dochodzi dodatkowo do wystąpienia uciążliwych objawów pozaruchowych:

- zaburzenia autonomiczne – hipotonia ortostatyczna, częste nocne oddawanie moczu, impotencja, zaparcia, zaburzenia termoregulacji;
- zaburzenia nastroju – lęk, depresja, apatia;
- zaburzenia poznawcze – łagodne wybiórcze deficyty, otępienie;
- zaburzenia psychiatryczne – omamy, urojenia;
- zaburzenia snu (Sławek 2012).

Powikłania choroby Parkinsona mają swoje źródło zarówno w postępie samej choroby, jak i w rodzaju podjętej farmakoterapii. Uważa się, że główną przyczyną rozwoju powikłań ruchowych jest pulsacyjne stymulowanie neuronów dopaminowych prądkowia przez przyjmowane leki.

Pozostałymi powikłaniami związanymi z chorobą Parkinsona są: zapalenie płuc (wywołane osłabieniem odruchu kaszlowego i większą wrażliwością na infekcje), zakażenie układu moczowego (wywołane zaburzeniami funkcjonowania pęcherza moczowego i zaleganiem moczu), upadki i ich następstwa (Szczekliak 2011, Sławek 2008, Sławek 2012, Bogucki 2010).

Diagnostyka

Na początku choroby występują zazwyczaj trudności w ustaleniu prawidłowego rozpoznania. Opublikowane zalecenia dotyczące rozpoznawania ChP opracowane przez zespół ekspertów *European Federation of Neurological Society (EFNS)* oraz *Movement Disorders Society – European Section (MDS-ES)* mają za zadanie ułatwić lekarzom poruszanie się w szerokim zakresie możliwości diagnostycznych (Fischer 2013).

Zalecają one stosowanie w praktyce klinicznej kryteriów *Queen Square Brain Bank*, stosowanie testów węchu, u wybranych chorych – badań genetycznych, a w określonych sytuacjach klinicznych – badań obrazowych (ultrasonografia przezczaszkowa, obrazowanie rezonansu magnetycznego, badanie DaTSCAN, scyntygrafia serca z użyciem [123I]-metajodobenzylguanidyny (MIBG) [Fischer 2013].

Kryteria rozpoznania idiopatycznej ChP opracowane przez *Queen Square Brain Bank*¹ przewidują proces diagnostyczny składający się z 3 etapów. W pierwszym należy ustalić ogólne rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego - występujące spowolnienie ruchowe oraz jeden z następujących: sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe o częstotliwości 4-6 Hz, zaburzenia postawy niedające się wytłumaczyć zaburzeniami wzrokowymi, błędnikowymi, mózdkowymi lub czucia głębokiego. W kolejnym etapie należy wykluczyć stany i objawy przemawiające przeciwko rozpoznaniu idiopatycznej ChP np. udary mózgu w przeszłości i skokowe narastanie objawów parkinsonowskich, wielokrotne urazy głowy, przebyte zapalenie mózgu, długotrwała remisja, guz mózgu lub wodogłowie w obrazie tomografii komputerowej czy objaw Babińskiego. W ostatnim etapie rozpoznania wymaganym jest stwierdzenie co najmniej 3 objawów przemawiających za rozpoznaniem idiopatycznej ChP. Są to: jednostronny początek, drżenie spoczynkowe, postępujący charakter choroby, utrzymująca się asymetria objawów, bardzo dobra odpowiedź kliniczna na lewodopę, ruchy mimowolne o charakterze płasawicznym w czasie leczenia lewodopą, utrzymująca się przez co najmniej 5 lat skuteczność lewodopy, ewolucja objawów przez co najmniej 10 lat, hiposomia oraz halucynacje wzrokowe (Berardelli 2013).

¹ Kryteria kliniczne *Queen Square Brain Bank* są zbieżne z rekomendowanymi często kryteriami *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*. Jedyną różnicą polega na tym, iż w trzecim etapie stawiania rozpoznania w kryteriach zaproponowanych przez *Queen Square Brain Bank* można wybierać objawy z poszerzonej listy (dodatkowo wymienione zostały halucynacje wzrokowe i hiposomia).

Leczenie i cele leczenia

Do celów leczenia w chorobie Parkinsona zalicza się:

- zwolnienie postępu choroby (neuroprotekcja, neuromodulacja);
- zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych (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;
- odtworzenie uszkodzonych struktur nerwowych i przywrócenie zaburzonych funkcji neuronalnych (terapia genowa, czynniki troficzne, przeszczepy komórkowe) (Mazur 2007, Sławek 2012).

Postępowanie we wczesnym okresie choroby:

Nie ustalono jednej powszechnie uznanej metody rozpoczynania leczenia w przypadkach świeżo rozpoznanej ChP. Leczenie we wczesnym okresie wymaga rozważenia dwóch równoległych sposobów postępowania, obejmujących potencjalne leczenie neuroprotekcyjne (inhibitory MAO-B: selegilina, rasagilina; amantadyna; koenzym Q-10) - wdrażane głównie u chorych w młodszym wieku z dłuższym oczekiwanym przeżyciem i leczenie objawowe (lewodopa, agoniści receptorów dopaminowych, COMT, leki cholinolityczne, amantadyna, MAO-B) (Szczeklik 2011, Sławek 2012).

Postępowanie w zaawansowanym okresie choroby:

W zależności od stanu klinicznego pacjenta stosuje się różne strategie leczenia polegające głównie na zoptymalizowaniu terapii doustnej.

W leczeniu skrajnie zaawansowanej ChP, po wyczerpaniu innych możliwości leczenia stosuje się zabieg obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego, podskórne wlewy z apomorfiny, dojelitowe wlewy z lewodopy z karbidową w postaci żelu (Sławek 2012).

Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba ma charakter postępujący - narastają zaburzenia ruchowe, trudności w poruszaniu się, upadki. W zaawansowanym stadium choroba powoduje ciężką niesprawność, prowadzącą do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób.

U 80-90% nieleczonych chorych po 15 latach dochodzi do znacznej niepełnosprawności lub śmierci. Leczenie wydłuża okres sprawności o 7-10 lat. Czynniki pogarszającymi rokowanie (szybsze nasilenie się zaburzeń ruchowych i krótsze przeżycie) u chorego ze świeżo rozpoznaną ChP są: starszy wiek w chwili ujawnienia się choroby, współistniejące choroby, sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe będące pierwszymi objawami i gorsza odpowiedź na lewodopę (Szczeklik 2011).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	APO-go PFS, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 amp.-strzyk., EAN: 5909991000240
Substancja czynna	apomorfina
Droga podania	ciągły wlew podskórny za pomocą minipompy infuzyjnej i (lub) pompy strzykawkowej
Mechanizm działania	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 (co – jak się uważa – jest wykładnikiem presynaptycznego hamowania uwalniania dopaminy endogennej), to jej wpływ na zaburzenia ruchowe w chorobie Parkinsona jest najprawdopodobniej wynikiem oddziaływania na receptory postsynaptyczne. To dwufazowe działanie obserwowane jest też u ludzi.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	niecentralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	21.08.2012 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	21.08.2012 r.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>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.</p> <p>Ustalenie dawki progowej</p> <p>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.</p> <p>Stabilizacja leczenia</p> <p>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.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z depresją oddechową, otępieniem, zaburzeniami psychiatrycznymi lub upośledzoną czynnością wątroby. • u pacjentów, u których występuje odpowiedź „on” na lewodopę wiklaną ciężkimi dyskinezami lub dystonią. • u pacjentów z nadwrażliwością na apomorfina lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego. • u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	ryczałt

Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Analitik AOTM odnalazł 15 rekomendacji klinicznych dotyczących aktualnych standardów postępowania w terapii zaawansowanej choroby Parkinsona, w tym odnoszących się do leczenia stanów *on-off*, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych: PTChP 2014, SNS 2014, SEN 2013, EFNS/MDS-ES 2013, APDS 2012, PSC 2012, NHS 2012 i 2011, Prescrire 2012, SIGN 2010, BlueShield of Northeastern (BSN) 2007, NICE 2006, AAN 2006, NCCC 2006, AHRQ 2003. Dodatkowo odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące stosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (DBS) stosowanej w ChP: *Blue Cross* 2014, AANN 2009. W tabeli 6 zestawiono informacje o stosowanych sposobach leczenia choroby Parkinsona, w tym jej zaawansowanego stadium.

W wytycznych praktyki klinicznej, w pierwszej linii terapii zaburzeń motorycznych najczęściej wskazywane są:

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

W zaawansowanej chorobie Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi zalecane są następujące opcje terapeutyczne:

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

DBS jest zazwyczaj określana jako terapia dla chorych pacjentów w zaawansowanym stadium ChP, których objawy nie są wystarczająco kontrolowane przez farmakoterapię (najlepszą terapię farmakologiczną), w dobrym ogólnym stanie zdrowia, bez poważnych schorzeń towarzyszących, odpowiadających na leczenie lewodopą (co jest także kryterium diagnostycznym ChP), którzy nie mają problemów psychicznych, takich jak depresja i demencja. Chociaż w większości wytycznych DBS pojawia się jako jedna z opcji terapeutycznych obok wlewów z lewodopy i karbidowy w postaci żelu oraz obok apomorfiny, warto zwrócić uwagę na fakt, iż w polskich (PTChP 2014), szwajcarskich (SNS 2014), a także hiszpańskich (SEN 2013) wytycznych, głęboka stymulacja mózgu jest rekomendowana w pierwszej kolejności.

Apomorfina jest w wytycznych zalecana u chorych ze stałymi fluktuacjami ruchowymi, którzy nadal odpowiadają na leki dopaminergiczne, ale u których odpowiedź nie jest wystarczająca, lub u chorych, którzy nie tolerują terapii, lub u chorych, którzy nie mogą przyjmować innej terapii doustnej, np. innych agonistów dopaminy, inhibitorów MAO-B i COMT oraz przygotowanych do rozważenia terapii podawanej we wstrzyknięciach, gdy mają odpowiednie wsparcie.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: fluktuacje ruchowe, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych u pacjentów z ChP [opracowanie własne]

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTChP 2014 (Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń)	<p>Wszystkie metody leczenia zaawansowanej postaci choroby Parkinsona stosuje się po wyczerpaniu możliwości optymalnej terapii doustnej/transdermalnej lub wtedy, kiedy terapia ta powoduje niemożliwe do zaakceptowania lub groźne działania niepożądane.</p> <p>Głęboka stymulacja mózgu: Jako metoda leczenia <u>powinna być stosowana w pierwszej kolejności</u> u wszystkich pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji i u których nie występują przeciwwskazania. Kryteria kwalifikacji są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ rozpoznanie choroby Parkinsona na podstawie kryteriów <i>United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank</i>, ➤ co najmniej 5-letni czas trwania choroby; ➤ wiek chorego <70 r. ż. (zastosowanie DBS u starszych pacjentów każdorazowo wymaga starannego rozważenia potencjalnych korzyści i objawów ubocznych); ➤ wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej lekami doustnymi (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu trwania stanów <i>off</i> i/lub (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera); ➤ zachowana odpowiedź na lewodopę (różnica wyn. ku III części skali UPDRS pomiędzy stanem <i>off</i> i <i>on</i> wynosząca ≥ 33%); ➤ niewystępowanie objawów otępienia; ➤ niewystępowanie depresji i zaburzeń nastroju innych niż związane ze stanem <i>off</i>; ➤ niewystępowanie istotnych objawów psychiatrycznych; ➤ niewystępowanie istotnych zmian zanikowych oraz hiperintensywnych w obrazie rezonansu magnetycznego mózgu; ➤ niewystępowanie przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora wynikających z chorób współistniejących. <p>Podskórne wlewy apomorfiny: Kryteria kwalifikujące do terapii ciągłymi wlewami apomorfiny to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ prawidłowo rozpoznana ChPo co najmniej 5-letnim czasie trwania; ➤ wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi (≥ 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. <p>Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą: Kryteria kwalifikujące do terapii dojelitowymi wlewami lewodopy z karbidopą są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ prawidłowo rozpoznana ChPo co najmniej 5-letnim czasie trwania; ➤ wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera); ➤ niewystępowanie przeciwwskazań do założenia PEG; ➤ niewystępowanie objawów nasilonego otępienia; ➤ codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna.
Szwajcaria	SNS 2014	<p>W leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona, może być rozważonych kilka strategii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ W przypadku pacjentów, u których nawrót objawów występuje przed przyjęciem kolejnej dawki leków dopaminergicznych, można zastosować kontrolowane uwalnianie lewodopy. Inhibitory COMT mogą być zastosowane u pacjentów leczonych lewodopą (entakapon lub to kapon jeśli entakapon jest nieskuteczny; tolkapon wymaga monitorowania enzymów wątrobowych). Można zastosować kombinację agonistów i lewodopy, inhibitory MAO-B (selegelina, rasagilina) mogą być włączone do leczenia

		<p>lub lewodopa może być podawana z większą częstotliwością. Czasami kilka z tych podejść można stosować jednocześnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dyskinezy zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie stymulacji dopaminergicznej, która mimo wszystko nie zawsze jest tolerowana, ze względu na pogarszanie się objawów motorycznych. W niektórych przypadkach korzystne może okazać się podanie amantadyny, której efekty terapeutyczne zazwyczaj utrzymują się przez okres jednego roku. W poszczególnych przypadkach można zastosować klozapinę. Jeśli dyskinezy utrzymują się pomimo podjętego leczenia należy rozważyć zastosowanie DBS lub ciągłej stymulacji dopaminergicznej. ➤ U pacjentów z zaawansowaną postacią choroby oraz fluktuacjami, którzy nie stanowią kandydatów do leczenia DBS (np. ze względu na ich wiek), można zastosować inne formy leczenia oparte na stosowaniu zewnętrznych pomp. Należą do nich podskórne wlewy apomorfiny lub dojelitowa aplikacja lewodopy za pośrednictwem PEG. Systemy te zapewniają bardziej stabilne dostarczanie leków. Jednocześnie wymagają specjalistycznego zespołu do rozpoczęcia leczenia i obserwacji. ➤ Pacjenci, którzy po operacji nie są w stanie przetykać, mogą być leczeni lewodopą za pośrednictwem sondy nosowo-żołądkowej z powtarzalnymi wstrzyknięciami apomorfiny podskórnie, z plasterem zawierającym rotygotynę lub wlewem amantadyny przez krótki okres czasu. ➤ Obecnie DBS pozostaje najlepszą metodą chirurgicznego leczenia ChP. Do leczenia DBS kwalifikują się pacjenci, którzy cierpią z powodu drżeń i nie reagują wystarczająco na leczenie, a także pacjenci, u których fluktuacje ruchowe i dyskinezy nie są kontrolowane w dostateczny sposób. Pacjenci kwalifikowani do DBS nie powinni mieć ciężkich objawów nie związanych z podawaniem lewodopy (włączając w to demencję) i zazwyczaj nie powinni przekraczać 75 roku życia, choć ogólna kondycja zdrowotna ma w tym przypadku dużo większe znaczenie niż wiek chronologiczny. Poza drżeniem, najlepszy możliwy rezultat wynikający z leczenia DBS koresponduje z najlepszym możliwym stanem <i>on</i> w trakcie leczenia lewodopą, lecz bez fluktuacji ruchowych i dyskinez. Drżenia nawet jeśli nie ustępują w wystarczającym stopniu po DBS, to ustępują po zastosowaniu lewodopy.
USA	BCBSNC 2014 (Blue Cross Blue Shield of North Carolina)	<p>Jednostronna DBS wzgórza może być adekwatna dla pacjentów doświadczających drżenia nieodpowiadającego na leczenie, które jest wynikiem drżenia samoistnego lub choroby Parkinsona, kiedy poniższe kryteria są spełnione:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ drżenie powoduje znaczące ograniczenia dziennej aktywności oraz ➤ drżenie nie jest kontrolowane przez maksymalne dawki odpowiednich leków przez okres 3 miesięcy przed implantacją. <p>Jednostronna lub obustronna DBS gałki bladej lub jądra podwzgórza może być adekwatna u pacjentów z ChP, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ dobra odpowiedź na leczenie lewodopą oraz ➤ minimalny wynik w skali UPDRS pacjenta pozostającego bez leczenia 12 godzin, wynosi 30 punktów oraz ➤ komplikacje ruchowe nie są kontrolowane przez leczenie farmakologiczne. <p><u>DBS jest przeciwwskazana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ w jakimkolwiek wskazaniu które nie jest wymienione powyżej (pominięto jedno wskazanie, ponieważ nie dotyczy ChP); ➤ w innych zaburzeniach ruchowych związanych (ale nie ograniczonych do) ze stwardnieniem rozsianym, dyskinezami posttraumatycznymi oraz późnymi dyskinezami; ➤ w leczeniu przewlekłych klastrowych bólów głowy; ➤ w leczeniu innych psychiatrycznych lub neurologicznych schorzeń uwzględniających m.in. zespół Touretta, depresję, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, drgawki i epilepsję; ➤ w leczeniu pacjentów, którzy nie są dobrymi kandydatami do zabiegu chirurgicznego ze względu na niestabilne problemy medyczne; ➤ w przypadku pacjentów z rozrusznikiem serca; ➤ w przypadku pacjentów, których stan zdrowia wymaga częstego wykonywania badań rezonansu magnetycznego; ➤ w przypadku pacjentów z demencją, których stan mógłby wpłynąć na kooperację; ➤ w przypadku pacjentów, którzy mieli wykonywane iniekcje z toksyny botulinowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
Hiszpania	Konsensus Ekspertów i rekomendacje SEN 2013	<p><u>Konwencjonalne leczenie zaawansowanej ChP (z powikłaniami ruchowymi):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Lewodopa jest najskuteczniejszym lekiem w kontroli ruchowych objawów ChP i jest skuteczna zarówno we wczesnych jak i zaawansowanych stadiach choroby. ➤ Leczenie fluktuacji ruchowych i dyskinez lewodopą wymaga farmakokinetycznej interpretacji dominujących objawów. Zmiana dawki lub częstości dawkowania może zoptymalizować wchłanianie lewodopy, a jej transport można poprawić prowadząc dietę niskobiałkową. ➤ Dostępne aktualnie leki z grupy nieergolinowych agonistów dopaminy (ropinirol, premipeksol i rotygotyna) są skuteczne w ograniczaniu stanów <i>off</i> u chorych z ChP i fluktuacjami ruchowymi. ➤ Podskórne wstrzyknięcia apomorfiny skutecznie redukuje czas trwania stanów <i>off</i> u pacjentów z zaawansowaną ChP. ➤ Razagilina 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. ➤ Entakapon podawany z lewodopą jest lekiem skutecznym w zaawansowanej ChP; może redukować czas w stanie <i>off</i> skuteczniej niż leczenie lewodopą w monoterapii

		<p>(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.</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Tolkapon 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.➤ Amantadyna jest skuteczna w ChP, zarówno w monoterapii, jak i jako adjuwant; może ograniczać dyskinezy związane z lewodopą. <p><u>Leczenie chirurgiczne w zaawansowanej ChP (DBS)</u></p> <p>Na podstawie analizowanych w wytycznych badaniach, można stwierdzić, iż DBS jest użyteczną techniką w leczeniu motorycznych objawów choroby Parkinsona. W efektywny sposób redukuje stany <i>off</i> i dyskinezy, umożliwia stosowanie mniejszych dawek leków przeciwparkinsonowych i podnosi jakość życia pacjentów z zaawansowaną postacią choroby. Technika ta, która nie pozostaje bez ryzyka, jest związana z większą częstotliwością ciężkich zdarzeń niepożądanych niż w przypadku stosowania konwencjonalnego leczenia. Wszystkie czynniki powinny być wzięte pod uwagę w trakcie wyboru idealnego leczenia dla każdego z pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none">➤ 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 psychotycznych. Pacjenci, u których występowały zaburzenia psychiatryczne przed DBS wymagają ścisłego monitorowania.➤ U niektórych pacjentów po DBS może nastąpić pogorszenie dysarthrii.➤ Zaburzenia chodu, nagle zatrzymania chodu i upadki są względnie częste u niektórych pacjentów po DBS, co wskazuje na potrzebę lepszej selekcji kandydatów do tej metody leczenia. <p><u>Ciągłe wlewy apomorfiny w zaawansowanej ChP</u></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 apomorfinowego, 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 unikany przy ciężkich dyskinezach; może być stosowany w przypadkach łagodnych lub umiarkowanych dyskinez, pod warunkiem ścisłego monitorowania odpowiedzi.➤ 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>Chociaż, w przeciwieństwie do DBS, nie istnieją jasne kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia za pomocą ciągłych, podskórnych wlewów z apomorfiny, poniższe wskazania mogą służyć jako wytyczne do zastosowania leczenia tego typu:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Pacjenci z potwierdzoną chorobą Parkinsona odpowiadający na leczenie lewodopą,➤ Pozytywna odpowiedź w teście na odpowiedź na apomorfine,➤ Współpraca z opiekunami pacjenta;➤ Pacjenci, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikacji do DBS ze względu na wiek lub funkcjonowanie poznawcze;➤ Nie ma ograniczeń wiekowych;➤ Umiarkowane zaburzenia poznawcze nie stanowią przeciwwskazania do leczenia;➤ Zaburzenia równowagi w stanach <i>on</i> nie stanowią przeciwwskazania do leczenia;➤ Jakkolwiek leczenie nie wpływa na FOG w trakcie fazy <i>on</i>, może być stosowane u pacjentów z tym zaburzeniem w celu złagodzenia innych objawów fazy <i>off</i>.➤ Leczenie nie powinno być stosowane u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona oraz hipowentylacją, demencją, zaburzeniami psychotycznymi, niewydolnością wątroby, alergiami lub u pacjentów poniżej 18-ego roku życia.➤ Następujący pacjenci mogą stanowić kandydatów do leczenia za pomocą podskórnych wlewów z apomorfiny, jakkolwiek rekomenduje się zachowania ostrożności: pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona oraz współistniejącymi chorobami płuc, nerek lub chorobami sercowo-naczyniowymi; pacjenci z predyspozycjami do
--	--	--

		<p>nudności i wymiotów; starsi pacjenci; pacjenci z hipotonią ortostatyczną; pacjenci przyjmujący leki waz aktywne; pacjenci z arytmiami, a także pacjenci z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi.</p> <p><u>Ciągle dojelitowe wlewy lewodopy/karbidopy w zaawansowanej ChP:</u></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 różnicowana. ➤ W większości leczenia 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.
Europa	EFNS/MDS-ES 2013	<p><u>W leczeniu fluktuacji ruchowych (skrócenia działania leku <i>wearing off</i> lub zespołu przełączenia <i>on-off</i>) rekomendowane są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ zwiększenie dawki lewodopy; we wczesnej fazie, gdy fluktuacje dopiero stają się widoczne, zwiększenie częstości podawania lewodopy w ciągu dnia (trend do 4-6 dawek) pozwala łagodzić stany <i>off</i> [GPP]; ➤ dodanie inhibitorów COMT lub MAOB; nie można określić które leki powinny być dodane najpierw – jedyne badanie z porównaniem bezpośrednim wskazuje na brak różnic pomiędzy entakaponem i rasagilina [A]. To kapon mimo wyższej skuteczności niż entakapon, jest potencjalnie hepatotoksyczny i jest rekomendowany tylko u pacjentów, u których leczenie innymi lekami nie przynosi poprawy. Rasagilina nie powinna być dodawana do selegiliny [C] ze względu na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe; ➤ dodanie agonisty dopaminy – lekami pierwszego wyboru są nieergotaminowi agoniści, następnie drugiej linii pergoli i inni agoniści ergotaminowi [B/C]; ➤ zmiana ze standardowej lewodopy do formuły CR [C/GPP]; ➤ dodanie amantadyny lub leków antycholinergicznych – wyłącznie u chorych z opornymi stanami <i>off</i>, u których zawiodło powyższe leczenie dodanie tych leków może poprawić stan chorego w niektórych przypadkach [GPP]. <p><u>W leczeniu ciężkich fluktuacji ruchowych należy spróbować zmian w leczeniu rekomendowanych powyżej. Jeśli zmiany w leczeniu nie przynoszą rezultatu, rekomendowane są następujące działania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ DBS STN jest skuteczną metodą leczenia fluktuacji ruchowych i dyskinez [A], ale ze względu na duże ryzyko zdarzeń niepożądanych, procedura ta jest rekomendowana dla pacjentów poniżej 70 roku życia, bez problemów psychiatrycznych oraz deficytów poznawczych; ➤ Podawanie apomorfiny we wstrzyknięciach [A] lub we wlewie [C]; <p>Dojelitowy wlew lewodopy z karbidopą w postaci żelu za pomocą PEG może również pomóc w ustabilizowaniu stanu pacjenta [C].</p>
Wie ka Brytania	NHS Dudley 2012	<p>W przypadku ciężkich powikłań ruchowych można rozważyć zastosowanie apomorfiny lub zabiegu chirurgicznego. Operacja jest właściwa dla mniejszości populacji z ChP i ciężkimi powikłaniami ruchowymi. Zabieg obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego (STN) może redukować dyskinezie poprawiać motorykę i codzienną aktywność. Leki złożone z lewodopy i karbidopy o zwykłym i kontrolowanym uwalnianiu są wskazane w idiopatycznej ChP, zwłaszcza z redukcji czasu <i>off</i> u chorych leczonych wcześniej lewodopą/inhibitorami dekarboksylazy lub lewodopą w monoterapii, którzy cierpią na fluktuacje ruchowe. Apomorfina podawana okresowo w iniekcjach jest wskazana w przypadku opornych fluktuacji ruchowych (stanów <i>off</i>) niewystarczająco kontrolowanych przez lewodopę z inhibitorem dopa-dekarboksylazy lub innymi dopaminergikami</p> <p>W celu zastosowania apomorfiny wymagana jest hospitalizacja i przynajmniej 2 dni premedykacji domperidonem w celu uniknięcia nudności i wymiotów. Apomorfina podawana w ciągłym wlewie jest zalecana u chorych wymagających przynajmniej 10 wstrzyknięć dziennie. Ponadto wymagane jest nagłe wstrzymanie terapii przeciw ChP na co najmniej 3 dni w celu sprowokowania stanu <i>off</i>, ustalenia dawki, ustalenie stosowania innych leków na ChP oraz ustalenia schematu podawania apomorfiny.</p>
Niemcy	APDS 2012	<p>Pacjenci z nasilonymi fluktuacjami ruchowymi są kandydatami do leczenia „inwazyjnego”, tj.: podskórnego podawania apomorfiny, dojelitowych wlewów z lewodopy lub głębokiej stymulacji mózgu.</p>

Francja	Prescrire 2012	W stadium zaawansowanej choroby Parkinsona lekiem referencyjnym jest lewodopa stosowana w skojarzeniu z inhibitorem dopa-dekarboksylazy. W miarę jej stosowania pojawiają się jednak powikłania motoryczne, a czasem również psychiczne. Różne metody leczenia, w tym także interwencje chirurgiczne, są stosowane dla zniwelowania tych niepożądanych efektów. 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. Inną opcją terapeutyczną są wlewy podskórne apomorfiny, a także dojelitowy żel lewodopa z karbidopą. Kolejną metodą leczenia jest stymulacja jąder niskowzgórzowych bądź stymulacja gałki bladej.
Kanada	PSC 2012	<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. Farmakoterapia objawów ruchowych w późnej chorobie Parkinsona:</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 czasu trwania 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>Leczenie operacyjne:</p> <p>Leczenie operacyjne 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> <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 uzyskiwać 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]. ➤ Przedoperacyjna odpowiedź na leczenie lewodopą powinna być rozważana jako czynnik predykcyjny leczenia DBS STN [ANN B]. ➤ Nie istnieją wystarczające dowody aby rekomendować czynniki predykcyjne powodzenia DBS GPi lub VIM [ANN U]. ➤ Wiek oraz czas trwania choroby Parkinsona mogą być brane pod uwagę jako czynniki predykcyjne powodzenia DBS STN. Młodszy pacjenci, z krótszą historią choroby mogą potencjalnie czerpać większe korzyści z zabiegu niż starsi pacjenci, chorujący dłużej [ANN C].
Wielka Brytania	NHS Calderale and Huddersfield 2011	<p>Leczenie zaawansowanej ChP z fluktuacjami motorycznymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ zwiększenie częstotliwości dawkowania lewodopy, ➤ dodanie długodziałających agonistów dopaminy, ➤ dodanie entakaponu (COMTI) do lewodopy (można stosować złożone preparaty); u większości pacjentów niewielki efekt, ➤ dodanie MAOB; zazwyczaj słabo tolerowane, ➤ dodanie propranololu/metoprololu – zmniejszenie nasilenie drżeń, ➤ zastosowanie duodopy, w przypadku poważnych fluktuacji ruchowych, mimo zastosowania wszystkich powyższych działań. <p>Apomorfina jest stosowana w szeregu wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ u pacjentów z przewlekłymi fluktuacjami ruchowymi, którzy odpowiadają na leczenie dopaminergiczne, ale nie odpowiadają w dostatecznym stopniu lub nie tolerują lub nie mogą przyjmować ze względu na działania niepożądane: agonistów dopaminy, MAOB, COMTI; ponadto pacjenci ci muszą być gotowi na wykonywanie iniekcji i posiadać dostateczne wsparcie;

		<ul style="list-style-type: none"> ➤ u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować OTD – zazwyczaj czasowo, np. z powodu operacji, ale odpowiadają na leczenie dopaminergiczne, ➤ u pacjentów ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
Wielka Brytania, Szkocja	SIGN 2010	<p><u>Wyróżniono trzy główne strategie postępowania w przypadku powikłań ruchowych:</u></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]. <p><u>Leczenie farmakologiczne powikłań ruchowych:</u></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 <i>off</i> 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 <i>off</i> 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 którzy nie odpowiadają na zmiany leczenia doustnego, należy rozważyć możliwość kwalifikacji do innych terapii, jak apomorfina, lewodopa podawana dojelitowo lub leczenie chirurgiczne [GPP].
USA	AANN 2009	<p><u>Następujący pacjenci stanowią odpowiednich kandydatów do zabiegu DBS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pacjenci z idiopatyczną ChP i odpowiedzią na leczenie lewodopą; ➤ Utrzymujące się zaburzenia motoryczne mimo zoptymalizowanego leczenia (dyskinezy, przełączenie faz <i>on-off</i>, fluktuacje motoryczne); ➤ Niskie ryzyko związane z zabiegiem chirurgicznym; ➤ Odpowiednie funkcjonowanie poznawcze potwierdzone testami neuropsychologicznymi; ➤ Odpowiednie wsparcie społeczne; ➤ Depresja (leczona). <p><u>Kryteria wykluczenia z zabiegu DBS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Osoby z demencją są narażone na gorsze funkcjonowanie poznawcze po zabiegu; ➤ Wiek pacjenta nie został usankcjonowany jako istotny czynnik predykcyjny powodzenia zabiegu DBS. Niemniej jednak młodszy pacjenci, o krótszym czasie trwania choroby mogą osiągnąć lepsze wyniki z leczenia niż starsi pacjenci o dłuższym przebiegu choroby [III]. Starsi pacjenci z granicznymi zaburzeniami poznawczymi mogą czerpać korzyści z przeprowadzenia jednostronnego zabiegu i oczekaniu 4-6 tygodni przed umieszczeniem implantu po drugiej stronie; ➤ DBS nie przynosi klinicznej poprawy w następujących symptomach związanych z ChP: symptomy, które nie reagują na zwiększenie dawki lewodopy, zaburzenia równowagi, zastyganie w bezruchu, przegięcie szyi lub zgięcie ciała, demencja lub apatia, niepokój lub depresja, problemy z mówieniem, większość objawów pozaruchowych; ➤ Zalecane jest przeprowadzenie analizy ryzyka-korzyści dla każdego pacjenta indywidualnie.
USA	BSN 2007 (<i>Blue Shield of Northeastern New York</i>)	<p>Kilka strategii leczenia, monoterapii lub terapii skojarzonych, może być stosowanych w celu złagodzenia stanów <i>off</i>. Możliwe rozwiązania to dodanie leku z grupy np. agonistów dopaminy (bromokryptyna, pergolid, pramipeksol, ropinirol) lub inhibitora COMT (entakapon, tolkapon). Zmiana częstości podawania i/lub dawki lewodopy lub zamiana z preparatu o natychmiastowym uwalnianiu na lek o przedłużonym uwalnianiu może również przynieść korzyści.</p> <p>Apomorfina jest agonistą dopaminy wstrzykiwaną chorem na ChP podczas stanów <i>off</i>. Apomorfina jest stosowana pojedynczo podskórnie w przypadku wystąpienia stanu <i>off</i> i pozwala na kontrolę objawów po około 7-14 minutach.</p>
Wielka Brytania	NCCC 2006	<p><u>Leczenie farmakologiczne pacjentów z późną chorobą Parkinsona (tj. u pacjentów leczonych lewodopą, u których wystąpiły powikłania motoryczne):</u></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

		<p>względu na monitorowanie, jakiego wymaga stosowanie ergolinowych agonistów dopaminy, w większości przypadków preferowany powinien być lek nieergolinowy [D(GPP)].</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 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 zaoferować lek złożony – lewodopa/karbidopa/entakapon [D(GPP)]; tolkapon powinien być stosowany tylko w przypadku niepowodzenia leczenia entakaponem [D(GPP)]. ➤ 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]; ○ ciągłe wlewy apomorfiny mogą być stosowane w celu redukcji czasu trwania fazy <i>off</i> i dyskinez u pacjentów z ciężkimi powikłaniami ruchowymi, rozpoczęcie 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)]. ➤ Leki przeciwparkinsonowe nie powinny być wycofywane nagle z powodu złego wchłaniania (zapalenia żołądka i jelit, operacja w obrębie jamy brzusznej) ze względu na ryzyko ostrej kinezy lub złośliwego zespołu neuroleptycznego [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)]. ➤ Klinicyści powinni być świadomi istnienia zespołu rozregulowania dopaminy – rzadkiego zaburzenia, w którym stosowanie leków dopaminergicznych jest związane z nienormalnymi zachowaniami, włączając w to nadmierną seksualność, patologiczny hazard i stereotypowe zachowania motoryczne. Zespół ten może być trudny w leczeniu [D(GPP)]. <p>Metody operacyjne u pacjentów z chorobą Parkinsona:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Obustronna stymulacja STN lub 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 [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].
<p>Wielka Brytania – Anglia i Walia</p>	<p>NICE 2006</p>	<p>Nie jest możliwe wskazanie jednego, konkretnego leku bądź schematu leczenia pierwszego wyboru w terapii osób z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Każdorazowo należy wziąć pod uwagę charakterystykę kliniczną oraz preferencje pacjenta;</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ lewodopa o zmodyfikowanym uwalnianiu - może być stosowana w celu redukcji komplikacji ruchowych u pacjentów z późną postacią choroby Parkinsona; nie powinna być lekiem pierwszego wyboru; ➤ agoniści dopaminy - leki, które mogą być stosowane w celu opanowania fluktuacji ruchowych u pacjentów z późną postacią choroby Parkinsona; ➤ inhibitory MAO-B - mogą być stosowane w celu redukcji fluktuacji ruchowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona; ➤ inhibitory COMT - mogą być stosowane w redukcji fluktuacji ruchowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona; pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona przyjmujący entakapon powinni otrzymywać kombinacje 3 leków: lewodopy, karbidopy oraz entakaptonu; tolkapon powinien być stosowany jedynie wówczas kiedy terapia za pomocą entakaptonu nie przyniosła efektu; ➤ amantadyna - może być stosowana w redukcji dyskinez u pacjentów z późną postacią choroby Parkinsona; ➤ apomorfina - przerywane iniekcje oraz ciągłe podskórne wlewy apomorfiny mogą być stosowane w celu redukcji czasu trwania okresów „<i>off</i>” u pacjentów z chorobą Parkinsona z zaawansowanymi fluktuacjami ruchowymi; ➤ STN (<i>Bilateral subthalamic nucleus</i>), GPi (<i>Bilateral globus pallidus interna</i>), DBS (<i>Deep brain stimulation</i>) - może znaleźć zastosowanie u pacjentów z chorobą Parkinsona którzy: mają komplikacje ruchowe będące odporne na standardowe leczenie, nie mają klinicznych objawów chorób współtowarzyszących, odpowiadają na terapię lewodopą, nie mają klinicznie istotnych problemów ze zdrowiem psychicznym np. depresji lub demencji.

USA	ANN 2006	<p>Poniższe rekomendacje dotyczą pacjentów z chorobą Parkinsona i fluktuacjami ruchowymi</p> <p>Farmakologia (leki dodawane do lewodopy) w redukcji czasu trwania faz off:</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>Leczenie chirurgiczne:</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 GPi lub jądra brzuszno-środkowego wzgórza w zmniejszaniu pow kłań, ograniczaniu stosowania leków lub poprawy sprawności ruchowej [U]. <p>Przedoperacyjna odpowiedź na leczenie lewodopą powinna być rozważana jako czynnik predykcyjny leczenia DBS STN [B]. Nie istnieją wystarczające dowody aby rekomendować czynnik predykcyjny powodzenia DBS GPi lub VIM [U]. Wiek oraz czas trwania choroby Parkinsona mogą być brane pod uwagę jako czynniki predykcyjne powodzenia DBS STN. Młodszy pacjenci, z krótszą historią choroby mogą potencjalnie czerpać większe korzyści z zabiegu niż starsi pacjenci, chorujący dłużej [C].</p>
USA	AHRQ 2003	<p>Leczenie zaawansowanej ChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ nie odnaleziono spójnych dowodów wskazujących na to, że zastosowanie DAs w połączeniu z lewodopą lepiej kontroluje symptomy niż zastosowanie samej lewodopy. Niemniej jednak z badań wynika, że zastosowanie DAs wiązało się ze stosowaniem niższych dawek lewodopy. ➤ Nie istnieją dowody wskazujące, że różne DAs przekładają się efekty leczenia pacjentów z zaawansowaną postacią ChP. ➤ Zastosowanie inhibitorów COMT w połączeniu z lewodopą wykazuje znaczący wzrost skuteczności w leczeniu pacjentów z zaawansowaną ChP niż zastosowanie samej lewodopy. Włączenie do leczenia inhibitorów COMT wiązało się ze zmniejszeniem dawek lewodopy. Mimo to brakuje danych dotyczących długotrwałej odpowiedzi na leczenie (powyżej 7 miesięcy). Ponadto hepatotoksyczność, która niekiedy była związana ze stosowaniem tolkaponu, może stanowić potencjalnie letalne działanie niepożądane. <p>Leczenie chirurgiczne pacjentów z ChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania oceniające leczenie chirurgiczne dotyczyły głównie młodszych pacjentów z zaawansowaną postacią ChP, które cierpią na nietolerowane, wywołane leczeniem farmakologicznym dyskinezy i fluktuacje ruchowe. ➤ Przeciętnie, zarówno dla pallidotomii jak i dla DBS, wyniki związane z fazą off były znacznie lepsze niż wyniki wyjściowe. Średnia dawka lewodopy nie ulegała zmianie po zastosowaniu pallidotomii. ➤ STN DBS oraz GPi skutkowały znaczącą poprawą wyników związanych z fazą off, ale tylko STN DBS była związana ze zmniejszeniem dawek lewodopy. ➤ Nie odnaleziono wystarczającej liczby badań dotyczących talamotomii, aby skonstruować jakiegokolwiek wniosku dotyczące skuteczności.

Klasyfikacja siły zaleceń oraz poziomu dowodów naukowych:

EFNS 2013: 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. **GPP** – rekomendacja dotycząca metody leczniczej, na podstawie osiągniętego konsensusu panelu ekspertów, w przypadku dostępnych jedynie badań klasy IV. **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: a. ukrycie kodu randomizacji, b. precyzyjnie zdefiniowany/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. **II** – prospektywne badania 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 2010: Stopień rekomendacji: **A** - Co najmniej jedna 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. Poziom dowodów naukowych: **1++** Wysokiej jakości metaanaliza, 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++** 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.

NCCC 2006/NICE 2006: Stopień rekomendacji: **A** – co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT, sklasyfikowane 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 *NICE technology appraisal*. **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+. **D(GPP)** - Dobra praktyka, rekomendowana na podstawie doświadczenia klinicznego zespołu opracowującego wytyczne. Poziom dowodów naukowych: **1++** Wysokiej jakości metaanaliza, 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++** 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. [Nie stosowane jako podstawa rekomendacji przez NCCC]. **3** Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków). **4** opinia eksperta, formalny konsensus.

AAN 2006: Klasyfikacja rekomendacji **A** - Rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako skuteczna, nieskuteczna a bo 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. **U** - Dane nieadekwatne lub sprzeczne z aktualną wiedzą, leczenie o niedowodzonej skuteczności. Poziom dowodów naukowych: **I** - Prospektywne badanie z grupą kontrolną i randomizacją (RCT), z zaślepieniem i oceną wyników, przeprowadzone w reprezentatywnej próbie pacjentów. Wymagane jest spełnienie następujących kryteriów: **II** - Prospektywne badanie kohortowe z dopasowaniem grup, przeprowadzone w reprezentatywnej próbie, z zaślepieniem i 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.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenia fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz	DBS	DBS (częściowo)	DBS	„Równa skuteczność APO-go i DBS”	DBS

[REDAKTOWANE]	„Brak danych”				
[REDAKTOWANE]	DBS	„Jeśli stosowanie podskórnych wlewno apomorfiny zostanie ograniczone do chorych z przeciwwskazaniami do DBS, to nie będzie można mówić o zastąpieniu jakiegokolwiek technologii przez tę metodę leczenia.”	DBS	DBS	„DBS jako terapia pierwszego rzutu, a stosowanie terapii infuzyjnej przede wszystkim u osób z przeciwwskazaniami do DBS. Ponadto doprecyzowano wskazania do tych trzech rodzajów terapii przyjmując jako warunek występowanie co najmniej 4 godzin dziennie łącznego czasu stanów off i/lub co najmniej 4 godzin dziennie łącznego czasu stanów on z uciążliwymi dyskinezami.”
[REDAKTOWANE]	„alternatywą jest DBS, ale leczonych w Polsce w roku około 200 chorych (dużo poniżej potrzeb) Duodopa - brak refundacji”	DBS (częściowo)	DBS	„Równa skuteczność APO-go i DBS”	DBS

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (na podstawie OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 października 2014 r.)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Amantadinum	Viregyt-K, kaps., 100 mg	50 kaps.	5909990320912	169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - amantadyna	14,9	20,28	20,28	Choroba i zespół Parkinsona	30%	6,08
Biperidenum	Akineton, tabl., 2	50 tabl. (5)	5909990193219	167.0, Leki	12,42	17,14	17,09	Choroba i zespół	30%	5,18

	mg	blis. po 10 szt.)		stosowane w chorobie Parkinsona - biperiden				Parkinsona		
Biperidenum	Akineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	5909990500604	167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - biperiden	12,87	17,61	17,09	Choroba i zespół Parkinsona	30%	5,65
Biperidenum	Akineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	5909990503834	167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - biperiden	12,37	17,09	17,09	Choroba i zespół Parkinsona	30%	5,13
Biperidenum	Akineton, tabl., 2 mg	50 szt.	5909997076140	167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - biperiden	12,96	17,71	17,09	Choroba i zespół Parkinsona	30%	5,75
Bromocriptinum	Bromergon, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990173013	62.0, Leki ginekologiczne - inhibitory wydzielania prolaktyny - bromokryptyna	14,04	19,19	19,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Bromocriptinum	Bromocorn, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990211913	62.0, Leki ginekologiczne - inhibitory wydzielania prolaktyny - bromokryptyna	12,3	17,37	17,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Levodopum + Benserazidum	Madopar, kaps., 12,5+50 mg	100 kaps.	5909990094912	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	21,25	28,16	26,79	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	4,57
Levodopum + Benserazidum	Madopar, kaps., 100+25 mg	100 kaps.	5909990095018	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne	42,5	53,59	53,59	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	3,2

				zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy						
Levodopum + Benserazidum	Madopar, tabl., 50+200 mg	100 tabl.	5909990095117	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	85	102,21	102,21	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	3,56
Levodopum + Benserazidum	Madopar, kaps., 50+200 mg	100 kaps.	5909990095216	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	85	102,21	102,21	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	3,56
Levodopum + Benserazidum	Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 12,5+50 mg	100 tabl.	5909990748624	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	21,25	28,16	26,79	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	4,57
Levodopum + Benserazidum	Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg	100 tabl.	5909990748723	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	42,5	53,59	53,59	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	3,2
Levodopum + Benserazidum	Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	100 kaps.	5909990377510	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające	42,5	53,59	53,59	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	3,2

				lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy						
Levodopum + Carbidopum	Nakom, tabl., 250+25 mg	100 tabl. (10 blist.po 10 szt.)	5909990175215	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	51,84	68,51	68,51	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	4,44
Levodopum + Carbidopum	Nakom Mite, tabl., 100+25 mg	100 tabl.	5909990175314	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	40,12	51,09	51,09	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	3,2
Levodopum + Carbidopum	Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	100 szt.	5909990020416	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	78,24	95,1	95,1	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	3,56
Piribedilum	Pronoran, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990846320	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	21,6	29,27	29,27	Choroba i zespół Parkinsona	30%	8,78
Ropinirolum	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990877683	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	33,1	42,36	37,76	Choroba i zespół Parkinsona	30%	15,93
Ropinirolum	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990878000	170.0, Leki stosowane w	66,2	80,8	75,53	Choroba i zespół	30%	27,93

	uwalnianiu, 4 mg			chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych				Parkinsona		
Ropinirolum	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	5909990878086	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	132,41	154,32	151,06	Choroba i zespół Parkinsona	30%	48,58
Ropinirolum	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990992607	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	32,4	41,61	37,76	Choroba i zespół Parkinsona	30%	15,18
Ropinirolum	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	5909990992683	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	64,8	79,33	75,53	Choroba i zespół Parkinsona	30%	26,46
Ropinirolum	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	5909990992775	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	129,6	151,37	151,06	Choroba i zespół Parkinsona	30%	45,63
Ropinirolum	Aropilo, tabl. powl., 0,25 mg	210 tabl. (10 blist.po 21szt.)	5909990731954	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	34,56	43,56	35,4	Choroba i zespół Parkinsona	30%	18,78
Ropinirolum	Aropilo, tabl. powl., 0,5 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)	5909990731985	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów	7,94	10,75	7,08	Choroba i zespół Parkinsona	30%	5,79

				dopaminowych						
Ropinirolum	Aropilo, tabl. powł., 1 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)	5909990732074	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	12,96	17,66	14,16	Choroba i zespół Parkinsona	30%	7,75
Ropinirolum	Aropilo, tabl. powł., 2 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)	5909990732227	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	24,84	32,4	28,32	Choroba i zespół Parkinsona	30%	12,58
Ropinirolum	Aropilo, tabl. powł., 5 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)	5909990732333	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	63,72	77,77	70,81	Choroba i zespół Parkinsona	30%	28,2
Ropinirolum	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990998586	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	33,03	42,27	37,76	Choroba i zespół Parkinsona	30%	15,84
Ropinirolum	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909990998982	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	66,1	80,7	75,53	Choroba i zespół Parkinsona	30%	27,83
Ropinirolum	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990999156	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	129,3	151,06	151,06	Choroba i zespół Parkinsona	30%	45,32
Ropinirolum	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym	28 szt.	5909991049294	170.0, Leki stosowane w	23,76	32,54	32,54	Choroba i zespół	30%	9,76

	uwalnianiu, 2 mg			chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych				Parkinsona		
Ropinirolum	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909991049355	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	57,24	71,39	71,39	Choroba i zespół Parkinsona	30%	21,42
Ropinirolum	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909991049393	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	114,48	135,49	135,49	Choroba i zespół Parkinsona	30%	40,65
Ropinirolum	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990990085	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	33,11	42,36	37,76	Choroba i zespół Parkinsona	30%	15,93
Ropinirolum	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909990990092	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	66,23	80,83	75,53	Choroba i zespół Parkinsona	30%	27,96
Ropinirolum	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990990108	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	132,45	154,36	151,06	Choroba i zespół Parkinsona	30%	48,62
Ropinirolum	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990988198	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów	33,11	42,36	37,76	Choroba i zespół Parkinsona	30%	15,93

				dopaminowych						
Ropinirolum	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	5909990988204	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	66,23	80,83	75,53	Choroba i zespół Parkinsona	30%	27,96
Ropinirolum	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	5909990988242	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	132,45	154,36	151,06	Choroba i zespół Parkinsona	30%	48,62
Ropinirolum	Raponer, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990984268	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	24,66	33,48	33,48	Choroba i zespół Parkinsona	30%	10,04
Ropinirolum	Raponer, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909990984299	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	64,8	79,33	75,53	Choroba i zespół Parkinsona	30%	26,46
Ropinirolum	Raponer, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990984398	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	129,6	151,37	151,06	Choroba i zespół Parkinsona	30%	45,63
Ropinirolum	Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990983582	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	32,17	41,37	37,76	Choroba i zespół Parkinsona	30%	14,94
Ropinirolum	Repirol SR, tabl. doustne o	28 szt.	5909990983803	170.0, Leki stosowane w	64,26	78,76	75,53	Choroba i zespół	30%	25,89

	przedłużonym uwalnianiu, 4 mg			chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych				Parkinsona		
Ropinirolum	Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990983971	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	129,06	150,8	150,8	Choroba i zespół Parkinsona	30%	45,24
Ropinirolum	Requip, tabl. powl., 2 mg	21 tabl. (blis.)	5909990013586	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	24,83	32,39	28,32	Choroba i zespół Parkinsona	30%	12,57
Ropinirolum	Requip, tabl. powl., 0,5 mg	21 tabl. (blis.)	5909990013685	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	6,2	8,92	7,08	Choroba i zespół Parkinsona	30%	3,96
Ropinirolum	Requip, tabl. powl., 1 mg	21 tabl. (blis.)	5909990013890	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	12,41	17,07	14,16	Choroba i zespół Parkinsona	30%	7,16
Ropinirolum	Requip, tabl. powl., 5 mg	21 tabl. (1 blis.a 21 szt.)	5909990013968	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	62,07	76,03	70,81	Choroba i zespół Parkinsona	30%	26,46
Ropinirolum	Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl. (2 blis.po 14 szt.)	5909990644612	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów	86,77	102,4	75,53	Choroba i zespół Parkinsona	30%	49,53

				dopaminowych						
Ropinirolum	Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990644636	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	173,5	197,48	151,06	Choroba i zespół Parkinsona	30%	91,74
Ropinirolum	Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990644728	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	44,01	53,8	37,76	Choroba i zespół Parkinsona	30%	27,37
Ropinirolum	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990855766	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	33,07	42,31	37,76	Choroba i zespół Parkinsona	30%	15,88
Ropinirolum	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	5909990855773	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	66,18	80,78	75,53	Choroba i zespół Parkinsona	30%	27,91
Ropinirolum	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	5909990855780	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	132,36	154,28	151,06	Choroba i zespół Parkinsona	30%	48,54
Ropinirolum	Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	84 szt.	5909991033781	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	99,36	117,92	113,3	Choroba i zespół Parkinsona	30%	38,61
Ropinirolum	Rolpryna SR, tabl. o przedl.	84 szt.	5909991033798	170.0, Leki stosowane w	198,72	226,25	226,25	Choroba i zespół	30%	67,88

	uwalnianiu, 4 mg			chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych				Parkinsona		
Ropinirolum	Rolpryna SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	84 szt.	5909991033804	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	397,44	439,99	439,99	Choroba i zespół Parkinsona	30%	132
Ropinirolum	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990963874	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	33,11	42,36	37,76	Choroba i zespół Parkinsona	30%	15,93
Ropinirolum	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909990964239	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	66,23	80,83	75,53	Choroba i zespół Parkinsona	30%	27,96
Ropinirolum	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990964321	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych	132,45	154,36	151,06	Choroba i zespół Parkinsona	30%	48,62
Selegilinum	Segan, tabl., 5 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	5909990746026	171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - selegilina	15,98	21,64	21,64	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	6,4
Selegilinum	Selgres, tabl. powł., 5 mg	50 tabl. (2 blist.po 25 szt.)	5909990404315	171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - selegilina	13,54	18,52	18,03	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	5,82

Głęboka stymulacja mózgu jest procedurą finansowaną ze środków publicznych, w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu świadczenia szpitalne „02.931 Implantacja, założenie, umiejscowienie lub przemieszczenie wewnątrzczaszkowego neurostymulatora mózgu”

Szczegółowe warunki finansowania świadczenia implantacji stymulatora lub wymiany generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu, określa NFZ²:

- Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu – wartość punktowa: 940 (kod grupy A03; kod produktu rozliczeniowego: 5.51.01.0001003);
- Wszczepienie/wymiana stymulatora rdzenia kręgowego lub wymiana generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu – wartość punktowa: 625 (kod grupy: A04; kod produktu:5.51.01.0001004).

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona i fluktuacjami ruchowymi, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie leków przeciwparkinsonowych w analizie wnioskodawcy wskazano na kontynuację leczenia zoptymalizowaną terapią doustną (pomimo braku jej skuteczności), bez stosowania apomorfiny. Jako dodatkowy komparator wnioskodawca wskazał głęboką stymulację mózgu (DBS), podkreślając jednocześnie, iż kluczowe znaczenie dla wniosków z analizy klinicznej, jak również dla przeprowadzonej analizy ekonomicznej, ma porównanie z aktualną praktyką, czyli optymalną terapią doustną (OTD). Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 9.

W większości wytycznych praktyki klinicznej, w zaawansowanej postaci choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi, u pacjentów, u których OTD nie przynosi poprawy stanu zdrowia, rekomendowane są następujące sposoby leczenia: DBS, zastosowanie apomorfiny oraz dojelitowe wlewy z lewodopy z karbidopą w postaci żelu. Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą w postaci żelu nie stanowią technologii refundowanej w Polsce. DBS jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce oraz został wskazany przez ekspertów klinicznych, ankietowanych przez AOTM, jako technologia, która może zostać częściowo zastąpiona przez wnioskowaną interwencję. Wnioskodawca twierdzi, że „DBS i wlewy apomorfiny nie będą ze sobą konkurowały (APO-PFS nie odbierze udziałów DBS), lecz będą kierowane do chorych o odmiennej charakterystyce”. W polskich wytycznych klinicznych (patrz tab. 7 niniejszej AWA) apomorfina we wlewach i DBS są wskazane do stosowania u pacjentów ze zdiagnozowaną ChP trwającą co najmniej 5 lat, gdy OTD jest niewystarczająca, ale również wymienione są czynniki, takie jak: wiek >70 r.ż. czy depresja, których wystąpienie ogranicza zastosowanie DBS, natomiast nie ogranicza stosowania apomorfiny. Należy mieć jednak na uwadze, że wnioskodawca ubiega się o refundację we wskazaniu zarejestrowanym dla APO-go PFS, w którym nie wspomina się o powyższych ograniczeniach. W związku z czym wydaje się, że DBS jest właściwie dobranym komparatorem dla pewnej grupy pacjentów.

Doustne leki przeciwparkinsonowe są, obok DBS, aktualnie refundowane w chorobie Parkinsona, w związku z czym mogą być opcją stosowaną we wnioskowanym wskazaniu.

² Załącznik nr 1b (Katalog grup) do Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p><u>Komparator 1</u></p> <p>Kontynuacja leczenia zoptymalizowaną terapią doustną (pomimo jej nieskuteczności), bez wstrzyknięć apomorfiny:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ lewodopa + benzaseryd; ➤ lewodopa + karbidopa; ➤ selegilina; ➤ bromokryptyna; ➤ pirybedyl; ➤ ropinirol; ➤ amantadyna; ➤ biperiden 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ W opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę, OTD jest terapią, która w największym stopniu odpowiada obecnej polskiej praktyce klinicznej i która zostanie częściowo zastąpiona przez leczenie z udziałem apomorfiny; ➤ Jest to terapia, w której w głównej mierze stosuje się leki refundowane w Polsce; ➤ Inne komparatory są nierefundowane (lewodopa w ciągłym wlewie dojelitowym), nierefundowane i adresowane do pacjentów z częstszymi stanami <i>off</i> (apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym) lub adresowane do innej grupy pacjentów mimo refundacji w Polsce (DBS). 	<p>Wybór zasadny - komparator może częściowo zostać zastąpiony przez wnioskowaną technologię</p>
<p><u>Komparator 2 (dodatkowy)</u></p> <p>Inny refundowany komparator (Głęboka stymulacja mózgu)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Technologia finansowana w Polsce. ➤ Stosowana we wnioskowanym wskazaniu u [] pacjentów wg ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów klinicznych. ➤ Technologia zalecana w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu. 	<p>Wybór zasadny – komparator może częściowo zostać zastąpiony przez wnioskowaną technologię.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że wnioskodawca wskazał, że apomorfina „nie będzie natomiast stanowić rzeczywistej alternatywy dla DBS (rozpoczęcie finansowania apomorfiny nie zmniejszy wg przewidywań ekspertów odsetka pacjentów poddawanych DBS []</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach przeglądu badań wtórnych w analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 6 przeglądów systematycznych opublikowanych w latach 2000 – 2014, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leczenia apomorfina s.c. (z uwzględnieniem ciągłych wlewów) u pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona, w tym zaawansowanej choroby Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi doustną farmakoterapią: *Volkman 2013, Movement Disorder Society (MDS) 2013, Clarke 2009, National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCCC) 2006, Deleu 2004 i Levine 2003 (AHRQ)*.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolno-aktualizacyjne przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym w leczeniu fluktuacji ruchowych u pacjentów z ChP. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach *Medline via PubMed* (data wyszukiwania 22.10.2014), *Embase via Ovid* (data wyszukiwania 22.10.2014) oraz *Cochrane Library* (data wyszukiwania 23.20.2014). W ramach wyszukiwania kontrolnego w Agencji nie odnaleziono dodatkowych publikacji, które odpowiadałyby kryteriom włączenia wnioskodawcy.

Zakres każdego z przeglądów był szerszy niż analizy wnioskodawcy i obejmował co najmniej również leczenie apomorfina w powtarzanych wstrzyknięciach. Nie zidentyfikowano opublikowanego przeglądu o zakresie ściśle odpowiadającym przedmiotowi analizy wnioskodawcy, tj. przeglądu efektywności klinicznej apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych u pacjentów z ChP. Niemniej w większości przeglądów uwzględniono wyniki dotyczące skuteczności APO-CSI lub leczenia apomorfina s.c. (z uwzględnieniem powtarzanych wstrzyknięć) ogółem u pacjentów z zaawansowaną ChP.

Mimo tego, iż przegląd systematyczny AHRQ 2003 odnosi się do leczenia ChP m.in. z użyciem apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym, w przeglądzie tym znajduje się jedynie informacja o odnalezieniu 1 badania RCT porównującego stosowanie apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym z lizurydem w ciągłym wlewie podskórnym. Ponadto w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników z tego badania, w związku z czym Agencja odstąpiła od przedstawienia informacji z tego przeglądu w poniższej tabeli.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne dotyczące apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z ChP [wg. tab 64 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych: [wg. tab 64 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Volkman 2013</p> <p>Źródło finansowania: <i>Medtronic Inc.</i></p>	<p>Cel: Dokonanie przeglądu literatury w zakresie leczenia z zastosowaniem wyrobów medycznych (<i>device-aided therapies</i>) u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona i powikłaniami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi konwencjonalną farmakoterapią</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: <i>Medline</i> i <i>Embase</i> do maja 2012</p>	<p>Populacja: pacjenci z zaawansowaną ChP i powikłaniami ruchowymi</p> <p>Interwencja: STN- i GPi-DBS, apomorfina s.c. (w powtarzanych wstrzyknięciach lub ciągłym wlewie), lewodopa w ciągłym wlewie dojelitowym</p> <p>Komparatory: b/d</p> <p>Punkty końcowe: b/d</p> <p>Metodyka: b/d</p> <p>Inne: ≥10 pacjentów leczonych przewlekle</p> <p>Kryteria wykluczenia: przeglądy, metaanalizy, badania eksperymentalne</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>16 badań dla apomorfiny, w tym 0 badań klasy I lub II, 6 badań klasy III (<i>Antonini 2011, De Gaspari 2006, Alegret 2004, Morgante 2004, Di Rosa 2003, Pietz 1998</i>), 10 badań klasy IV (<i>Eliá 2012, van Laar 2010, Garcia Ruiz 2008, Katzenschlager 2005, Tyne 2004, Manson 2003</i>)³</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤Badania zidentyfikowane dla apomorfiny to w większości badania bez randomizacji, grupy kontrolnej i zaślepienia, retrospektywne, niewiele i z krótkim okresem obserwacji lub opisy przypadków; niemniej dostarczają one informacji przydatnych klinicznie. ➤Apomorfina jest prawdopodobnie skuteczna w ograniczaniu dziennych fluktuacji ruchowych, przy zróżnicowanym wpływie na dyskinezy, niemniej ograniczenia dostępnych dowodów naukowych nie uzasadniają wyprowadzenia jednoznacznych wniosków. ➤Dane dostępne niepożądanego wpływu leczenia apomorfiną na procesy poznawcze (<i>cognitive safety</i>) są nieliczne lub niekonkluzywne, niemniej, z wyjątkiem ryzyka ostrego stanu splątania, leczenie to nie powinno wpływać na naturalny przebieg otępienia w ChP. ➤W oparciu o ograniczone dowody naukowe można stwierdzić, że leczenie apomorfiną może poprawiać nastrój i zmniejszać poziom lęku ale związane jest z ryzykiem psychozy, splątania i zmniejszenia samokontroli; doświadczenie kliniczne wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w stosowaniu apomorfiny u osób z zaburzeniami kontroli impulsów. ➤W odniesieniu do chorób współistniających, mogących uniemożliwiać ocenianie leczenia, w przypadku terapii apomorfiną trudności mogą wystąpić w przypadku pacjentów z cukrzycą, ranami, zapaleniem tkanki łącznej lub chorobami skóry. ➤Ryzyko nasilenia zaburzeń mowy w związku z leczeniem apomorfiną jest prawdopodobnie mniejsze niż w przypadku DBS, niemniej nie istnieją dowody naukowe na poparcie tej tezy. ➤Leczenie apomorfiną może korzystnie wpływać na zaburzenia chodu i równowagi odpowiadające na leczenie lewodopą lub dyskinezy, ale istniejące dowody naukowe takiego wpływu są słabe. ➤Obecnie nie istnieją bezpośrednie dane porównawcze, które uzasadniałyby preferencję jednej z terapii wspomaganej

³ Klasa dowodów naukowych zgodnie z wytycznymi EFNS – patrz podrozdział 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

			wyrobami medycznymi (apomorfina, DBS, dojelitowe wlewy lewodopy) względem pozostałych; ze względu na złożoność tych terapii i brak zainteresowania przemysłu medycznego wątpliwe jest również, że takie dane się pojawiają.
<p>MDS 2013 (MDS 2002, Goetz 2005, Fox 2011, Fox 2012) Źródło finansowania: Dupont, Hoffman LaRoche, Medtronic, Novartis, Orion, Pharmacia SmithKline Beecham (GlaxoSmithKline), Watson Laboratories</p>	<p>Cel: Ocena opublikowanych dowodów naukowych w zakresie skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i wpływu na praktykę kliniczną leczenia ChP (w tym odrębny przegląd dla apomorfiny) Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1948 (Cochrane Library) i od 1966 (Medline) do 2012</p>	<p>Populacja: pacjenci z ustalonym rozpoznaniem ChP Interwencja: apomorfina Komparatory: b/d Punkty końcowe: objawy oceniane w ogólnie przyjętych skalach, zdarzenia niepożądane Metodyka: RCT, badania bez randomizacji z grupą kontrolną, bez grupy kontrolnej, prospektywne lub retrospektywne, Inne: ≥20 pacjentów, leczenie ≥4 tyg., publikacja w j. ang., publikacja pełnotekstowa Kryteria wykluczenia: mała liczba pacjentów, rozpoznanie niejasne lub brak danych nt. rozpoznania, pokrywające się serie pacjentów, raporty techniczne (brak lub przypadkowy opis wyników leczenia), ocena wyników w niewalidowanej skali, nietypowe punkty końcowe, niepewny czas obserwacji, niekompletna obserwacja, brak możliwości wyodrębnienia wyników pacjentów z ChP, publikacja w innym języku niż ang., abstrakt, przegląd, rozdział książki,</p>	<p>Włączone badania: APO-CSI u pacjentów z ChP leczonych lewodopą: ➢W 2002 roku zidentyfikowano 4 badania III klasy⁴, w których leczono >20 pacjentów apomorfina przez >4 tyg. (Pietz 1998, Frankel 1990, Hughes 1993, Colzi 1998); do analizy bezpieczeństwa włączono również badania Pinter 1998 i Poewe 1993; ➢W latach 2005, 2011, 2013 nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia dla APO-CSI; Wnioski autorów przeglądu (z 2011 i 2013 r.): ➢apomorfina jest lekiem skutecznym w kontroli objawów ruchowych (w skojarzeniu z lewodopą) i fluktuacji ruchowych oraz użytecznym w praktyce klinicznej; ➢bezpieczeństwo APO-CSI jest akceptowalne, pod warunkiem monitorowania niedokrwistości hemolitycznej; ➢leczenie apomorfina w monoterapii, w kontroli objawów, ma status leczenia eksperymentalnego.</p>
<p>Clarke 2009 Źródło finansowania: brak danych (autorzy przeglądu zgłaszają konflikt interesów w związku z otrzymywaniem honorariów od Britannia Pharmaceuticals, Medtronic Inc., Solvay Pharmaceuticals</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej i ekonomicznej obecnie dostępnych opcji leczenia pacjentów z zaawansowaną ChP i fluktuacjami ruchowymi, u których skojarzone leczenie dostępnymi lekami doustnymi nie daje zadowalających rezultatów lub nie jest już skuteczne Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do lutego 2005 – na podstawie przeglądu</p>	<p>Populacja: pacjenci z zaawansowaną ChP, z fluktuacjami ruchowymi lub dyskinezami, które nie są kontrolowane leczeniem doustnym lewodopą i agonistami dopaminy Interwencja: apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, DBS, lewodopa Komparatory: DBS, lewodopa we wlewie Punkty końcowe: b/d Metodyka: badania z grupą kontrolną, kohortowe, kliniczno-kontrolne, serie</p>	<p>Włączone badania: 3 badania dla APO-CSI, w tym 2 badania z poziomu 2⁵ (Katzenschlager 2005, Garcia Ruiz 2008) i 1 badanie z poziomu 3 (De Gaspari 2006); nie zidentyfikowano żadnych badań typu RCT⁶. Wnioski autorów przeglądu: W większości badań, wyniki wskazują na istotną statystycznie poprawę w zakresie objawów ruchowych, aktywności dnia codziennego, proporcji czasu w okresie czuwania w stanie on i off, względem stanu wyjściowego, w przypadku każdej z rozpatrywanych metod leczenia (tj. APO-CSI, DBS i dojelitowych wlewów lewodopy); należy mieć jednak na uwadze ograniczenia związane z metodyką dostępnych badań. Częstości zgłaszanych zdarzeń niepożądanych wydają się wyższe w</p>

⁴ Klasa dowodów naukowych zgodnie z wytycznymi EFNS – patrz podrozdział 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

⁵ Badania sklasyfikowano w hierarchii dowodów naukowych Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, od poziomu 1 (najwyższy - badania z randomizacją) do poziomu 5 (opinia eksperta).

⁶ Badania poziomu 1 – RCT; Badania poziomu 2 – badania kohortowe lub badania RCT niskiej jakości; Badania poziomu 3 – Badania typu *open-label*, nierandomizowane badania z historyczną grupą kontrolną, lub inne badania z grupą kontrolną lub *open-label*; badania kohortowe oceniające 5 lub mniejszą liczbę pacjentów; Badania poziomu 4 – Badania obserwacyjne, serie przypadków; Badania poziomu 5 – opinie eksperckie

	przeprowadzonego do wytycznych NICE z 2006 r.	<p>przypadków</p> <p>Inne: monoterapia w co najmniej 1 ramieniu badania; publikacja w j. angielskim</p> <p>Kryteria wykluczenia: apomorfina w powtarzanych wstrzyknięciach, dla DBS badania <40 pacjentów</p>	<p>przypadku APO-CSI i dożylnych wlewów lewodopy niż w przypadku DBS, niemniej ograniczenia raportowania i niepewność zastosowanych zasad klasyfikacji zdarzeń jako ciężkich, uniemożliwia ocenę klinicznej istotności obserwowanych w tym zakresie różnic.</p> <p>Mając na uwadze ograniczenia przeglądu (wynikające z braku badań wysokiej jakości i niespójnej oceny wyników w poszczególnych badaniach) stwierdzono, że każda z ocenianych metod leczenia może przynosić dodatkową korzyść u pacjentów, u których najlepsze dotychczasowe leczenie nie jest już skuteczne, nie można natomiast ocenić, która z nich jest najbardziej efektywna klinicznie lub kosztowo. W związku z tym wybór terapii powinien opierać się na indywidualnej historii choroby, wieku, współistniejącej chorobowości i ryzyku działań niepożądanych; ze względu na praktyczne różnice w prowadzeniu rozważanych terapii istotne jest również uwzględnienie preferencji pacjenta.</p>
<p>NCCC 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Przegląd wykonany na zlecenie NICE</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności apomorfiny w porównaniu ze standardowym leczeniem doustnym w późnej ChP (w zakresie przeglądu dla apomorfiny)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Medline (1966–2005), Embase (1980–2005), Cochrane (1800–2005), CINAHL (1982–2005)</p>	<p>Populacja: późna ChP</p> <p>Interwencja: apomorfina</p> <p>Komparatory: b/d</p> <p>Punkty końcowe: b/d</p> <p>Metodyka: przeglądy systematyczne, RCT, inne badania porównawcze</p> <p>Inne: badania opublikowane w recenzowanych czasopiśmie naukowych</p> <p>Kryteria wykluczenia: język publikacji inny niż ang.</p>	<p>Włączone badania: dla APO-CSI – 10 badań, w tym 9 retrospektywnych (Poewe 1993, Kaňovsky 2002, Frankel 1990, Stocchi 2001, Pietz 1998, Hughes 1993, Gancher 1995, Manson 2002, Colzi 1998) i 1 prospektywne (Katzenschalger 2005), porównujących wyniki po leczeniu względem wartości początkowych</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Poziom dowodów naukowych dla apomorfiny (wlewów i wstrzyknięć) jest względnie niski, ale obydwie postacie są zarejestrowane do stosowania w Anglii i Walii i mogą być użyteczne w leczeniu pacjentów z ostrymi stanami off, nie odpowiadającymi na modyfikacje standardowej terapii doustnej. Leczenie apomorfina związane jest z ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak splątanie i omamy oraz ze znacznym ryzykiem reakcji w miejscu podania. Długotrwałe leczenie APO-CSI może radykalnie ograniczyć zarówno stany off, jak i dyskinezy, pozwala również na wycofanie leków doustnych. Leczenie apomorfina powinno być rozpoczynane wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach.</p>
<p>Deleu 2004</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> niezależny przegląd systematyczny</p>	<p>Cel: Przeprowadzenie kompleksowej oceny stosowania apomorfiny w różnych wskazaniach u chorych z ChP</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do maja 2014 (w tym do 1960 na podstawie referencji)</p>	<p>Populacja: idiopatyczna ChP</p> <p>Interwencja: apomorfina sc.</p> <p>Komparatory: b/d</p> <p>Punkty końcowe: b/d</p> <p>Metodyka: badania kliniczne, przeglądy, serie przypadków, badania retrospektywne, abstrakty konferencyjne</p>	<p>Włączone badania: dla APO-CSI - 10 długoterminowych badań obserwacyjnych, bez grupy kontrolnej i zaślepienia (Frankel 1990, Pietz 1998, Hughes 1993, Colzi 1998, Stibe 1988, Poewe 1993, Wenning 1999, Stocchi 2001, Kaňovsky 2002, Manson 2002) – wszystkie badania klasy III; łącznie 233 pacjentów oraz 1 badanie z randomizacją, porównujące APO-CSI vs lizuryd w ciągłym wlewie podskórnym (Stocchi 1993).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>➤Badania włączone do przeglądu stanowią dowody naukowe III klasy⁷ wskazujące, że APO-CSI, stosowana jako terapia dodana do lewodopy</p>

⁷ Badania klasy I – Dane pochodzące z badań RCT z zaślepieniem, w reprezentatywnej populacji, spełniające następujące kryteria: jasno zdefiniowane punkty pierwszorzędowe; jasno zdefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia; podana dokładna liczba pacjentów wykluczonych z badania i włączonych do crossover, z odpowiednio niską liczbą w celu zminimalizowania ryzyka błędu statystycznego; odpowiednia charakterystyka wyjściowa pacjentów i adekwatne przedstawienie danych dla badanych grup lub odpowiednio podane dane o różnicach statystycznych; Badania klasy II – dane pochodzące z badań prospektywnych, badania kohortowe z doбором dopasowanym w reprezentatywnej populacji, z zaślepieniem oceny wyników, które spełniają kryteria podane przy badaniach klasy I, lub badania RCT w reprezentatywnej populacji, w których brakuje adekwatnej randomizacji lub zaślepienia lub z potencjalną utratą pacjentów z badania lub w których nie analizowano danych wszystkich pacjentów; Badania klasy III – dane pochodzące z badań nierandomizowanych z jednoczasową grupą kontrolną, prowadzone w reprezentatywnej populacji, gdzie ocena wyników jest niezależna od leczenia pacjentów; Badania klasy IV – dane

		Kryteria wykluczenia: raporty i abstrakty zawierające niewystarczające dane nt. czasu w stanie <i>off</i> przed i po podaniu apomorfiny, <10 pacjentów, średni okres obserwacji <1 mies., inna droga podania apomorfiny niż s.c., powtórnie opublikowane dane tych samych pacjentów, ChP inna niż idiopatyczna	lub monoterapia, jest interwencją skuteczną w przerywaniu stanów <i>off</i> , redukcji dyskinez i poprawie sprawności ruchowej w skali UPDRS-III; ponadto leczenie APO-CSI związane jest ze znacznym ograniczeniem stosowania lewodopy. > Zdarzenia niepożądane w leczeniu apomorfina są zwykle łagodne i obejmują głównie reakcje skórne i zdarzenia neuropsychiatryczne. Terapia APO-CSI związana jest z wyższą częstością zdarzeń psychiatrycznych niż apomorfina w powtarzanych wstrzyknięciach, co ogranicza zastosowanie tej interwencji do pacjentów bez zaburzeń poznawczych.
--	--	---	--

- Poziom dowodów naukowych uwzględnionych w ww. przeglądach systematycznych dostępnych dla APO-CSI jest ograniczony i obejmuje 1 badanie z randomizacją, porównujące APO-CSI z lizurydem w ciągłym wlewie s.c., nieliczne badania z grupą kontrolną bez randomizacji (porównujące APO-CSI do standardowej terapii doustnej, DBS i dojelitowych wlewów lewodopy) oraz liczne badania bez grupy kontrolnej, w większości retrospektywne, porównujące wyniki odnotowane po okresie leczenia do wartości wyjściowych (przed leczeniem); jednocześnie podkreślano, że dostępne badania dostarczają informacji klinicznie istotnych, odnoszących się do długotrwałej terapii.
- Z badań włączonych do przeglądów systematycznych wynika, iż apomorfina jest skuteczna w ograniczaniu dziennych fluktuacji ruchowych, przyczynia się do poprawy aktywności dnia codziennego, a także proporcji czasu faz *on-off* w stanie czuwania. Wnioski dotyczące wpływu na dyskinezy są niejednoznaczne. Stosowanie APO CSI jest związane także z ze znacznym ograniczeniem dawek lewodopy. Ponadto, leczenie apomorfina może korzystnie wpływać na zaburzenia chodu i równowagi odpowiadające na leczenie lewodopą
- W odniesieniu do działań niepożądanych, z badań włączonych do przeglądów systematycznych wynika, iż apomorfina może wpływać na procesy poznawcze, choć badania są nieliczne i niekonkluzywne. Stosowanie apomorfiny jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia psychozy, splątania, zamieszania, omamów, zmniejszenia samokontroli, wystąpienia reakcji w miejscu podania. Z przeglądu *Deleu 2004*, który jest niezależnym przeglądem wynika, iż stosowanie APO CSI jest związane z większym ryzykiem wystąpienia psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych niż w przypadku stosowania APO SC.
- Wnioski płynące z odnalezionych przeglądów wskazują, iż nie istnieją bezpośrednie dane porównawcze, które wskazywałyby na wyższość którejkolwiek z terapii (apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, dojelitowe wlewy z lewodopy, DBS). Każda z ocenianych metod może przynieść dodatkową korzyść u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie jest już skuteczne. Wybór terapii powinien opierać się na indywidualnej historii choroby, wieku pacjenta, współistniejącej chorobowości, preferencjach pacjenta i ryzyku działań niepożądanych

pochodzące z nierandomizowanych badań bez grupy kontrolnej, z jednoczasową lub historyczną grupą kontrolną, badań kliniczno-kontrolnych, badań o czułości i swoistości testów diagnostycznych, badań opisowych; Badania klasy V – dane pochodzące z niepotwierdzonych serii przypadków, badań przekrojowych, opisów przypadków

3.3. Efektywność praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym (Apo-Go PFS) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona.

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera opis procesu wyszukiwania i selekcji w ramach przeglądu systematycznego, z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia publikacji z przeglądu.

W celu identyfikacji opracowań wtórnych w analizie wnioskodawcy przeszukano następujące elektroniczne bazy danych: *Medline* przez *Pubmed*, *EMBASE*, *Cochrane Library* – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*; *Center for Reviews and Dissemination* – bazy *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *NHS Economic Evaluation Database*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*.

W celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukano bazy: *Cochrane Library*, *Pubmed*, *EMBASE*. Przeszukano również rejestr badań klinicznych: <http://www.clinicaltrial.gov>.

Przeszukane zasoby są zgodne z rekomendowanymi przez AOTM.

Strategia wyszukiwania dla baz *Medline* przez *Pubmed*, *EMBASE*, *Cochrane Library* oraz *Center for Reviews and Dissemination* została zbudowana poprawnie dla przedstawionego celu analizy. Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii wyszukiwania.

Wyszukiwanie publikacji na potrzeby analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono w dniu 25.07.2014 r. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych w bazie *clinicaltrials.gov* przeprowadzono w dniu 28.07.2014 r. Selekcja badań wtórnych jak i pierwotnych była prowadzona niezależnie przez 2 analityków. Wyszukiwanie kontrolne Agencji obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne *Medline* via *Pubmed* (22.10.2014), *Embase* (22.10.2014), *Cochrane Library* (23.10.2014). Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które nie zostały opisane w analizach wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do głównej analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden, z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Należy zwrócić uwagę na aspekty przedstawione w tabeli poniżej dotyczące zdefiniowania kryteriów selekcji w oparciu o schemat PICO.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg rozdziału 5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań AKL wnioskodawcy].

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z chorobą Parkinsona (ChP), u których występują fluktuacje ruchowe, niewystarczająco kontrolowane doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi	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	Brak uwag
Interwencja	Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, w indywidualnie ustalonej dawce progowej; dotychczasowa terapia doustna lekami przeciwparkinsonowymi jest kontynuowana, z możliwością częściowej lub całkowitej redukcji dawek (APO-CSI)	Apomorfina stosowana wyłącznie w iniekcji s.c. (pen) lub inna droga podania (i.v., wziewnie, donosowo, przezskórnio, domięśniowo, podjęzykowo); apomorfina stosowana wyłącznie w celu diagnostycznym (test apomorfinowy) lub	Brak uwag

		przedoperacyjnie; apomorfina stosowana w dawkach nieoptymalizowanych (brak etapu indywidualnego ustalenia dawki progowej - każdy pacjent otrzymuje dawkę eksperymentalną, ustaloną <i>a priori</i>); apomorfina stosowana w skojarzeniu wyłącznie z terapią nierefundowaną w Polsce; interwencja mieszana, przy braku możliwości wyodrębnienia wyników dla APO-CSI	
Komparatory	<u>Komparator główny:</u> optymalne leczenie doustne lekami przeciwparkinsonowymi, bez doraźnego stosowania apomorfiny (z/bez placebo); <u>Komparator dodatkowy:</u> inna terapia refundowana w Polsce	Porównanie z lekiem nierefundowanym w Polsce (np. lizuryd) lub inną terapią nierefundowaną (dojelitowe wlewy lewodopy); apomorfina w obu porównywanych grupach; brak grupy kontrolnej	Brak uwag
Punkty końcowe	Ocena stanów <i>off</i> (czas trwania, liczba, nasilenie), ocena stanów <i>on</i> (czas trwania, liczba, stany <i>on z/bez</i> 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	-	Brak uwag
Typ badań	Badania z randomizacją (RCT), badania porównawcze (z grupą kontrolną) bez randomizacji	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 wnioskodawcy)	Brak uwag
Inne kryteria	Publikacja pełnotekstowa w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim	-	Brak uwag

W ramach analizy dodatkowej AKL wnioskodawcy poszukiwano: badań przeprowadzonych w populacji chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS, w których oceniono wszystkie ww. punkty końcowe. W ramach poszerzonej analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wyszukiwano opublikowane badania obserwacyjnych, obejmujące populację szerszą niż predefiniowana lub nieprecyzyjnie opisaną (np. „zaawansowana ChP”), w których ≥ 20 osób było leczonych APO-CSI lub opublikowane badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej lub z niewłaściwą grupą kontrolną, w których ≥ 20 osób było leczonych APO-CSI. W poszerzonej analizie skuteczności praktycznej badania musiały zawierać 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, a w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa badania musiały zawierać informacje na temat zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych APO-CSI.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do systematycznej analizy głównej wnioskodawcy włączono 2 pierwotne nierandomizowane badania kliniczne, w których porównywano efektywność praktyczną i bezpieczeństwo apomorfiny stosowanej w ciągłym wlewie podskórnym jako leczenie adjuwantowe do OTD z placebo + OTD, w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (EUROPAR 2011, *Di Rosa 2003*).

Badanie *Di Rosa 2003* przeprowadzono w celu oceny, czy leczenie APO-CSI związane jest ze zwiększeniem częstości powikłań psychiatrycznych i poznawczych, ocenie poddano również inne punkty końcowe, w tym czas trwania stanów off. Badanie opisano jako otwarte (*open-label*) badanie z porównaniem grup równoległych i zaślepieniem oceniającego. Pacjenci byli włączani do badania konsekwentnie. Alokacji do grupy interwencyjnej i kontrolnej dokonano na podstawie preferencji pacjentów – u osób, które nie zgodziły się na leczenie APO-CSI kontynuowano standardowe, dopaminergiczne leczenie doustne. Wyniki opisano w dwóch publikacjach – po roku (*Di Rosa 2003*) (*preliminary report*) oraz po 2 latach (*Morgante 2004*) od rozpoczęcia leczenia.

Badanie *EUROPAR 2011* zostało przeprowadzone przez akademicki zespół *non-profit* afiliowany przy *European Parkinson's Disease Association*. Badanie *EUROPAR 2011* było wielośrodkowym, porównawczym badaniem obserwacyjnym (*pragmatic, real-life study*), przeprowadzonym w celu oceny wpływu leczenia APO-CSI na objawy pozaruchowe i jakość życia pacjentów; raportowano jednak również inne wyniki, w tym dotyczące sprawności ruchowej. Pacjentów leczonych APO-CSI spełniających kryteria włączenia do badania zidentyfikowano retrospektywnie, wśród pacjentów leczonych w latach 2008-2009 w ośrodkach uczestniczących w badaniu. Grupę kontrolną utworzono z pacjentów o zbliżonej charakterystyce klinicznej, u których nie zastosowano leczenia APO-CSI z powodu braku refundacji.

W analizie danych wykorzystano metodę *post-treatment surveillance* w związku z czym okres obserwacji był zróżnicowany dla poszczególnych pacjentów (harmonogram wizyt kontrolnych zależał od lokalnej praktyki i decyzji lekarzy prowadzących). Przeciętnie obserwacja pacjenta w omawianym badaniu trwała rok; średnia (SD): 12,5 (11,5) miesiąca. Część uwzględnionych pacjentów została włączona do innego badania obserwacyjnego, bez grupy kontrolnej *Garcia Ruiz 2008* (badanie włączone do poszerzonych analiz skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa).

W badaniach włączonych do porównania oceniano wpływ apomorfiny na nasilenie zaburzeń funkcji ruchowych, oceniano również czas trwania *off*, dyskinezy, nasilenie objawów pozaruchowych, zaburzenia funkcji poznawczych, nasilenie objawów neuropsychiatrycznych, nasilenie depresji, jakość życia, a także zmianę dawek leków przeciwparkinsonowych. Skale oraz inne metody służące pomiarowi ocenianych punktów końcowych są zalecane przez *International Parkinson and Movement Disorder*.

Dodatkowo do analizy efektywności praktycznej włączono 2 badania prospektywne (*de Gaspari 2006*, *Alegret 2004*) i jedno badanie opisowe (*Elia 2012*), będące porównaniem serii przypadków, w których porównywano efektywność praktyczną i bezpieczeństwo apomorfiny stosowanej w ciągłym wlewie podskórnym z zabiegiem głębokiej stymulacji mózgu (dodatkowy komparator).

Badanie *De Gaspari 2006* przeprowadzono w celu porównania wyników klinicznych, neuropsychiatrycznych i neuropsychologicznych zastosowania APO-CSI lub STN-DBS. Wyboru pomiędzy porównywanymi terapiami dokonywano na podstawie preferencji pacjentów. Zastosowano prospektywny schemat badawczy dopasowanych kohort (*matched cohorts*) – porównywane grupy pacjentów dopasowano pod względem czasu trwania choroby i ciężkości powikłań ruchowych. Wyniki opisano po roku oraz po 5 latach od rozpoczęcia leczenia. Z powodu rezygnacji części pacjentów z badania średni czas leczenia w grupie APO-CSI był jednak krótszy (30 mies.) w grupie APO-CSI. W grupie DBS wszyscy pacjenci ukończyli 5-letni czas leczenia, poza 1 osobą, z którą utracono kontakt po roku obserwacji.

Celem badania *Alegret 2004* było porównanie APO-CSI z obustronną głęboką stymulacją jądra niskowzgórzowego (STN-DBS) pod względem wpływu tych terapii na funkcje neuropsychologiczne. Terapie porównano prospektywnie, bez randomizacji, w 6-miesięcznym i rocznym okresie obserwacji. Do grupy DBS włączono pierwszych 9 pacjentów z listy oczekujących na DBS, a do grupy APO-CSI – kolejnych 9 pacjentów z tej listy (w ich przypadku czas oczekiwania na operację oszacowano na ponad rok).

Cel badania *Elia 2012* określono jako ocenę codziennych czynności ruchowych oraz wpływu podania porannej, standardowej dawki lewodopy p.o. na sprawność ruchową pacjentów leczonych jedną z trzech terapii: APO-CSI, STN-DBS lub dojelitowymi wlewami lewodopy (trzeciej interwencji nie uwzględniano w AKL wnioskodawcy). Porównywane serie przypadków zidentyfikowano retrospektywnie i do włączenia wymagano co najmniej rocznego czasu leczenia jedną z ocenianych terapii. Pacjenci spełniający kryteria selekcji byli kolejno włączani do badania, w którym obserwowano pacjentów w ciągu 2 dni. Wyboru pomiędzy porównywanymi terapiami dokonywano na podstawie preferencji pacjentów. Okres leczenia był różny dla poszczególnych pacjentów i wynosił co najmniej 1 rok. Średni (SD) czas leczenia APO-CSI w badaniu wynosił 52,2 (20,5) miesiąca, a DBS – 21,9 (5,9) miesięcy. W badaniu nie prowadzono obserwacji

wzdłużnej – w zakresie skuteczności analizowano wyłącznie wyniki końcowe (seria przypadków - badanie *posttest*). Zdarzenia niepożądane opisano natomiast retrospektywnie, biorąc pod uwagę cały okres leczenia. W badaniach porównujących apomorfina stosowaną w ciągłym wlewie podskórnym z zabiegiem głębokiej stymulacji mózgu oceniano całkowite zniesienie stanów *off* i ich kontrolę, czas trwania i liczbę stanów *on*, nasilenie zaburzeń funkcji ruchowych, dyskinezy, nasilenie i częstość występowania objawów neuropsychologicznych, nasilenie depresji, zaburzenia poznawcze, pamięci, funkcjonowania płata czołowego oraz zmianę dawek leków przeciwparkinsonowych.

Ponadto do analizy efektywności praktycznej włączono jedno badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej (*Drapier 2012*), w którym oceniano stosowanie apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym, u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby powikłaną fluktuacjami ruchowymi nieodpowiadającymi na leczenie doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi, u których dodatkowo istnieją przeciwwskazania do wykonania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania *Drapier 2012* byli potencjalnymi kandydatami do STN-DBS, ze względu na występowanie ciężkich fluktuacji motorycznych, upośledzających aktywność życiową chorego, opornych na optymalne leczenie. Jednak od operacji wszczęcia stymulatora odstąpiono, ze względu na stwierdzone przeciwwskazania: otępienie, deficyt w zakresie funkcji wykonawczych lub osiowe objawy ruchowe odporne na leczenie lewodopą.

Do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa włączono 11 badań obserwacyjnych w których opisano wyniki leczenia co najmniej 20 pacjentów apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (APO-CSI): *Garcia-Ruiz 2008, Rambour 2014, Tyne 2004, Manson 2002, Sixel-Döring 2011, Stocchi 2001, Pinter 1998, Pietz 1998, Drapier 2012, Hughes 1993 i Frankel 1990.*

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej skuteczności wnioskodawcy (APO CSI + OTD vs. OTD) [wg tab. 1-6 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Martinez-Martin 2011 (EUROPAR 2011) <u>Źródło finansowania:</u> EUROPAR (powiązane z European Parkinson's Disease Association), granty od Boehringer-Ingelheim i Solvay	Badanie prospektywne, nierandomizowane, wieloośrodkowe Opis utraty chorych z badania: nie utracono chorych z badania; Skala NOS: 3/9 Wyniki dla populacji ITT: tak Okres obserwacji: 12,5 miesięcy (SD±11,5) Analiza statystyczna: brak danych Podejście do testowania hipotezy: superiority	Interwencja badana: APO CSI + OTD 12-16 godz./dobę; Interwencja kontrolna: OTD;	Liczebność: APO CSI + OTD: 17 OTD: 17 Kryteria włączenia: - chorzy na PD zdefiniowaną wg kryteriów UK PD brain Bank; - ciężkie dyskinezy i fluktuacje <i>on-off</i> nie odpowiadające na zmiany w istniejącej terapii. Kryteria wyłączenia: określono brak danych	Wyn k w skali PDQ-8 w czasie 12,5 miesiąca; - Wyn k w skali UPDRS III i IV w czasie 12,5 miesiąca; - Wyn k w skali NMSS w czasie 12,5 miesiąca; - Dawka lewodopy [mg/dobę] w czasie 12,5 miesiąca.
Di Rosa 2003 z kontynuacją Morgante 2004 <u>Źródło finansowania:</u> b/d	Badanie prospektywne, nierandomizowane, jednoośrodkowe Zasłepienie: zasłepienie dotyczyło tylko osoby oceniającej wyn ki (ang. <i>rater-blinded</i>) Skala NOS: 7/9 Wyniki dla populacji ITT: nie Okres obserwacji: 12 miesięcy <i>Di Rosa 2003</i> , 24 miesiące <i>Morgante 2004</i> Analiza statystyczna: brak danych Podejście do testowania hipotezy: superiority	Interwencja badana: początkowo APO SC + OTD (iniekcja, bolus) dawka początkowa 2 mg (test APO), następnie APO CSI + OTD - dawka początkowa infuzji 2 mg/godz., dawka końcowa 100 mg na dobę, ze zróżnicowaną dawką 6-8 mg/godz.; Interwencja kontrolna: OTD (lewodopa); Leczenie towarzyszące: domperidon – 60 mg/dobę, począwszy od 3 dnia przed podaniem APO.	Liczebność: APO CSI + OTD: 12 OTD (lewodopa): 18 Kryteria włączenia: - chorzy na PD zdefiniowaną wg kryteriów Ge ba i Gilmanna; - ciężkie zaburzenia ruchowe w wywiadzie. Kryteria wyłączenia: określono – uczulenie na morfinę lub jej pochodne w	- Wyn k w skali UPDRS III (w stanie <i>off</i>) w czasie 20 mies.; - Nasilenie dyskinez (w stanie <i>on</i>) w czasie 20 mies.; - Czas trwania stanów stany <i>off</i> [godz./dobę] w czasie 20 mies.; - Częstość występowania stanów <i>off</i> [n/dobę] w czasie 20 mies.; - Wyn k w skali UPDRS (ogółem) (w stanie <i>off</i>) w czasie 20 mies.; - Zaburzenia chodu (w stanie <i>off</i>) w czasie 20 mies.; - Nasilenie upośledzenia funkcji poznawczych (w stanie <i>off</i>) w czasie 20 mies.; - Nasilenie halucynacji (w stanie <i>off</i>) w czasie 20 mies.; - Dawka ekwiwalentu lewodopy [mg/dobę] w czasie 20 mies.; - Dawka lewodopy [mg/dobę] w czasie 20 mies.; - Profil bezpieczeństwa w czasie

			wywiadzie; - psychoza indukowana farmakoterapią dopaminergiczną; - hipotonia ortostatyczna; - choroba płuc, wątroby lub układu krążenia; - ocena <24 w skali MMSE; - wiek ≥ 65 lat	20 mies..
--	--	--	---	-----------

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do systematycznego poszerzonej analizy skuteczności (APO CSI vs DBS) [wg tab. 21-27 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Elia 2012 Źródło finansowania: Brak informacji	Badanie opisowe – porównanie serii przypadków (pacjenci włączanie konsekwentnie) – badanie <i>posttest</i> Opis utraty chorych z badania: brak Skala NOS: n/d Wyniki dla populacji ITT: nie Okres obserwacji: przynajmniej 1 rok	Interwencja badana: APO CSI – średni czas wlewu 2,9 (+/- 0,3) mg/h Interwencja kontrolna: DBS STN Leczenie dodatkowe: Leczenie konwencjonalne	Liczebność: APO CSI: 10 DBS: 10 Kryteria włączenia: Rozpoznanie idiopatycznej choroby Parkinsona na podstawie kryteriów <i>British PD Society Brain Bank</i> ; -Czas trwania choroby ≥5 lat; -Czas leczenia jedną z ocenianych terapii ≥1 roku (pacjenci ustabilizowani na maksymalnych tolerowanych dawkach); -W czasie rozpoczynania ocenianego leczenia: upośledzające fluktuacje ruchowe (długotrwałe i co najmniej sporadycznie nieprzewidywalne stany <i>off</i>), stany <i>off</i> i dyskinezy stanu <i>on</i> zajmujące ≥25% czasu w stanie czuwania, stadium H&Y ≥3 w praktycznie zdefiniowanym stanie <i>off</i> , spełnienie kryteriów rekomendacji CAPSIT-PD Kryteria wykluczenia: brak	- Funkcje ruchowe (UPDRS-III, - Czas do najlepszego wyniku <i>Hand tapping score</i> ; - Liczba stanów <i>off</i> ; - Liczba stanów <i>on</i> (z dyskinezami uciążliwymi, nieciążliwymi; bez dyskinez); - Nasilenie dyskinez (AIMS); - Dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE) ; - Zdarzenia niepożądane
De Gaspari 2006 (Antonini 2007, Antonini 2011) Źródło finansowania: Częściowo finansowane z grantu Grigioni Foundation for Parkinson's disease	Badanie prospektywne, kohortowe, z równoległą grupą kontrolną Zasłepienie: nie zastosowano Skala NOS: 8/9 Opis utraty chorych z badania: Opisano; w rocznym okresie obserwacji uwzględniono wyniki wszystkich pacjentów; z 5-letniej obserwacji ogółem utracono 11 (44%) pacjentów:	Interwencja badana: APO CSI Interwencja kontrolna: DBS STN Leczenie dodatkowe: lewodopa	Liczebność APO CSI: 13 DBS: 12 Kryteria włączenia: - Rozpoznanie choroby Parkinsona na podstawie kryteriów <i>UK Brain Bank</i> ; - Fluktuacje ruchowe i dyskinezy, niewystarczająco kontrolowane standardowym leczeniem doustnym (na podstawie	- Funkcje ruchowe (<i>UPDRS-III off score i on score</i>); - Czas trwania stanów <i>off</i> – liczba godzin i ocena w skali UPDRS, pytanie 39; - Całkowite zniesienie stanów <i>off</i> (wyn k „0” w UPDRS, pytanie 39); - Ocena dyskinez w skali UPDRS, pytania 32 i 33 (niesprawność i czas trwania, ustąpienie dyskinez); - Nasilenie dyskinez (AIMS); - Zmniejszenie dawki leków przeciwparkinsonowych

	<p>Wyniki dla populacji ITT: zachowana w 1 roku obserwacji, nie zachowana w 5 roku obserwacji</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy <i>Di Gaspari 2006, Antonini 2007, 5 lat Antonini 2011</i></p>		<p>wieloletniej obserwacji)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spełnienie kryteriów kwalifikacji do DBS - CAPSIT-PD, tj.: nieobecność otępienia, wiek <70 lat, obecność fluktuacji i dyskinez, stadium H&Y ≥3, różnica >30% w skali ruchowej UPDRS <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obecność objawów atypowych; - Istotne zaburzenia psychiatryczne, - Aktywne leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi 	<p>(lewodopa, LDE);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zaburzenia funkcjonowania poznawczego (MMSE); - Nasilenie depresji (HDRS-17); - Objawy neuropsychiatryczne (NPI); - Pamięć słowna (CVLT); - Pamięć krótkotrwała, wzrokowo-przestrzenna (CORSI); - Zdarzenia niepożądane
<p>Alegret 2004 <u>Źródła finansowania:</u> Częściowe finansowanie ze środków rządu Katalonii i towarzystwa naukowego European Neurological Society</p>	<p>Badanie prospektywne z równoległą grupą kontrolną</p> <p>Skala NOS: 5/9</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Opisano; z obserwacji ogółem utracono 2 (11%) pacjentów</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie</p> <p>Okres obserwacji: 1 rok</p>	<p>Interwencja badana: APO CSI</p> <p>Interwencja kontrolna: DBS STN</p> <p>Leczenie dodatkowe: leczenie konwencjonalne, domperidon (APO CSI)</p>	<p>Liczebność: APO CSI: 7 DBS: 9</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rozpoznanie idiopatycznej ChP; - Powikłania ruchowe odporne na konwencjonalne leczenie; - Pacjenci zakwalifikowani do STN-DBS <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Otępienie; - Obecność ciężkich chorób układowych lub psychiatrycznych; - Wiek > 75 lat; - Zanik mózgu w stopniu ciężkim lub zmiany naczyniowe w badaniach neuroobrazowych; - Upośledzające resztkowe objawy parkinsonowskie w fazie <i>on</i> (na podstawie testu lewodopy) 	<ul style="list-style-type: none"> - Pamięć deklaratywna (RAVLT); - Funkcje płata czołowego (Test Interferencji Stroopa, TMT B, Test Fluencji Słownej); - Sprawność wzrokowo-ruchowa (Test Nazywania Kolorów Stroopa, TMT A); - Sprawność wzrokowo-przestrzenna (JLO); - Nasilenie depresji (BDI); - Zaburzenia funkcji poznawczych (MMSE); - Czas trwania stanów <i>off</i>; - Czas trwania stanów <i>on</i>; - Ocena funkcji ruchowych (najniższy wynik UPDRS-III <i>off score</i>); - Nasilenie dyskinez, zmiana wyniku w skali oceny dyskinez (AIMS); - Czas trwania dyskinez; - Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych (LDE); - Zdarzenia neuropsychiatryczne

Tabela 14. Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS (poszerzona analiza skuteczności) [wg tab.50-54 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowej]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Drapier 2012 <u>Źródło finansowania:</u> b/d</p>	<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne</p> <p>Skala NICE: 6/8</p> <p>Okres obserwacji: 5 dni + 12 mies.</p>	<p>Interwencja badana: APO CSI + OTD. Całkowita dzienna dawka APO (infuzja + bolus) – 62,6 mg (SD: ±18,8; zakres 30-90).</p> <p>Leczenie wspomagające: domperidon – 60 mg/dobę (aby zapobiec</p>	<p>Liczebność: 23</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie APO w latach 2005-2008; - PD diagnozowane zgodnie z kryteriami United Kingdom Parkinson's Disease Society brain bank dla idiopatycznej PD; - potencjalni kandydaci do leczenia głęboką stymulacją mózgową jądra niskowzgórzowego, ze względu na 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <p>Wynik w skali UPDRS III (w stanie <i>on</i>) w czasie 12 mies.;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wynik w skali UPDRS III - dla zaburzeń osiowych (w stanie <i>on</i>) w czasie 12 mies.; - Nasilenie dyskinez (oceniane częścią skali UPDRS IV) w czasie 12 mies.; - Czas trwania dyskinez (ocena chorego) [% doby] w czasie 12 mies.; - Czas trwania stanów <i>on</i> (ocena chorego) [%

	<p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05</p>	<p>występowaniu nudności i Interwencja kontrolna: OTD;</p>	<p>występowanie ciężkich przypadków fluktuacji ruchowych o znacznym nasileniu oraz polekowych dyskinez opornych na leczenie; - przeciwwskazania do operacji: ogólne zaburzenia funkcji poznawczych (w skali MDRS 130 punktów lub mniej) lub/i zespół dysfunkcji wykonawczej (obniżone wyniki w trzech testach lub większej liczbie testów oceniających funkcje wykonawcze w porównaniu ze spodziewanym wynikiem uwzględniającym wiek i wykształcenie chorego) lub/i osiowe objawy ruchowe odporne na leczenie dopaminowe, z uwzględnieniem dyzartrii, zastygania, upadków (wynik 3 lub wyższy w przedoperacyjnej ocenie podpunktu osiowego w skali UPDRS III w czasie leczenia lewodopą (on-dopa condition). Kryteria wyłączenia: brak danych</p>	<p>doły] w czasie 12 mies. ; - Czas trwania stanów off (ocena chorego) [% doby] w czasie 12 mies. ; - Czas trwania stanów pośrednich (ocena chorego) [% doby] w czasie 12 mies. ; - Czas trwania stanów off i pośrednich (ocena chorego) [% doby] w czasie 12 mies. ; - Suma punktów dla fluktuacji ruchowych (komponenty skali UPDRS IV) w czasie 12 mies. ; - Wynik w skali UPDRS II w stanie off i on w czasie 12 mies. ; - Wynik w skali UPDRS IV w czasie 12 mies. ; - Wynik w skali Hoehn i Yahr w stanie off i on w czasie 12 mies. ; - Wynik w skali Schwab i England w stanie off i on w czasie 12 mies. ; - Wynik w skali UPDRS I w czasie 12 mies. ; - Wynik w skali MDRS w czasie 12 mies. ; - Profil bezpieczeństwa w czasie 12 mies. <u>Drugorzędowe:</u> - Wynik testu Stroop'a: słowa, kolory, słowa/kolory, interferencja w czasie 12 mies. ; - Wynik testu łączenia punktów: część A, część B, część B-A w czasie 12 mies. ; - Wynik testu oceniającego fluencję – kategoryalną w czasie 12 mies. ; - Wynik testu oceniającego fluencję – literalną w czasie 12 mies. ; - Wynik testu sortowania kart z Wisconsin – kategorie w czasie 12 mies. ; - Wynik testu sortowania kart z Wisconsin – błędy w czasie 12 mies. ; - Wynik testu sortowania kart z Wisconsin – błędy perseweracyjne w czasie 12 mies. ; - Dawka ekwiwalentu lewodopy [mg/dobę] w czasie 12 mies. ;</p>
--	---	--	---	---

Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa:

- Badania włączone do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej, to przede wszystkim badania retrospektywne *pretest/posttest*, poza 3 badaniami prospektywnymi *pretest/posttest*: Pietz 1998, Pinter 1998, Sixel-Doring 2011.
- Badania sklasyfikowano jako typ IV A wg Wytycznych AOTM, ze względu na brak grupy kontrolnej.
- W badaniach włączonych do analizy brało udział od 21 do 82 pacjentów z zaawansowaną ChP, z fluktuacjami ruchowymi opornymi na konwencjonalne leczenie doustne (łącznie 519). W badaniach Drapier 2012, Garcia-Ruiz 2008, oraz Rambour 2014 uwzględniono populację pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania terapii DBS, zaś w pozostałych badaniach nie opisywano badanej populacji w tym zakresie.
- Leczenie APO CSI oraz obserwację pacjentów prowadzono w okresie od 1 roku do 5 lat. W badaniach na ogół analizowano wyniki pacjentów leczonych długoterminowo (nie analizowano wyników chorych, u których terapia z zastosowaniem APO CSI została przerwana na wczesnym etapie).
- W badaniach oceniano punkty końcowe związane z czasem trwania stanów *on* i *off*, oceną sprawności ruchowej w skali UPDRS III, powikłaniami ruchowymi w skali UPDRS-IV, nasileniem dyskinez oraz dawkami leków przeciwparkinsonowych (w tym lewodopy), a także z bezpieczeństwem.

Tabela 15. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali / kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Poprawę oznacza wynik
<p>AIMS, ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> – Skala Oceny Nieprawidłowych</p>	<p>Ma ona graficzną postać drabiny, ze stopniami oznaczonymi kolejnymi numerami od 0 do 10. Obok drabiny znajduje się tekst wyjaśniający, że górna liczba 10 oznacza życie najlepsze jakie może być, a dolna cyfra 0, najgorsze życie. Ankietowany ma za zadanie zdecydować, jakie jest jego życie w chwili obecnej i wstawić znak X w odpowiednim miejscu drabiny. Przyjmuje się, że</p>	<p>malejący</p>

Ruchów Mimowolnych	poziom drabiny 6 lub więcej oznacza znaczne zadowolenie z życia, natomiast wyn k poniżej identyfikuje osoby niezadowolone z życia.	
Hoehn&Yahr	Skala ta kwalif kuje stan chorych do 5 różnych stadiów na podstawie 2 zasadniczych kryteriów: - jedno- lub dwustronne objawy; - obecność oraz stopień nasilenia zaburzeń postawy i chodu. Skala H&Y odzwierciedla typowe wzorce zaburzeń występujących w trakcie naturalnego przebiegu choroby oraz u chorych leczonych lewodopą. Służy jednak wstępnej ocenie, gdyż ocenia jedynie rozległość objawów oraz zaburzenia postawy i chodu.	malejący
NMSS, (Non-Motor Symptom Scale)	Skala zawierająca 30 pytań, podzielona na 9 obszarów obejmujących niemotoryczne objawy. Odpowiedzi powinny umożliwić lekarzom określić ilościowo objawy, opierając się zarówno na ich nasileniu (skala od zera do trzech; 0 = brak, 1 = łagodne, 2 = umiarkowane, 3 = ciężkie) jak i częstotliwości (skala od zera do czterech; 1 = rzadko (<1/tydz.); 2 = często (ang. often) (1/tydz.); 3 = często (ang. frequent) (kilka razy w tygodniu); 4 = bardzo często (codziennie lub cały czas)	malejący
PDQ-39, (Parkinson's Disease Questionnaire)	Kwestionariusz oceniający jakość życia, składający się z 39 pytań, związanych z ośmioma kluczowymi obszarami zdrowia i codziennej aktywności. Punktacja w skali od 0 do 100, im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia pacjenta.	malejący
PDQ-8, (Parkinson's Disease Questionnaire)	Skrócona wersja kwestionariusza PDQ-39, oceniającego jakość życia u osób z ChP. Składa się z 8 pytań (po jednym pytaniu z każdego z ośmiu obszarów z kwestionariusza PDQ-39). Im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia pacjenta.	malejący
Schwab & England	Skala oceniająca zdolność pacjenta do samodzielnego wykonywania codziennych czynności i szybkość ich wykonywania. Skala liczbowa mieści się w przedziale od 0-100%, gdzie 100% oznacza całkowitą niezależność, natomiast 0% wskazuje na stan pełnego uzależnienia.	rosnący
UPDRS, (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)	Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona. Skala liczbowa służąca do oceny stanu psychicznego, oceny sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego, badania czynności ruchowych, oceny ewentualnych powikłań terapii. Skala jest czteroczęściowa: część I dotyczy stanu umysłowego, zachowania i nastroju, część II ocenia aktywność codzienną, część III stanowi obiektywną ocenę motoryczną, natomiast część IV ocenia stopień komplikacji po leczeniu. Każdy punkt skali oceniany jest 5-stopniowo: 0 oznacza stan prawidłowy, a 4 najbardziej zaawansowane zmiany. Części II i III mają zastosowanie przy ocenie zaburzeń ruchowych w stanach on lub off, natomiast część IV ocenia m.in. fluktuacje stanów on i off. Zakres punktacji przedstawia się następująco: dla części I: 0-16, II 0-52, dla części III 0-96, a dla części IV 0-23 (w niektórych punktach tej części można uzyskać maksymalnie 1 punkt).	malejący
MMSE (ang. Mini Mental State Examination)	Kwestionariusz MMSE jest najczęściej stosowanym narzędziem do oceny zaburzenia funkcji poznawczych. Nie jest to narzędzie służące diagnozie, ale jest odpowiednie do wskazania obecności zaburzeń poznawczych np. w przypadku osób z podejrzeniem demencji lub u osób po urazie czaszkowym. MMSE jest znacznie czulszym narzędziem w odniesieniu do wykrywania zaburzeń poznawczych niż zadawanie nieformalnych pytań czy kierowanie się ogólnym wrażeniem. Wypełnienie kwestionariusza zajmuje 10 minut, ale jego ograniczenia wynikają z braku możliwości dokładnego wykrywania ubytków w pamięci, zgłasza u dobrze wykształconych pacjentów. MMSE ocenia orientację, zapamiętywanie, pamięć krótkotrwałą, funkcjonowanie językowe. Wyniki mieszczące się w zakresie 25-30 są uważane za normalne. NICE klasyfikuje wyniki z zakresu 21-24 jako lekkie, 10-20 jako umiarkowane, a mniejsze niż 10 jako ciężkie zaburzenie funkcji poznawczych.	rosnący

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy, w ocenie jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego, zastosowano skalę NOS, a także omówiono inne elementy metodyki nieujęte w zastosowanej skali. Włączone publikacje zostały również sklasyfikowane na podstawie hierarchii jakości badań określonej w Wytycznych Agencji. Dwa badania włączone do analizy głównej były badaniami prospektywnymi, nierandomizowanymi z grupą kontrolną - OTD. Badanie *EUROPAR 2011* oceniono na 3/9 pkt., a badanie *Di Rosa 2003* na 7/9 pkt.- w skali NOS. Analiza *ITT* została zachowana tylko w badaniu *EUROPAR 2011*. W obu badaniach testowano hipotezę *superiority*. W badaniu *Di Rosa 2003* zastosowano zaślepienie dotyczące osoby oceniającej wyniki.

W analizie klinicznej wnioskodawcy apomorfina podawaną w ciągłym wlewie podskórnym porównano z dodatkowym komparatorem, jakim jest zabieg głębokiej stymulacji mózgu. Do tego porównania włączono 2 badania prospektywne z równoległą grupą kontrolną (*De Gaspari 2006, Algeret 2004*) oraz jedno badanie opisowe porównujące serię przypadków (*Elia 2012*). Badanie *De Gaspari 2006* zostało ocenione na 8 punktów w skali NOS, zaś badanie *Algeret 2004* na 5 punktów w skali NOS. W żadnym z badań nie opisano podejścia do testowanej hipotezy. Analiza *ITT* została zachowana tylko w badaniu *De Gaspari 2006*, ale ograniczała się tylko do okresu 1 roku (nie zachowana w 5-letnim okresie obserwacji). Badanie *Elia 2012* jako badanie opisowe nie zostało ocenione w żadnej ze skal, nie podano w nim podejścia do testowanej hipotezy, opisu utraty chorych z badania. Okres obserwacji wynosił przynajmniej jeden rok.

Ograniczenia odnoszące się do badań włączonych do głównej analizy skuteczności oraz poszerzonej analizy skuteczności wymienione przez wnioskodawcę:

- alokacja pacjentów do grup odbywała się na podstawie preferencji pacjentów, warunków systemowych (wybór związany z warunkami refundacji) lub miejsca na liście oczekujących na leczenie;
- wyjściowe różnice pomiędzy pacjentami leczonymi APO-CSI a chorymi w grupach kontrolnych, wpływają negatywnie na możliwość wiarygodnego porównania końcowych wyników leczenia pomiędzy poszczególnymi interwencjami;
- metodyka badania *Elia 2012* nie umożliwia stwierdzenia, czy obserwowane różnice są wynikiem odmiennych terapii, czy skutkiem wpływu wyjściowych rozbieżności klinicznych i demograficznych pomiędzy grupami;
- niewielkie liczebności badanych prób;
- w związku z brakiem formalnych hipotez i pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniach nie kalkulowano ponadto minimalnej wielkości prób zapewniających moc statystyczną wystarczającą do wiarygodnego wnioskowania o braku różnic pomiędzy grupami,
- mała precyzja w opisie postępowania konwencjonalnego;
- w żadnym z badań (poza najmniej wiarygodnym badaniem *Elia 2012*) nie dokonywano statystycznych porównań wyników leczenia pomiędzy terapiami;
- dodatkowe ograniczenie porównania z DBS stanowi zależność wyników leczenia operacyjnego od doświadczenia specjalisty wykonującego zabieg wszczepienia stymulatora i prowadzącego dalszą terapię. Niewielkie doświadczenie neurochirurga/zespołu, jak i niska liczba pacjentów leczonych omawianą metodą w ośrodku uczestniczącym w badaniu może być czynnikiem powodującym ewentualne niedoszacowanie wyników tej procedury.

W AKL wnioskodawcy wszystkie badania włączone do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa zostały sklasyfikowane jako typ IV A wg Wytycznych AOTM, ze względu na brak grupy kontrolnej, w związku z czym nie zostały ocenione w żadnej ze skal. Wśród ograniczeń badań włączonych do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskodawca wskazuje przede wszystkim na odmienności w raportowaniu zdarzeń niepożądanych, różnice w okresach leczenia i obserwacji.

Ograniczenia odnoszące się do badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa wymienione przez wnioskodawcę:

- w badaniu *Garcia Ruiz 2008* zdarzenia niepożądane oceniano w populacji pacjentów leczonych APO CSI przez co najmniej 3 miesiące, opisano również przyczyny wykluczenia z analizy, w tym wczesnego przerwania leczenia APO CSI, w szerszej populacji pacjentów;
- w badaniu *Tyne 2004* zdarzenia niepożądane analizowano łącznie u pacjentów leczonych apomorfina w ciągłym wlewie (11,2%), w powtarzalnych wstrzyknięciach (25,2%) lub w ciągłym wlewie i we wstrzyknięciach jednocześnie (63,6%);
- w badaniu *Sixel-Doring 2011* opisano wyłącznie zdarzenia istotne klinicznie, które doprowadziły do przerwania leczenia i nie podano liczb pacjentów, u których dane zdarzenie wystąpiło (podano liczby zdarzeń);
- w badaniu *Tyne 2004*, *Sixel-Doring 2011*, a także *Hughes 1993* nie opisywano zdarzeń niepożądanych ani przyczyn przerwania leczenia we wstępnych etapach leczenia APO CSI;
- w badaniu *Pinter 1998* prowadzono prospektywną ocenę funkcji wątroby i trzustki (cel badania), co wpłynęło na zwiększoną detekcję i szczegółowość opisu tej kategorii zdarzeń.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono jakościową syntezę wyników, którą przedstawiono w czytelny i kompletny sposób, w formie tabelarycznej i opisowej. W AKL przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu. Ze względu na znaczną heterogeniczność metodologiczną i kliniczną, w szczególności ze względu na zróżnicowanie okresów obserwacji oraz różnorodności punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy w ocenie skuteczności. Możliwość przeprowadzenia metaanalizy ograniczona była do nielicznych parametrów w analizie bezpieczeństwa – zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE (*Alegret 2004*, *de Gaspari 2006*). W AKL wnioskodawcy przeprowadzono metaanalizę również dla punktu końcowego – omamy wzrokowe, ocenianego w badaniach *Alegret 2004* i *Elia 2012*, oraz punktów końcowych – senność, zapalenie tkanki podskórnej, zdarzenia niepożądane związane z wyrobem medycznym ocenianych w badaniach *de Gaspari 2006* oraz *Elia 2012*. W ramach analizy weryfikacyjnej

odstąpiono od przedstawienia wyników metaanalizy dla ww. punktów końcowych, ze względu na rozbieżności metodologiczne badań oraz ze względu na brak wystąpienia zdarzeń w badaniu *de Gaspari 2006* w odniesieniu do punktu końcowego – senność. Poprawność obliczeń sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5.3 (RR dla wyników dychotomicznych oraz MD dla wyników ciągłych z podanym SE) oraz kalkulatora Center for Evidence Based Medicine (CEBM) w Oxfordzie (NNT).

Wśród głównych ograniczeń AKL wnioskodawca wskazuje na brak badań RCT, heterogeniczność metodologiczną i kliniczną ograniczającą wykonanie metaanalizy tylko w odniesieniu do niektórych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki z badań dotyczących zarówno porównania APO-CSI vs OTD jaki i porównania APO-CSI vs DBS (dodatkowy komparator). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności (APO CSI vs OTD) dla zmiennych ciągłych [wg tab. 7-16 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD); n [jednostka miary]		Różnica (95% CI) [jednostka miary]
		APO CSI+OTD	OTD	
Czas trwania stanów off [h]				
Po 1 roku	<i>Di Rosa 2003</i>	-3,00 (1,26), n=12	0,5 (1,15), n=18	-3.50 [-4.39, -2.61]
Po 2 latach	<i>Di Rosa 2003</i>	-3,00 (1,27), n=10	0,20 (1,27), n=17	-3.20 [-4.19, -2.21]
Fluktuacje ruchowe w skali UPDRS-III [pkt]				
Po 1 roku (+/- 0,96 roku)	<i>EUROPAR 2011</i>	-21,59(9,64), n=17	-0,71(10,81), n=17	-20.88 [-27.77, -13.99]
Powikłania ruchowe w skali UPDRS-IV [pkt]				
Po 1 roku (+/- 0,96 roku)	<i>EUROPAR 2011</i>	-6,47 (4,91), n=17	-0,93(4,20), n=17	-5.54 [-8.61, -2.47]
Nasilenie dyskinez w skali AIMS [pkt]				
Po 1 roku	<i>Di Rosa 2003</i>	-3,70(0,85), n=12	0,10 (0,92), n=18	-3.80 [-4.44, -3.16]
Po 2 latach	<i>Di Rosa 2003</i>	-3,70 (0,85), n=10	0,20 (1,08); n=17	-3.90 [-4.64, -3.16]
Nasilenie objawów pozaruchowych w skali NMSS [pkt]				
Po 1 roku (+/- 0,96 roku) – Wynik ogólny	<i>EUROPAR 2011</i>	-49,00 (36,62), n=17	4,35(23,45), n=17	-53.35 [-74.02, -32.68]
Po 1 roku (+/- 0,96 roku) - Układ krążenia	<i>EUROPAR 2011</i>	-1,89(3,71), n=17	-0,11(2,01), n=17	-1.78 [-3.79, 0.23]
Po 1 roku (+/- 0,96 roku) - Sen	<i>EUROPAR 2011</i>	-11,35 (6,93), n=17	-0,23(6,01), n=17	-11.12 [-15.48, -6.76]
Po 1 roku (+/- 0,96 roku) -Nastroj/apatia	<i>EUROPAR 2011</i>	-11,47(10,9), n=17	-0,29(5,27), n=17	-11.18 [-16.94, -5.42]
Po 1 roku (+/- 0,96 roku) -Spostrzeżenie	<i>EUROPAR 2011</i>	-2,71(5,19), n=17	0,36(4,56), n=17	-3.11 [-6.39, 0.17]
Po 1 roku (+/- 0,96 roku) -Uwaga	<i>EUROPAR 2011</i>	-4,11(7,31), n=17	1,18(6,64), n=17	-5.29 [-9.98, -0.60]
Po 1 roku (+/- 0,96 roku) -Żołądek i jelita	<i>EUROPAR 2011</i>	-2,94(3,77), n=17	1,18(3,12), n=17	-4.12 [-6.45, -1.79]
Po 1 roku (+/- 0,96 roku) -Układ moczowy	<i>EUROPAR 2011</i>	-4,99(5,26), n=17	1,94(2,50), n=17	-6.93 [-9.70, -4.16]
Po 1 roku (+/- 0,96 roku) -Aktywność seksualna	<i>EUROPAR 2011</i>	-0,53(2,50), n=17	0,17(1,98), n=17	-0.70 [-2.22, 0.82]
Po 1 roku (+/- 0,96 roku) -Inne (różne)	<i>EUROPAR 2011</i>	-9,00(10,8), n=17	0,17(4,56), n=17	-9.17 [-14.74, -3.60]
Zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE [pkt]				
Po 2 latach	<i>Di Rosa 2003</i>	-0,20(1,52), n=10	-0,30(1,41), n=17	0.10 [-1.06, 1.26]
Nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS [pkt]				
Po 1 roku	<i>Di Rosa 2003</i>	-2,00(5,45), n=12	-1,00(5,23), n=18	-1.00 [-4.92, 2.92]

Po 2 latach	<i>Di Rosa 2003</i>	-1,5(5,20), n=10	0,00(5,22), n=17	-1.50 [-5.57, 2.57]
Nasilenie depresji w skali BDI (pkt)				
Po 1 roku	<i>Di Rosa 2003</i>	-11,00(4,58), n=12	1,00(1,98), n=18	-12.00 [-14.75, -9.25]
Po 2 latach	<i>Di Rosa 2003</i>	-12,00(4,4), n=10	1,00(1,95), n=17	-13.00 [-15.88, -10.12]
Jakość życia w skali PDQ-8 [pkt]				
Po 1 roku (+/- 0,96 roku)	<i>EUROPAR 2011</i>	-23,35(17,75), n=17	9,01(18,10), n=17	-33.16 [-45.21, -21.11]
Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych [mg/d]				
Dawka lewodopy po 1 roku	<i>Di Rosa 2003</i>	-425(175,29), n=12	100(189,29), n=18	-525.00 [-657.22, -392.78]
Dawka lewodopy po 2 latach	<i>Di Rosa 2003</i>	-410(175,01), n=10	140(190,06), n=17	-550.00 [-691.17, -408.83]
LDE po średnio 1 roku (+/- 0,96 roku)	<i>EUROPAR 2011</i>	-619,06(298,44), n=17	126,36(280,44), n=17	-745.42 [-940.09, -550.75]

Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania APO-CSI vs OTD:

Z badania *Di Rosa 2003* wynika, iż stosowanie APO-CSI+OTD wiąże się z istotnie statystycznym skróceniem czasu trwania stanów *off* w porównaniu z pacjentami leczonymi OTD zarówno w pierwszym [MD= -3,50 (95% CI: -4,39; -2,61)], jak i w drugim roku [MD= -3,20 (95% CI: -4,19; -2,21)] obserwacji (skrócenie czasu trwania stanów *off* o ok. 3 godziny w grupie leczonej APO-CSI).

W badaniu *EUROPAR 2011* wykazano istotną statystycznie poprawę sprawności ruchowej średnio o 22 punkty w skali UPDRS-III w grupie APO-CSI+OTD, przy braku istotnych zmian w grupie OTD (różnica średnich zmian istotna statystycznie na korzyść APO-CSI+OTD vs OTD [MD= -20,88 (95% CI: -27,77; -13,99)]). Odnotowano również istotną statystycznie poprawę w zakresie powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV na korzyść APO-CSI+OTD w porównaniu z OTD [MD= -5,54 (95% CI: -8,61, -2,47)].

W badaniu *di Rosa 2003* zarówno w pierwszym [MD -3,80 CI (-4,44; -3,16)] jak i w drugim roku [MD= -3,90 (95% CI: -4,64; -3,16)] obserwacji, wykazano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia dyskinez na korzyść APO-CSI+OTD vs OTD.

W badaniu *EUROPAR 2011* obserwowano również nasilenie objawów pozaruchowych. Oszacowane różnice średnich zmian potwierdziły statystycznie istotną przewagę APO-CSI+OTD nad OTD w ogólnym zmniejszeniu nasilenia objawów pozaruchowych [MD= -53,35 (95% CI: -74,02; -32,68)], jak również w większości domen tej skali: snu, nastroju/apatii, uwagi, żołądka i jelit, układu moczowego oraz „innych” (ból, zmysłu smaku i powonienia, masy ciała i potliwości). Nie wykazano natomiast różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami dla domen skali NMSS związanych z układem krążenia, spostrzeganiem oraz aktywnością seksualną.

W badaniu *Di Rosa 2003* w 2 letnim okresie obserwacji pomiędzy grupami nie odnotowano istotnych statystycznie zmian stanu umysłowego (skala MMSE) oraz w 1-letniej i 2-letniej obserwacji odnośnienasilenia objawów neuropsychiatrycznych (skala BPRS).

Zarówno w 1- [MD =-12,00 (95% CI: -14,75; -9,25)] i 2-letnim [MD=-13,00 (95% CI: -15,88; -10;12)] okresie obserwacji wykazano zmniejszenie nasilenia depresji (skala BDI) na korzyść apomorfiny podawanej z OTD w porównaniu z OTD.

W badaniu *EUROPAR 2011* wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych apomorfina otrzymywaną z OTD w porównaniu z pacjentami leczonymi OTD [MD= -33,16 (95% CI : -45,21; -21,11)].

W obu badaniach włączonych do analizy wykazano istotne statystycznie zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowych na korzyść apomorfiny podawanej z OTD w porównaniu z OTD.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności (APO CSI vs DBS – komparator dodatkowy) dla zmiennych dyskretnych [wg. tab. 29, 33 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
		APO CSI	DBS	
Całkowite zniesienie stanów <i>off</i>				
Wynik „0” w skali UPDRS-39	<i>de Gaspari 2006</i>	3/12(25,0)	8/12 (66,7)	0.38 [0.13, 1.08]

Zmiana wyniku w skalach oceny dyskinez (poprawa/brak zmiany/pogorszenie)				
Poprawa w skali AIMS po 1 roku	<i>Alegret 2004</i>	3/7(42,9)	b/d /9 (b/d)	-
Brak zmiany w skali AIMS po 1 roku	<i>Alegret 2004</i>	1/7(14,3)	b/d /9 (b/d)	-
Pogorszenie w skali AIMS po 1 roku	<i>Alegret 2004</i>	3/7 (42,9)	b/d /9(b/d)	-
Całkowite ustąpienie dyskinez (wynik „0” w skali UPDRS-32 i -33; 5 lat)	<i>de Gaspari 2006</i>	b/d /12(b/d)	6/12(50)	-

Podsumowanie wyników poszerzonej analizy skuteczności praktycznej dla porównania APO-CSI vs DBS:

W badaniu *De Gaspari 2006* oceniano całkowite zniesienie stanów *off*. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami. W przypadku całkowitego ustąpienia dyskinez odnotowano w tym badaniu 6 takich przypadków u pacjentów leczonych DBS i nie podano danych na temat takich sytuacji u pacjentów leczonych apomorfiną.

W badaniu *Algeret 2004* poprawę i pogorszenie wyników w skali AIMS odnotowano u jednakowego odsetka pacjentów (42,9%) leczonych APO CSI. Brak poprawy odnotowano u 14,3% pacjentów. Natomiast nie podano analogicznych danych dla grupy DBS.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności (APO CSI vs DBS – komparator dodatkowy) dla zmiennych ciągłych/dyskretnych [wg. tab. 28, 30-32, 34-41 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych: *Elia 2012, De Gaspari 2006, Alegret 2004*].

Punkt końcowy [jednostka miary]	Badanie	Średnia (SD), n		Różnica (95% CI)	Metaanaliza MD (95% CI)
		APO CSI	DBS		
Kontrola stanów off (czas trwania, częstość)					
Czas trwania stanów off [h/d] (po 1 roku)	<i>Alegret 2004</i>	b/d(b/d), n=7	b/d(b/d), n=9	-	-
	<i>de Gaspari 2006</i>	-1,4(0,54), n=13	-2,3(0,66), n=12	0.90 [0.43, 1.37]	-
Czas trwania stanów off wg UPDRS-39 [pkt] (5 lat)	<i>de Gaspari 2006</i>	-49%, (b/d), n=12	-91%(b/d), n=12	42%(b/d)	-
Dzienna liczba stanów off (średnia końcowa; po 1 roku)	<i>Elia 2012</i>	17,8(SEM=2,0), n=10	6,7(SEM=3,1), n=10	11.10 [3.87, 18.33]	-
Czas trwania stanów on					
Czas trwania stanów on [h/d] (po 1 roku)	<i>Alegret 2004</i>	+63%(b/d), n=7	+43%(b/d), n=10	20% (b/d)	-
Liczba stanów on					
Dzienna liczba stanów on bez dyskinez (po 1 roku)	<i>Elia 2012</i>	3,3(SEM=1,4), n=10	17,6(SEM=3,2), n=10	-14.30 [-21.15, -7.45]	-
Dzienna liczba stanów on z nieuciążliwymi dyskinezami (po 1 roku)		3,6(SEM=1,7), n=10	0,7(SEM=0,5), n=10	2.90 [-0.57, 6.37]	-
Dzienna liczba stanów on z uciążliwymi dyskinezami (po 1 roku)		0,1(SEM=0,1), n=10	0,0(b/d), n=10	0,1(b/d)	-
Ocena funkcji ruchowych w skali UPDRS-III					
Najgorszy wynik przed przyjęciem leków (<i>off score</i>) [pkt] (po 1 roku)	<i>Alegret 2004</i>	-53%(b/d), n=7	-58%(b/d), n=9	5%(b/d)	-
Wynik przed przyjęciem leków (<i>off score</i>) [pkt] (po 1 roku)	<i>de Gaspari 2006</i>	0,8(5,7), n=13	-17,8(8,94), n=12	18.60 [12.67, 24.53]	-
Wynik po przyjęciu leków (<i>on score</i>) [pkt] (po 1 roku)	<i>de Gaspari 2006</i>	-0,25(10,69), n=13	-2,9(4,85), n=12	2.65 [-3.78, 9.08]	-
Wynik po przyjęciu leków (<i>on score</i>) [pkt] (5 lat)	<i>de Gaspari 2006</i>	-3,3 (9,68), n=12	0,8(5,66), n=12	-4.10 [-10.44, 2.24]	-
Wyn k przed rozpoczęciem dziennej terapii ciągłej (<i>off score</i>) [pkt] (średnia końcowa; po 1 roku)	<i>Elia 2012</i>	47,8(SEM=5,2), n=10	29,4 (SEM=3,4), n=10	18.40 [6.22, 30.58]^a	-
Wyn k po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (<i>on score</i>) [pkt] (średnia końcowa; po 1 roku)	<i>Elia 2012</i>	44,4(SEM=4,6), n=10	21,0(SEM=2,4), n=10	23.40 [13.23, 33.57]	-

Najlepszy wynik po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (on score) [pkt] (średnia końcowa; po 1 roku)	<i>Elia 2012</i>	36,9 (SEM=4,3), n=10	16,9(SEM=2,1), n=10	20.00 [10.62, 29.38]	-
Wyn k po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (on score) i po dawce lewodopy [pkt] (średnia końcowa; po 1 roku)	<i>Elia 2012</i>	35,6(SEM=5,9), n=10	15,6(SEM=2,2), n=10	20.00 [7.66, 32.34]	-
Ocena funkcji ruchowych – Hand tapping score					
Wyn k po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej [liczba uderzeń] (średnia końcowa)	<i>Elia 2012</i>	31,7(4,5), n=10	48,9(2,9), n=10	-17.20 [-20.52, -13.88]	-
Wyn k po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej i po dawce lewodopy[liczba uderzeń] (średnia końcowa)	<i>Elia 2012</i>	39,1(4,6), n=10	52,8(2,9), n=10	-13.70 [-17.07, -10.33]	-
Czas do wystąpienia najlepszego wyniku po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej [min] (średnia końcowa)	<i>Elia 2012</i>	199,5(SEM=65,7), n=10	186,0(SEM=53,2), n=10	13.50 [-152.19, 179.19]	-
Czas do wystąpienia najlepszego wyniku po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej i po dawce lewodopy [min]	<i>Elia 2012</i>	196,7(SEM=32,5), n=10	159,0 (SEM=17,9), n=10	37.70 [-35.02, 110.42]	-
Nasilenie dyskinez w skali AIMS					
Nasilenie dyskinez (po 1 roku) [pkt]	<i>Alegret 2004</i>	b/d(b/d), n=7	b/d(b/d), n=9	-	-
	<i>de Gaspari 2006</i>	0,3(2,1), n=13	-8,3(2,2), n=12	8.60 [6.91, 10.29]	-
Nasielnie dyskinez bez porannej dawki lewodopy (po 1 roku) [pkt]	<i>Elia 2012</i>	b/d(b/d), n=10	b/d(b/d), n=10	Brak istotności statystycznej*	-
Nasielnie dyskinez po porannej dawce lewodopy (po 1 roku) [pkt]	<i>Elia 2012</i>	b/d(b/d), n=10	b/d(b/d), n=10	p<0,05*	-
Czas trwania dyskinez					
Dzienny czas trwania dyskinez [b/d] (po 1 roku)	<i>Alegret 2004</i>	b/d(b/d), n=7	-62%(b/d), n=9	-	-
Czas trwania dyskinez wg UPDRS-32 [pkt] (po 1 roku)	<i>de Gaspari 2006</i>	0%(b/d), n=12	-100%(b/d), n=12	100%(b/d)	-
Czas trwania dyskinez wg UPDRS-32 [pkt] (5 lat)	<i>de Gaspari 2006</i>	-6%(b/d), n=12	-67,5%(b/d), n=12	61,5%(b/d)	-
Niesprawność związana z dyskinezami					
Wg skali UPDRS-33 [pkt] (po 1 roku)	<i>de Gaspari 2006</i>	-10%(b/d), n=12	-88%(b/d),n=12	78%(b/d)	-
Wg skali UPDRS-33 [pkt] (5 lat)	<i>de Gaspari 2006</i>	-5%(b/d), n=12	-72,5%(b/d), n=12	67,5%(b/d)	-
Nasilenie i częstość objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI					
Po 1 roku [pkt]	<i>de Gaspari 2006</i>	0,84(10,2), n=13	11,58 (7,11), n=12	-10.74 [-17.59, -3.89]	-
Po 5 latach [pkt]	<i>de Gaspari 2006</i>	2,00(9,92), n=8	7(7,94), n=12	-5.00 [-13.21, 3.21]	-
Nasilenie depresji					
Wynik w skali DBI [pkt] (po 6 miesiącach)	<i>Alegret 2004</i>	0,86 (8,11), n=7	-4,00(8,12), n=9	4.86 [-3.15, 12.87]	-
Wynik w skali DBI [pkt] (po 1 roku)	<i>Alegret 2004</i>	1,29(8,05), n=7	2,00(7,80), n=9	-0.71 [-8.55, 7.13]	-
Wyn k w skali HDRS-17 [pkt] (po 1 roku)	<i>de Gaspari 2006</i>	-2,54(4,87), n=13	2,17(3,65), n=12	-4.71 [-8.07, -1.35]	-
Wynik w skali HDRS-17 [pkt] (5 lat)	<i>de Gaspari 2006</i>	-3,00(5,96), n=8	3,00(2,65), n=12	-6.00 [-10.39, -1.61]	-
Zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE					
Po 6 miesiącach	<i>Alegret 2004</i>	-1,00(1,45), n=7	0,11(1,65), n=9	-1.11 [-2.63, 0.41]	-
Po 1 roku	<i>Alegret 2004</i>	-0,72(1,29), n=7	0,74(1,27), n=9	-1.46 [-2.73, -0.19]	-1.42 [-2.46, -0.37]
	<i>de Gaspari 2006</i>	-0,74(3,20), n=13	0,58(1,21), n=12	-1.32 [-3.19, 0.55]	

Po 5 latach	<i>de Gaspari 2006</i>	0,0(1,41), n=8	0,0(1,41), n=12	0.00 [-1.26, 1.26]	-
Zaburzenia funkcji płata czołowego					
Wynik testu Interferencji Stroopa [pkt] (po 6 miesiącach)	<i>Alegret 2004</i>	-25,59(32,66), n=7	-20,26(35,33), n=9	-5.33 [-38.77, 28.11]	-
Wynik testu Interferencji Stroopa [pkt] (po 1 roku)	<i>Alegret 2004</i>	-29,60(31,10), n=7	-15,06(34,33), n=9	-14.54 [-46.69, 17.61]	-
Wynik testu TMT B [pkt] (po 6 miesiącach)	<i>Alegret 2004</i>	74,50(67,96), n=7	-0,85(80,24), n=9	75.35 [2.67, 148.03]	-
Wynik testu TMT B [pkt] (po 1 roku)	<i>Alegret 2004</i>	91,00(112,14), n=7	14,57(99,02), n=9	76.43 [-28.86, 181.72]	-
Wynik testu fluencji słownej [pkt] (po 6 miesiącach)	<i>Alegret 2004</i>	1,86(9,88), n=7	-5,86(5,20), n=9	7.72 [-0.35, 15.79]	-
Wynik testu fluencji słownej [pkt] (po 1 roku)	<i>Alegret 2004</i>	0,15(8,84), n=7	-3,86(5,20), n=9	4.01 [-3.37, 11.39]	-
Zaburzenia pamięci					
Pamięć deklaratywna – wynik w skali RAVLT [pkt] (po 6 miesiącach)	<i>Alegret 2004</i>	3,71(9,32), n=7	-2,43(7,18), n=9	6.14 [-2.21, 14.49]	-
Pamięć deklaratywna – wynik w skali RAVLT [pkt] (po 1 roku)	<i>Alegret 2004</i>	1,57(6,70), n=7	-1,86(7,40), n=9	3.43 [-3.50, 10.36]	-
Pamięć słowna – wynik w skali CVLT [pkt] (po 1 roku)	<i>de Gaspari 2006</i>	8,03(14,56), n=13	b/d(b/d), n=12	-	-
Pamięć słowna – wynik w skali CVLT [pkt] (5 lat)	<i>de Gaspari 2006</i>	9,00(15,46), n=8	b/d(b/d), n=12	-	-
Pamięć krótkotrwała, wzrokowo-przestrzenna – wyn ki testu CORSI [pkt] (po 1 roku)	<i>de Gaspari 2006</i>	-0,65(1,02), n=13	b/d(b/d), n=12	-	-
Pamięć krótkotrwała, wzrokowo-przestrzenna – wyn ki testu CORSI [pkt] (5 lat)	<i>de Gaspari 2006</i>	0,00(0,71), n=8	b/d(b/d), n=12	-	-
Zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej					
Wynik testu nazywania kolorów Stroopa [pkt] (po 6 miesiącach)	<i>Alegret 2004</i>	-2,67(11,05), n=7	-10,00(5,39), n=9	7.33 [-1.58, 16.24]	-
Wynik testu nazywania kolorów Stroopa [pkt] (po 1 roku)	<i>Alegret 2004</i>	-3,00(11,4), n=7	-9,71(5,37), n=9	6.71 [-2.43, 15.85]	-
Wyn k TMT A [pkt] (po 6 miesiącach)	<i>de Gaspari 2006</i>	-8,71(51,21), n=7	6,14(36,54), n=9	-14.85 [-59.67, 29.97]	-
Wyn k TMT A [pkt] (po 1 roku)	<i>de Gaspari 2006</i>	-9,14(49,37), n=7	-18,43(36,45), n=9	9.29 [-34.35, 52.93]	-
Zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej w skali JLO					
Po 6 miesiącach [pkt]	<i>Alegret 2004</i>	0,43(5,48), n=7	-2,29(4,31), n=9	2.72 [-2.22, 7.66]	-
Po 1 roku [pkt]	<i>Alegret 2004</i>	0,43(5,43), n=7	-2,58(4,59), n=9	3.01 [-2.01, 8.03]	-
Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych (LDE)					
Po 1 roku [mg/d]	<i>Alegret 2004</i>	-1024,00 ^{^(b/d)} , n=7	-501,38 ^{^(b/d)} , n=9	-522.62 (b/d)	-
	<i>de Gaspari 2006</i>	-195,98(157,52), n=13	-606(649,75), n=12	410.02 [32.56, 787.48]	-
Po 5 latach [mg/d]	<i>de Gaspari 2006</i>	-325(369,3), n=12	-397,1(295,95), n=12	72.10 [-195.66, 339.86]	-
Po 1 roku (średnia końcowa) [mg/d]	<i>Elia 2012</i>	655,0(SEM=180,0), n=10	652,0(SEM=112,5), n=10	3.00 [-413.03, 419.03]	-

* Informacje z publikacji; ^ obliczono w AKL wnioskodawcy na podstawie zmian procentowych podanych w publikacji; & (rozbieżność z wynikami z publikacji; wyniki w publikacji wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy)

Podsumowanie wyników poszerzonej analizy skuteczności dla porównania APO-CSI vs DBS:

- W badaniu *De Gaspari 2006*, w rocznym okresie obserwacji w obu grupach nastąpiło istotne statystycznie skrócenie łącznego czasu trwania stanów *off*. Odnotowana zmiana była średnio o 0,9 godziny większa w grupie DBS, różnica względem APO-CSI jest na granicy istotności statystycznej [MD=0,9 (95% CI: 0,4; 1,4)]. W badaniu *De Gaspari 2006* czas trwania stanów *off* wg UPDRS-39 w 5 letnim okresie obserwacji uległ skróceniu w obu badanych grupach. W grupie DBS czas uległ

- większemu skróceniu niż w grupie APO CSI (o 42%). Zaobserwowanych różnic nie poddano w badaniu testowi statystycznemu.
- Dzienna liczba stanów *off* (wyniki *posttest*) w badaniu *Elia 2012* była istotnie niższa w grupie DBS w porównaniu z grupą APO-CSI [MD=11,1 (95% CI: 3,87; 18,33)].
 - W badaniu *Algeret 2004* czas trwania stanów *on* w 1-letnim okresie obserwacji uległ wydłużeniu w obu badanych grupach, przy czym uległ większemu wydłużeniu w grupie APO CSI w porównaniu z grupą DBS (o 20%), zaobserwowanej różnicy nie poddano jednak testowi statystycznemu.
 - W badaniu *Elia 2012* średnia dzienna liczba stanów *on* bez dyskinez była w momencie obserwacji (wartości *posttest*) istotnie niższa w grupie APO-CSI w porównaniu z grupą DBS [MD=-14,3 (95% CI: -21,16; -7,45)]. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w 1-letnim okresie obserwacji w odniesieniu do dziennej liczby stanów *on* z nieuciążliwymi, a także z uciążliwymi dyskinezami (*Elia 2012*).
 - W badaniu *De Gaspari 2006* w rocznej obserwacji odnotowano istotną statystycznie ($p < 0,003$) poprawę wyniku w skali UPDRS-III - ocena przed przyjęciem porannej dawki leków (*off score*), względem wartości wyjściowej w grupie DBS, przy braku analogicznej zmiany w grupie APO-CSI. Różnica średnich zmian jest istotna statystycznie, niemniej jednak oceny dokonano przed rozpoczęciem dziennej infuzji apomorfiny. Wyniki oceny dokonywanej po rozpoczęciu dziennego leczenia (UPDRS-III *on score*) nie różniły się istotnie pomiędzy APO-CSI a DBS, ani w pierwszym ani w piątym roku obserwacji. W badaniu *Alegret 2004* porównywano pomiędzy grupami najgorszy wynik w skali UPDRS-III przed przyjęciem leków. Wynik w większej mierze obniżył się w grupie DBS w porównaniu z grupą APO CSI, niemniej jednak uzyskanych różnic nie poddano testowi statystycznemu.
 - Wszystkie dokonane w badaniu *Elia 2012* porównania końcowych wyników oceny w skali UPDRS-III oraz w skali *hand tapping* są istotne statystycznie na korzyść DBS vs. APO CSI. Zarówno czas do wystąpienia najlepszego wyniku po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej jak i po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej i podaniu dawki lewodopy był krótszy w grupie DBS w porównaniu z APO CSI, wyniki te nie są jednak istotne statystycznie.
 - W rocznym okresie obserwacji w badaniu *De Gaspari 2006* obserwowano poprawę wyników w skali AIMS względem wartości wyjściowych u pacjentów poddawanych DBS; w grupach leczonych APO-CSI nie odnotowano istotnych zmian. Różnica średnich zmian obliczona na podstawie wyników badania *De Gaspari 2006* była istotna statystycznie na korzyść DBS. Nasilenie dyskinez w skali AIMS oceniano również w badaniu *Elia 2012*. Różnica końcowych wyników nasilenia dyskinez bez porannej dawki lewodopy, w rocznym okresie obserwacji, nie była istotna statystycznie pomiędzy badanymi grupami. W ocenie przeprowadzonej po podaniu porannej dawki lewodopy wynik w grupie DBS był istotnie statystycznie lepszy niż w grupie APO CSI.
 - W badaniu *Alegret 2004* w rocznym okresie obserwacji odnotowano obniżenie czasu trwania dyskinez o 62% w grupie DBS, natomiast w grupie APO CSI nie odnotowano zmiany istotnej statystycznie. Na podstawie podanych informacji nie można było przeprowadzić oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Podobnie w badaniu *De Gaspari 2006*, zarówno w 1- jak i w 5-tym roku obserwacji zaobserwowano istotne statystycznie skrócenie czasu trwania dyskinez, a także zmniejszenie niesprawności związanej z dyskinezami w grupie DBS ($p < 0,05$). Zmiany w grupie APO CSI nie były istotne statystycznie. Na podstawie podanych informacji nie można było przeprowadzić oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy porównywanymi grupami.
 - Zarówno w pierwszym, jak i w piątym roku obserwacji w badaniu *De Gaspari 2006* stwierdzono istotne statystycznie pogorszenie oceny objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI u pacjentów poddawanych DBS. Obliczona różnica średnich zmian APO-CSI vs DBS jest istotna statystycznie dla pierwszego roku obserwacji, na korzyść APO-CSI oraz nie jest znamienna statystycznie dla wyników po 5 roku obserwacji.
 - Obliczone na podstawie danych zawartych w publikacjach różnice średnich zmian pomiędzy APO-CSI a DBS w odniesieniu do nasilenia depresji wg skali HDRS-17 są istotne statystycznie – zarówno w rocznym [MD=-4,71 (95% CI: -8,1; -1,4)], jak i w pięcioletnim [MD=-6,0 (95% CI: -9,6; -2,4)] okresie obserwacji, na korzyść APO-CSI (*De Gaspari 2006*). Wielkość różnic, jak i fakt braku istotności statystycznej zmian wewnątrzgrupowych, sugeruje jednak, że obliczone różnice mogą nie być istotne klinicznie. Nasilenie depresji w skali BDI oceniano w badaniu *Algeret 2004*, jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w półrocznym i rocznym okresie obserwacji.
 - W badaniu *Algeret 2004* i *de Gaspari 2006* oceniano zaburzenia funkcji poznawczych (skala MMSE) w rocznym okresie obserwacji. W metaanalizie wyników z tych badań wykazano istotne

statystycznie pogorszenie funkcjonowania poznawczego u pacjentów leczonych APO-CSI vs DBS. Obserwowane zmiany były jednak niewielkie i w żadnym z badań średnie wyniki końcowe nie wskazywały na otępienie (nie spadły poniżej 24 punktów). Można zatem wnioskować, że opisana różnica pomiędzy APO-CSI a DBS nie jest istotna klinicznie. Nie była to również zmiana trwała (brak różnic pomiędzy grupami w obserwacji 5-letniej).

- W badaniu *Algeret 2004* oceniano zaburzenia funkcji płata czołowego. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami zarówno w półrocznym, jak i rocznym okresie obserwacji w odniesieniu do wyników następujących testów: test interferencji Stroopa, test TMT B oraz test fluencji słownej.
- W badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie zmian względem wartości początkowych, ani różnic pomiędzy grupami APO CSI i DBS w zakresie badanych procesów pamięciowych (*Algeret 2004, De Gaspari 2006*).
- W badaniu *Algeret 2004* zarówno w półrocznym jak i rocznym okresie obserwacji, stwierdzono istotne statystycznie pogorszenie sprawności wzrokowo-ruchowej u chorych w grupie DBS ($p < 0,05$), nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie zmian w tym zakresie w grupie APO CSI. Niemniej jednak obliczona różnica średnich zmian pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.
- Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian względem wartości początkowych ani różnic pomiędzy grupami APO CSI i DBS w zakresie sprawności wzrokowo-przestrzennej (*Algeret 2004*).
- Istotną statystycznie redukcję dawek leków przeciwparkinsonowych wykazano tylko w badaniu *de Gaspari 2006* po 1 roku obserwacji. Zmiana ta była korzystna dla DBS w porównaniu z APO CSI. Zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowych, w rocznym okresie obserwacji, wykazano również w badaniu *Algeret 2004*. Zmiana ta była większa w grupie APO CSI w porównaniu z grupą DBS, jednak na podstawie podanych informacji nie można było przeprowadzić oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy porównywanymi grupami. W badaniu *Elia 2012* i *De Gaspari 2006* nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do zmiany dawki leków przeciwparkinsonowych odpowiednio w rocznym i 5-letnim okresie obserwacji.

Wyniki badania Drapier 2012:

Po roku leczenia APO-CSI u pacjentów w badaniu *Drapier 2012* nastąpiło istotne statystycznie skrócenie czasu trwania stanów *off* (o 36%), czasu trwania stanów pośrednich oraz łącznego czasu trwania stanów *off* i pośrednich. Istotnemu wydłużeniu uległ natomiast czas trwania stanów *on* (o 48%). Ocena neuropsychologiczna nie wykazała pogorszenia ani innych istotnych zmian stanu umysłowego/procesów poznawczych w wyniku rocznego leczenia APO-CSI. Odnotowano natomiast istotną poprawę jednego z badanych parametrów – wyniku testu TMT A, co świadczy o poprawie sprawności wzrokowo-ruchowej.

Wyniki badań włączonych do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej:

- Czas trwania faz *off* w stanie czuwania – ten punkt końcowy oceniano w badaniach: *Frankel 1990, Hughes 1993, Drapier 2012, Pietz 1998, Pinter 1998, Sixel-Doring 2011, Garcia-Ruiz 2008*. Długotrwałe leczenie APO CSI było związane ze zmniejszeniem łącznego czasu trwania stanów *off* o przeciętnie 68% (36-80%) względem wartości wyjściowej. Zmiana ta była istotna statystycznie w badaniach: *Frankel 1990, Hughes 1993, Drapier 2012, Garcia-Ruiz 2008* (w pozostałych badaniach nie oceniano istotności statystycznej tej zmiany).
- Łączny czas trwania faz *on* w stanie czuwania – ten punkt końcowy oceniano w badaniu *Drapier 2012* oraz w badaniu *Manson 2012*. W obu badaniach długotrwałe stosowanie APO CSI wiązało się z wydłużeniem łącznego czasu trwania faz *on*. Średni łączny czas trwania faz *on* uległ wydłużeniu o 49%, zakres 48-49% względem wartości wyjściowej. Opisany efekt był istotny statystycznie w obu badaniach.
- Sprawność ruchowa w skali UPDRS III – ten punkt końcowy oceniano w badaniach *Garcia-Ruiz 2008, Sixel-Doring 2011, Rambour 2014* przed podaniem leków (*off score*) oraz po podaniu leków (*on score*) w badaniach *Sixel-Doring 2011, Drapier 2012, Rambour 2014*. Przeciętny wynik był lepszy w przypadku oceny *off score* o 17% (zakres 0-32%) i o 3% (zakres: zwiększenie o 19% do redukcji o 18%) w przypadku oceny *on score* w odniesieniu do wartości wyjściowych.
- Nasilenie powikłań ruchowych w skali UPDRS IV – punkt końcowy oceniano w badaniach *Drapier 2012* oraz *Rambour 2014*. Przeciętny wynik po długotrwałym leczeniu APO CSI był lepszy o 8% (zakres 6-10%) w odniesieniu do wartości wyjściowych. Według autorów badań, różnice nie były istotne statystycznie.
- Nasilenie dyskinez – punkt końcowy oceniany w badaniach *Pietz 1998, Manson 2002, Garcia-Ruiz 2008, Drapier 2012, Rambour 2014*. Nasilenie dyskinez zmniejszyło się w 4 badaniach (wzrost nasilenia w badaniu *Rambour 2014*) przeciętnie o 29% (zwiększenie o 17% do redukcji o 57%)

względem wartości wyjściowej. W badaniach *Manson 2002* i *Garcia-Ruiz 2008* zmiana była istotna statystycznie, w badaniach *Pietz 1998*, *Drapier 2012* była nieistotna statystycznie, a w badaniu *Rambour 2014* nie podano informacji dotyczących istotności statystycznej.

- Dawka leków przeciwparkinsonowych – punkt końcowy oceniany w badaniach *Tyne 2004*, *Garcia-Ruiz 2008*, *Sixel-Doring 2011*, *Drapier 2012*, *Rambour 2014*. Dawka leków przeciwparkinsonowych uległa w okresie obserwacji zmniejszeniu o przeciętnie 35% (zakres 27-43%) w stosunku do wartości wyjściowych. Zmiana ta była istotna statystycznie w badaniu *Garcia-Ruiz 2008* oraz *Drapier 2012*, w pozostałych badaniach nie oceniano istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.
- Dawka lewodopy – punkt końcowy oceniany w badaniach *Frankel 1990*, *Hughes 1993*, *Pietz 1998*, *Pinter 1998*, *Stocchi 2001*, *Manson 2002*, *Tyne 2004*, *Garcia Ruiz 2008*. Dawka lewodopy w okresie obserwacji uległa zmniejszeniu przeciętnie o 35% (zakres: od zwiększenia do 16% w jednym badaniu, do zmniejszenia w pozostałych badaniach do 64%). Zmiana ta była istotna statystycznie w badaniach *Pietz 1998*, *Stocchi 2001*, *Manson 2002*, *Garcia-Ruiz 2008*, w badaniu *Frankel 1990* była nieistotna statystycznie, a w pozostałych badaniach brakuje informacji na ten temat.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa (APO CSI vs OTD) dla zmiennych dyskretnych [wg tab. 17-20 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		APO CSI+OTD	OTD		
Zgony bez względu na przyczynę					
Po 1 roku	<i>Di Rosa 2003</i>	0/12(0)	0/18(0)	n.d.	n.d.
Po 2 latach	<i>Di Rosa 2003</i>	1*/12(8,3)	0/18(0)	4.38 [0.19, 99.48]	-
Zdarzenia niepożądane w miejscu wlewu					
Guzki podskórne – po 1 roku	<i>Di Rosa 2003</i>	5/12(41,7)	0/18(0)	16.08 [0.97, 266.45]	-
Guzki podskórne – po 2 latach	<i>Di Rosa 2003</i>	10/10(100)	0/17(0)	34.36 [2.23, 530.11]	NNH=1 (1;1)
Zakażenie guzka będące przyczyną wycofania z badania – po 1 roku	<i>Di Rosa 2003</i>	0/12(0)	0/18(0)	n.d.	n.d.
Zakażenie guzka będące przyczyną wycofania z badania – po 2 latach	<i>Di Rosa 2003</i>	1/11(9,1)	0/17(0)	4.50 [0.20, 101.52]	-
Mdłości w początkowym okresie leczenia					
Po 1 roku	<i>Di Rosa 2003</i>	1/12(8,3)	0/18(0)	4.38 [0.19, 99.48]	-
Po 2 latach	<i>Di Rosa 2003</i>	1/10(10)	0/17(0)	n.d.	n.d.

* Pacjent zmarł po 18 miesiącach od rozpoczęcia udziału w badaniu w wyniku powikłań złamania szyjki kości udowej.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania APO-CSI+OTD vs OTD (*di Rosa 2003*):

W 2-letniej obserwacji odnotowano 1 zgon w grupie APO-CSI+OTD. Pacjent zmarł po 18 miesiącach od rozpoczęcia udziału w badaniu w wyniku powikłań złamania szyjki kości udowej. Różnice pomiędzy dwiema porównywanymi interwencjami nie są istotne statystycznie. Ponadto w 2 letnim okresie obserwacji odnotowano 1 przypadek wycofania pacjenta z badania z powodu wystąpienia zapalenia płuc. Różnice pomiędzy APO-CSI+OTD i OTD są nieistotne statystycznie.

W badaniu *Di Rosa 2003* w dwu letnim okresie obserwacji, stosowanie apomorfiny podawanej z OTD wiązało się istotnym statystycznie większym ryzykiem występowania guzków podskórnych w porównaniu z OTD. Znamiennych statystycznie różnic nie obserwowano dla tego punktu końcowego w 1 rocznej obserwacji.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami (APO-CSI+OTD vs OTD) w odniesieniu do mdłości w początkowym okresie leczenia w porównaniu do wartości po 1 roku. W ciągu 2 lat mdłości wystąpiły u 1 chorego w grupie APO-CSI+OTD. Mdłości wystąpiły w ciągu pierwszych 5 dni stosowania APO-CSI+OTD i zostały opanowane dzięki zwiększeniu dawki domperidonu.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa (APO CSI vs DBS – komparator dodatkowy) dla zmiennych dyskretnych [wg tab. 42-49 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	Metaanaliza
		APO CSI	DBS		RR (95% CI)
Zgony bez względu na przyczynę					
Po 5 latach	<i>de Gaspari 2006</i>	3/12 (25,0)	0/12(0)	7.00 [0.40, 122.44]	-
Objawy psychiatryczne					
Zachowania hipomaniakalne (po 1 roku)	<i>de Gaspari 2006</i>	0/13(0)	1/12(8,3)	0.31 [0.01, 6.94]	-
Apatia, lęk, depresja (5 lat)	<i>de Gaspari 2006</i>	0/12(0)	4/12(33,3)	0.11 [0.01, 1.86]	-
Omamy wzrokowe	<i>Alegret 2004</i>	1/9(11,1)	0/9(0)	3.00 [0.14, 65.16]	3.00 [0.34, 26.56]
	<i>Elia 2012</i>	1/10(10)	0/10(0)	3.00 [0.14, 65.90]	
Senność					
1 rok	<i>de Gaspari 2006</i>	0/12(0)	0/12(0)	n.d.	-
5 lat	<i>Elia 2012</i>	2/10(20)	0/10(0)	5.00 [0.27, 92.62]	-
Zdarzenia niepożądane w miejscu wlewu					
Zapalenie tkanki podskórnej/guzki podskórnej (5 lat)	<i>de Gaspari 2006</i>	2/12(16,7)	0/12(0)	5.00 [0.27, 94.34]	-
Zapalenie tkanki podskórnej/guzki podskórnej (po 1 roku)	<i>Elia 2012</i>	5/10(50)	0/10(0)	11.00 [0.69, 175.86]	-
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym wyrobem medycznym					
Zakażenie elektrody (5 lat)	<i>de Gaspari 2006</i>	0/12(0)	1/12(8,3)	0.33 [0.01, 7.45]	-
Pęknięcie elektrody wymagające ponownej implantacji (po 1 roku)	<i>Elia 2012</i>	0/10(0)	1/10(10)	0.33 [0.02, 7.32]	-
Obrzęki					
Po 1 roku	<i>Elia 2012</i>	1/10(10)	0/10(0)	3.00 [0.14, 65.90]	-
Łagodne niedociśnienie w okresie pooperacyjnym					
Bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym	<i>Elia 2012</i>	0/10(0)	1/10(10)	0.33 [0.02, 7.32]	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych					
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>Alegret 2004</i>	1/9(11,1)	0/9(0)	3.00 [0.14, 65.16]	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>de Gaspari 2006</i>	2/12(16,7)	0/12(0)	5.00 [0.27, 94.34]	-

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania APO-CSI vs DBS (komparator dodatkowy):

- Odnotowano 3/12 zgony w kohorcie pacjentów leczonych APO CSI, w 5-letnim okresie obserwacji w publikacji *DeGaspari 2006*. Jako przyczynę zgonów podano raka pęcherza moczowego, zapalenie płuc oraz ostrą niewydolność serca. Nie odnotowano zgonów w grupie DBS. Różnice pomiędzy grupami są nieistotne statystycznie.
- Zachowania hipomaniakalne obserwowano w badaniu *De Gaspari 2006*. 1 przypadek w rocznym okresie obserwacji zaobserwowano w grupie leczonej DBS i 0 przypadków w grupie APO CSI. Różnice pomiędzy grupami są nieistotne statystycznie.
- Apatię i lęk obserwowano w 5-letnim okresie w badaniu *De Gaspari 2006*. Zaobserwowano 4 przypadki w grupie DBS i 0 w grupie APO CSI. Różnice pomiędzy grupami są nieistotne statystycznie.
- Wystąpienie omamów wzrokowych oceniano w badaniu *Algaret 2004* i *Elia 2012*. Zarówno w badaniu *Algaret 2004* jak i badaniu *Elia 2012* odnotowano po jednym przypadku wystąpienia omamów wzrokowych w grupach leczonych APO CSI i brak przypadków w grupach DBS. Różnice pomiędzy grupami są nieistotne statystycznie.
- Senność oceniano w badaniu *de Gaspari* oraz w badaniu *Elia 2012*. W badaniu *De Gaspari 2006* w ocnym okresie obserwacji, nie odnotowano ani jednego przypadku, zarówno w grupie APO CSI jak i w

grupie DBS. W badaniu *Elia 2012* obserwowano wystąpienie senności u dwóch osób w grupie APO CSI, nie odnotowano żadnego przypadku w grupie DBS. Różnice pomiędzy grupami są nieistotne statystycznie.

- Zdarzenia niepożądane w miejscu wlewu oceniano w badaniach *Elia 2012* oraz *de Gaspari 2006* odpowiednio w rocznym i 5 letnim okresie. W obu badaniach odnotowano przypadki zapalenia tkanki podskórnej i guzków podskórnych u pacjentów leczonych APO CSI oraz brak tych zdarzeń w grupie DBS. Różnice pomiędzy grupami są nieistotne statystycznie.
- Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym wyrobem medycznym oceniano w badaniach *Elia 2012* oraz *de Gaspari 2006* odpowiednio w rocznym i 5 letnim okresie. W badaniu *Elia 2012* odnotowano 1 pęknięcie elektrody wymagające ponownej implantacji w, a w badaniu *de Gaspari 2006* zakażenie elektrody. Mimo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z DBS różnice pomiędzy badanymi grupami nie są istotne statystycznie w żadnym z badań.
- Występowanie obrzęków oceniano w badaniu *Elia 2012* w okresie rocznej obserwacji. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.
- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oceniano w badaniu *Alegret 2004* oraz badaniu *de Gaspari 2006*. Mimo przerwania leczenia u jednego pacjenta w grupie APO CSI w badaniu *Alegret 2004* i u dwóch pacjentów w grupie APO CSI w badaniu *de Gaspari 2006*, różnice pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazują istotności statystycznej w żadnym z badań.

Wyniki badania Drapier 2012:

U wszystkich chorych leczonych APO-CSI odnotowano występowanie niewielkich, swędzących guzków podskórnych w miejscu wlewu. Obecność tych zmian w żadnym przypadku nie spowodowała przerwania leczenia. Nie odnotowano żadnego przypadku martwicy skóry, omamów lub leczenia klozapiną ani sedacji. Znane działania niepożądane apomorfiny, takie jak mdłości i niedociśnienie ortostatyczne, były dobrze kontrolowane stosowaniem domperidonu. W publikacji nie opisano żadnego przypadku przerwania leczenia lub utraty pacjenta z obserwacji.

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 11 badań bez grupy kontrolnej, w których opisano wyniki leczenia co najmniej 20 pacjentów za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym: *Frankel 1990, Hughes 1993, Drapier 2012, Pietz 1998, Pinter 1998, Stocchi 2001, Manson 2002, Tyne 2004, Garcia-Ruiz 2008, Sixel-Doring 2011, Rambour 2014*. W badaniach tych obserwowano następujące zdarzenia niepożądane:

- więcej niż 1 zdarzenie niepożądane (12,9-100%);
- zmiany miejscowe: guzki podskórne (48,1 – 100%); guzki podskórne powodujące problemy kliniczne lub praktyczne (1,6-14,3); zapalenie tkanki podskórnej 19%; inne powikłania skórne (0-4%), obfite krwawienia w miejscu wkłucia (9,5%);
- zdarzenia neuropsychiatryczne: splątanie (2,8-17%); omamy (0-53,1%); złudzenia (4,0-13,6%); hiperseksualność (4-8%); psychoza (12,3-20%); ośpienie/pogłębienie zaburzeń poznawczych (3,7%); zaburzenia urojeniowe (4,5-4,8%); koszmary nocne (4-17,2%); myśli samobójcze (1,2%);
- sedacja/senność (0-31%); nagłe zaśnięcie (0%); zaburzenia snu (0%); mdłości (0,9-18,5%);
- niedociśnienie ortostatyczne/niedociśnienie (1,9-4,9%); niedociśnienie ortostatyczne (1,9-31%);
- bóle głowy (0-1,6%); zawroty głowy (0-1,6%);
- ziewanie (0%);
- niedokrwistość hemolityczna (0-9,1%);
- duszność (1,6%);
- obrzęk kończyny dolnej (1,6-3,7%);
- nadmierna potliwość, uderzenia gorąca (6,2%);
- bolesna dystonia związana z nocnym przerywaniem infuzji – u wielu pacjentów w początkowym okresie leczenia;
- pogorszenie dyskinez (40,9%);
- hipotonia w stanach *on* (4,8%);
- parcia naglące (8%);
- biegunka (4%);
- znaczny wzrost masy ciała (2,5-60%);

- przekrwienie błony śluzowej nosa (1,2%);
- suchość w ustach (1,2%);
- inne (7-4,9%)
- zgony: zgony związane z leczeniem (0-1,6%);
- zgony niezwiązane z leczeniem (2,5-18,2%);
- nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i obrazowych: pozytywny test Coombsa (12,5%); obwodowa eozynofilia (3,4-100% - w początkowej fazie leczenia, po roku do 50%); podwyższenie poziomu enzymów trzustkowych (17,2%); podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych (0%); podwyższenie poziomu glukozy we krwi (0%); nieprawidłowości w EWCP, USG lub TK jamy brzusznej (0%).

Zgodnie z ChPL Apo-go PFS, ze stosowaniem ocenianego produktu leczniczego wiążą się następujące działania niepożądane:

- Występujące bardzo często ($\geq 1/10$): reakcje w miejscu podania (w tym guzki podskórne, stwardnienie, rumień, bolesność uciskową, zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, inne np. podrażnienie, świąd, powstawanie siniaków i ból);
- Występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zaburzenia neuropsychiatryczne (w tym przypadki przemijającej łagodnej dezorientacji i omamów wzrokowych), przemijająca sedacja na początku leczenia, senność, zawroty głowy/uczucie zbliżającego się omdlenia, ziewanie, nudności i wymioty;
- Występujące niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): niedokrwistość hemolityczna, dyskinezy w okresach *on*, niekiedy, epizody nagłych zaśnięć, niedociśnienie ortostatyczny, problemy z oddychaniem, miejscowe i uogólnione wysypki, martwica i owrzodzenia w miejscu podania, dodatni test Coombsa,
- Występujące rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): eozynofilia, reakcje alergiczne (w tym anafilaksja i skurcz oskrzeli, w związku z obecnością pirosiarczanu sodu w składzie leku);
- Występujące z nieznaną częstością: zaburzenia kontroli impulsów (objawy patologicznego uzależnienia od hazardu, zwiększone libido, wzrost popędu płciowego, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub zakupy, obżarstwo i kompulsywne objadanie się), obrzęki obwodowe.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA) nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostały przedstawione przez wnioskodawcę, nie odnaleziono również żadnych nowych komunikatów, które mogły pojawić się po złożeniu wniosku.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPL:

W wyniku przeszukiwania strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, odnaleziono komunikat dotyczący uaktualnienia druków informacyjnych dla produktów leczniczych, zawierających agonistów dopaminy.

Ze względu na napływające informacje, dotyczące wpływu preparatów, zawierających agonistów dopaminy oraz odnotowywanych przypadków patologicznej skłonności do gier hazardowych, *zwiększenia libido oraz podwyższonej aktywności seksualnej*, grupa robocza *Pharmacovigilance Working Party*, działająca przy *The Committee for Medicinal Products for Human Use* dokonała analizy tych danych. Po przeprowadzeniu oceny naukowej zlecono uaktualnienie druków informacyjnych dla analizowanych produktów leczniczych.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów EMA:

Na stronie Europejskiej Agencji Leków odnaleziono dwa dokumenty, w których opisano zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem apomorfiny:

- Przedkliniczne dowody z badań klinicznych sugerują, iż apomorfina, szczególnie w wysokich dawkach, może powodować wydłużenie odstępu QT, w związku z czym zaleca się ostrożność w stosowaniu apomorfiny u pacjentów, którzy są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes* oraz należy unikać jednoczesnego stosowania apomorfiny wraz z lekami wydłużającymi odstępy QT;
- U pacjentów leczonych lewodopą i/lub agonistami dopaminy (w tym apomorfiny) w normalnych dawkach, niezależnie od wskazania, mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzenia kontroli impulsów, w związku z czym zaleca się regularne kontrolowanie objawów zaburzenia kontroli impulsów, w tym patologicznego uzależnienia od hazardu, podwyższonej aktywności seksualnej,

zwiększonego libido, kompulsywnego kupowania lub wydawania pieniędzy oraz kompulsywnego picia i jedzenia u pacjentów.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów FDA:

Na stronie *Food and Drug Administration* odnaleziono następujące informacje:

- z 2010 i 2013 roku dotyczące zmiany ulotki produktu Apokyn (apomorfina, roztwór do wstrzyknięć i iniekcji) wynikającej z nowej oceny ryzyka zdarzeń psychiatrycznych:
 - FDA zidentyfikowała w systemie ARES (dane z okresu październik-grudzień 2008 r.) sygnały potencjalnego poważnego lub nowego ryzyka zdarzeń psychiatrycznych związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Apokyn (FDA/sierpień 2013);
 - W jednym z badań randomizowanych kontrolnych (podwójnie zaślepienie, ze stosowaniem placebo w grupie kontrolnej) zaobserwowano występowanie halucynacji i stanów splątania u 10% pacjentów leczonych za pomocą apomorfiny w porównaniu do 0% u pacjentów otrzymujących placebo (FDA/wrzesień 2010);
 - Raporty z badań postmarketingowych wskazują, że pacjenci mogą doświadczać nowych lub pogarszających się zmian zachowania, które mogą być ciężkie i obejmować zachowania podobne do psychotycznych, mogą również doświadczać zmian stanu psychicznego. Zaburzenia myślenia i zaburzenia zachowania mogą składać się z jednego lub większej liczby zaburzeń o charakterze wyobrażeń urojeniowych, złudzeń, omamów, splątania, dezorientacji, zachowań agresywnych, pobudzenia, majaczenia lub innych (FDA/wrzesień 2010);
 - Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi nie powinni być leczeni z pomocą Apokynu ze względu na ryzyko zaostrzenia psychozy. Ponadto, niektóre z leków stosowanych w leczeniu psychozy może nasilać objawy ChP i obniżać skuteczność Apokynu (FDA/wrzesień 2010).
- z 2010 roku o przeciwwskazaniach do jednoczesnego stosowania apomorfiny i ondasteronu ze względu na raportowane znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego oraz utraty przytomności (FDA/grudzień 2013);
- pochodzące z analizy bezpieczeństwa wykonanej przez wnioskodawcę, w trakcie rozpatrywania wniosku o rejestrację Apokynu w USA:
 - Apomorfina powinna być stosowana razem z lekami przeciwwymiotnymi, w przeciwnym razie powoduje ciężkie nudności i wymioty;
 - Apomorfina nie powinna być przyjmowana w lekami przewymiotnymi z grupy 5HTC agonistów (np. ondasteron) ze względu na ryzyko obniżenia ciśnienia tętniczego i utraty przytomności;
 - Apokyn może powodować również inne działania niepożądane, włączając w to halucynacje i nadmierną senność (FDA/lipiec 2004).
- pochodzące z badania postmarketingowego (FDA 2008, FDA 2009):
 - W okresie od lipca 2004 do lipca 2007 roku Apokyn (apomorfina, roztwór do wstrzyknięć lub infuzji) został przepisany w Stanach Zjednoczonych 2 764 pacjentom. W ramach pilotażowego programu postmarketingowej oceny bezpieczeństwa zidentyfikowano 3 następujące rodzaje zdarzeń niepożądanych:
 - Zachowania podobne do psychozy – mimo wyszczególnienia omamów w ulotce, odnotowano występowanie innych zachowań podobnych do psychozy – przypadki ostrej psychozy, zespół urojeniowy, stan splątania, zaburzenia psychotyczne, zachowania agresywne, stany pobudzenia i omamy;
 - Niedokrwistość hemolityczna (nie podjęto specyficznych działań regulacyjnych);
 - Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego – zidentyfikowano jeden przypadek, który został zakwalifikowany jako błąd laboratoryjny (FDA 2009);
 - W szczegółowym raporcie dotyczącym zdarzeń psychiatrycznych, w ramach oceny w systemie AERS zidentyfikowano 14 przypadków zdarzeń psychiatrycznych związanych z podawaniem apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym. U 5 pacjentów obserwowano wcześniejsze wystąpienie zaburzeń psychiatrycznych (przed podjęciem leczenia apomorfina), natomiast 9 pacjentów stosowało jednocześnie leki, które charakteryzują się ryzykiem zaburzeń psychiatrycznych. Mimo to nie można było wykluczyć związku występowania wymienionych zdarzeń ze stosowaniem apomorfiny, w tym także możliwości wystąpienia efektu addytywnego (FDA 2008).

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. Do głównej analizy efektywności klinicznej włączono 2 nierandomizowane badania kliniczne, porównujące apomorfine (w ciągłym wlewie) z OTD do placebo z OTD, w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (EUROPAR 2011 – 3/9 pkt, *Di Rosa 2003* – 7/9 pkt w skali NOS) oraz 2 badania prospektywne (*de Gaspari 2006* – 9 punktów w skali NOS, *Algeret 2004* – 5 punktów w skali NOS) i jedno badanie opisowe (*Elia 2012*), porównujące apomorfine (w ciągłym wlewie) z zabiegiem głębokiej stymulacji mózgu. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono jedynie jakościową syntezę wyników. Przeprowadzenie analizy ilościowej względem wybranego komparatora nie było możliwe w części dotyczącej skuteczności, ze względu na zróżnicowaną metodologię włączonych do przeglądu badań, różne czasy obserwacji oraz różne zdefiniowanie punktów końcowych. Synteza ilościowa była możliwa jedynie w odniesieniu do nielicznych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań RCT, znaczna heterogeniczność badań włączonych do analizy głównej, brak jednoznacznie zdefiniowanych pierwszorzędowych punktów końcowych, a także niewielka liczebność populacji w badaniach.

Komentarz analityka:

Analiza kliniczna wnioskodawcy została przygotowana zgodnie z wytycznymi AOTM. Na potrzeby weryfikacji analizy klinicznej wnioskodawcy, przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne publikacji, w ramach którego nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które nie zostały opisane w analizach wnioskodawcy. W analizie klinicznej poprawnie ekstrahowano wyniki, dokonano prawidłowych obliczeń i wyciągnięto prawidłowe wnioski.

Skuteczność praktyczna

W wyniku przeprowadzonej analizy skuteczności stwierdzono istotną statystycznie przewagę APO CSI nad OTD w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: czas trwania stanów *off* w 1- i 2-letnim okresie obserwacji (*Di Rosa 2003*), nasilenie fluktuacji ruchowych w skali UPDRS-III (*Europar 2011*), powikłania ruchowe w skali UPDRS-IV (*Europar 2011*), nasilenie dyskinez w 1- i 2-letnim okresie obserwacji (*Di Rosa 2003*), nasilenie objawów pozaruchowych (*Europar 2011*), nasilenie depresji w skali BDI (*Di Rosa 2003*), jakość życia w skali PDQ-8 (*Europar 2011*), zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych (*Europar 2011*, *Di Rosa 2003*). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (APO CSI vs OTD) w odniesieniu do następujących analizowanych punktów końcowych: nasilenie objawów pozaruchowych ocenianych w skali NMSS w 1-letnim okresie obserwacji w następujących domenach oceniających układ krążenia, spostrzeganie, aktywność seksualną (*EUROPAR 2011*); zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE w 2-letnim okresie obserwacji (*Di Rosa 2003*); nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS w 1- i 2-letnim okresie obserwacji (*Di Rosa 2003*).

W wyniku przeprowadzonej analizy skuteczności APO CSI vs DBS (dodatkowy komparator) przewagę APO CSI nad DBS wykazano w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: czas trwania stanów *off* (*De Gaspari 2006*), dzienna liczba stanów *off* (*Elia 2012*), nasilenie i częstość objawów neuropsychiatrycznych w 1-letniej obserwacji, zmniejszenie nasilenia depresji w 1- i 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari*), zmniejszenie zaburzeń funkcji poznawczych mierzonych w skali MMSE w okresie 1 roku (*Algeret 2004*, *De Gaspari 2006*). Przewagę na korzyść DBS wykazano w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: dzienna liczba stanów *on* bez dyskinez (*Elia 2012*), funkcjonowanie ruchowe w skali UPDRS-III oceniane przed przyjęciem leków oraz przed i po rozpoczęciem dziennej terapii ciągłej (*De Gaspari 2006*, *Elia 2012*), ocena funkcji ruchowych w skali *Hand tapping Score* (*Elia 2012*) oraz nasilenie dyskinez w skali AIMS (*Elia 2012*), zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowych po 1 roku obserwacji (*De Gaspari 2006*). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (APO CSI vs DBS) w odniesieniu do następujących analizowanych punktów końcowych: całkowite zniesienie stanów *off* (*De Gaspari 2006*); zmiana wyniku w skalach oceny dyskinez (poprawa/brak zmiany/pogorszenie) (*De Gaspari 2006*, *Algeret 2004*); dzienna liczba stanów *on* zarówno z nieuciążliwymi jak i uciążliwymi dyskinezami w 1-letnim okresie obserwacji (*Elia 2012*); wynik po przyjęciu leków (*on score*) w rocznym i 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari 2006*); czas do wystąpienia najlepszego wyniku po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej, a także po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej i po podaniu dawki lewodopy (*Elia 2012*); nasilenie dyskinez bez porannej dawki lewodopy w 1-letnim okresie obserwacji (*Elia 2012*); nasilenie i częstość objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI w 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari 2006*); nasilenie depresji w skali BDI w 6-miesięcznym i 1-letnim okresie obserwacji (*Algeret 2004*); zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE w okresie 6-miesięcznym (*Algeret 2004*) i 5-letnim (*De*

Gaspari 2006); zaburzenia funkcjonowania płata czołowego mierzone testami interferencji Stroopa, TMT B, fluencji słownej zarówno w 6-miesięcznym i 1-letnim okresie obserwacji (Algeret 2004); zaburzenia pamięci deklaratywnej w 6-miesięcznym i 1-letnim okresie obserwacji (Algeret 2004); zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej mierzonej testami nazywania kolorów Stroopa oraz TMT A zarówno w 6-miesięcznym jak i 1-letnim okresie obserwacji (Algeret 2004, De Gaspari 2006); zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej w skali JLO w 6-miesięcznym i 1-letnim okresie obserwacji (Algeret 2004), zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowych po okresie roku (Elia 2012) i 5 latach (de Gaspari 2006)

Ponadto pomiędzy ocenianymi grupami nie testowano różnic znamiennej statystycznie dla następujących punktów końcowych: czasu trwania stanów *on*, mimo większego jego wydłużenia w grupie APO CSI (Algeret 2004), czasu trwania stanów *off* w 5-letnim okresie obserwacji (de Gaspari 2006), czasu trwania dyskinez dziennego (Algeret 2004) w 1- i 5-tym roku obserwacji (de Gaspari 2006), pomimo ich skracania w grupie DBS, najgorszego wyniku w skali UPDRS-III przed przyjęciem leków (*off score*) po roku obserwacji, pomimo jego poprawy względem wartości wyjściowych w grupie DBS (Algeret 2004).

Wyniki poszerzonej analizy skuteczności praktycznej wskazują, że stosowanie APO CSI wiąże się ze skróceniem czasu trwania faz *off* w stanie czuwania, wydłużeniem faz *on* w stanie czuwania, poprawą sprawności ruchowej w skali UPDRS-III, zmniejszeniem dawki leków przeciwparkinsonowych oraz dawki lewodopy. Wyniki związane z nasileniem dyskinez nie są jednoznaczne.

Bezpieczeństwo

W wyniku przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa pomiędzy APO CSI+OTD vs OTD wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie guzków podskórnych w miejscu wlewu w 2-letnim okresie obserwacji (Di Rosa 2003). Pomędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zgony bez względu na przyczynę w 1-letnim i 2-letnim okresie obserwacji, guzki podskórne w miejscu wlewu w 1-letnim okresie obserwacji, zakażenie guzka stanowiące przyczynę wycofania z badania w 1-letnim i 2-letnim okresie obserwacji, mdłości w 1-letnim i 2-letnim okresie obserwacji (Di Rosa 2003).

W wyniku przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa APO CSI vs DBS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w żadnym z ocenianych punktów końcowych: zgony bez względu na przyczynę w 5-letnim okresie obserwacji (De Gaspari 2006); zachowania hipomaniakalne w 1-letnim okresie obserwacji, apatia, lęk, depresja w 5-letnim okresie obserwacji (De Gaspari 2006); omamy wzrokowe w rocznym okresie obserwacji (Elia 2012, Algeret 2004) senność w 1-letnim (De Gaspari 2006) i 5-letnim (Elia 2012) okresie obserwacji; zdarzenia niepożądane w miejscu wlewu w 1-letnim (Elia 2012) i 5-letnim okresie obserwacji (De Gaspari 2006); zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym wyrobem medycznym w 1-letnim (Elia 2012) i 5-letnim okresie obserwacji (De Gaspari 2006); obrzęki w 1-letnim okresie obserwacji (Elia 2012); łagodne niedociśnienie ortostatyczne bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym DBS (Elia 2012); przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (Algeret 2004, de Gaspari 2006).

W badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa obserwowano następujące działania niepożądane występujące u > 10% pacjentów: zmiany miejscowe (guzki podskórne, zapalenie tkanki podskórnej), zdarzenia neuropsychiatryczne (splątanie, omamy, złudzenia, psychoza, koszmary nocne), sedacja/senność, mdłości, niedociśnienie ortostatyczne, pogorszenie dyskinez, znaczny wzrost masy ciała, zgony niezwiązane z leczeniem, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i obrazowych (pozytywny test Coombsa, obwodowa eozynofilia, podwyższenie poziomu enzymów trzustkowych).

Zgodnie z ChPL Apo-go PFS stosowanie APO-go PFS wiąże się z bardzo częstym ($\geq 1/10$) występowaniem: reakcji w miejscu podania i innych reakcji miejscowych oraz z częstym ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występowaniem: zaburzeń neuropsychiatrycznych, sedacji, senności, zawrotów głowy/uczucia zbliżającego się omdlenia, ziewania, nudności i wymiotów.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa, analitycy Agencji przeszukali strony internetowe FDA, EMA oraz URPL – nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji o działaniach niepożądanych poza tymi wskazanymi w ChPL.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie ekonomicznej (AE) wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania apomorfiny w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*) u pacjentów z chorobą Parkinsona. W tym celu przeszukano bazy publikacji medycznych (PubMed, Cochrane,

CRD) oraz portal CEA Registry. W bazach zastosowano słowa kluczowe związane z interwencją (tj. apomorfina) i wskazaniem klinicznym (tj. choroba Parkinsona), a w bazie PubMed dodatkowo – typem publikacji (analizy ekonomiczne), natomiast na portalu – tylko z interwencją. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 analizy ekonomiczne, które oceniały apomorfine podawaną w postaci wlewu.

W dniu 27.10.2014 r. w AOTM w ww. bazach i portalu przeprowadzono aktualizująco-kontrolne wyszukiwanie badań ekonomicznych, w wyniku którego nie odnaleziono analiz oceniających wnioskowaną technologię medyczną.

Tabela 21. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Valldeoriola 2013 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Hiszpania	DBS vs CDLCI vs CSAI	Analiza kosztów. Perspektywa płatnika publicznego.	Całkowite 5-letnie koszty (średnia ± SE) [€]: DBS – 88,014±2,580 CDLCI - 233,986±10,552 CSAI - 141,393±9,945 Średni roczny koszt (średnia ± SE) [€]: DBS – 17,603±516 CDLCI - 46,797±2,110 CSAI – 28,279±1,989 DBS związany jest z mniejszymi łącznymi kosztami w porównaniu z CDLCI oraz z CSAI w 5-letnim okresie obserwacji.
Walter 2014 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Wielka Brytania, Niemcy, Meksyk	CSAI vs LCIG vs DBS vs SOC	Analiza kosztów użyteczności Perspektywa narodowego systemu ochrony zdrowia	Koszty: UK [£]/Niemcy [€]/Meksyk [MXN] CSAI: 70,258/106,530 /1,341,718.06 LCIG: 117,121/178,405 /nieodstępne DBS: 88,361.61/121,988 /1,376,651.37 SOC: 68,082.92£/91,588 /1,229,878.40 QALYs: UK/Niemcy/Meksyk CSAI: 2,85 / 2,92 / 2,57 LCIG: 3,06 / 3,18 / nieodstępne DBS: 2,75 / 2,85 / 2,55 SOC: 2,62 / 2,73 / 2,34 ICUR: UK [£]/Niemcy [€]/Meksyk [MXN] LCIG vs CSAI: 223,052/ 281,089 /- DBS vs CSAI: CSAI terapia dominująca/CSAI terapia dominująca/ CSAI terapia dominująca / Wnioski: CSAI jest kosztowo-efektywną terapią i może stanowić alternatywną opcję leczniczą dla LCIG oraz DBS u osób z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona

DBS-głęboka stymulacja mózgu, CDLCI-ciągłe wlewy lewodopy z karbidopą, CSAI-ciągłe wlewy podskórna apomorfiny, LCIG-ziel dojelitowy lewodopy z karbidopą, SOC-terapia standardowa

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena opłacalności zastosowania produktu leczniczego APO-go PFS, 5 mg/ml, roztwór do infuzji, substancja czynna apomorfina (dodanego do optymalnej terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi) w porównaniu z optymalną terapią doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

Technika analityczna

Ocena ekonomiczna została przeprowadzona analizą kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej została porównana terapia skojarzona złożona z leku APO-go PFS i optymalnej terapii doustnej z optymalną terapią doustną.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z dwóch perspektyw ekonomicznych: perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ),

perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest choroba Parkinsona, którego konsekwencje zdrowotne objawiają się w okresie całego dalszego życia chorego, model ekonomiczny został skonstruowany dla dożywotniego horyzontu czasowego. Jako górną granicę wieku pacjenta w modelu przyjęto 100 lat.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (roczne stopy dyskontowe). W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych, 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

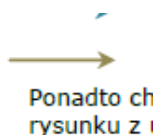
W analizie wyszczególniono następujące kategorie kosztów:

- Koszty apomorfiny,
- Koszty podania apomorfiny,
- Koszty ustalania dawki progowej,
- Koszty doustnych leków przeciwparkinsonowych,
- Koszty premedykacji domperidonem,
- Koszty monitorowania,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona.

Model

W analizie posłużono się modelem Markowa (modelem kohortowym), który został wykonany w programie Microsoft Excel 2007. Struktura modelu została opracowana na podstawie modelu decyzyjnego przedstawionego w analizie ekonomicznej Lowin 2011.

Schemat modelu Markowa przedstawia się następująco:



Założenia

- Długość cyklu w modelu, która odpowiada czasowi możliwego przejścia w modelu wynosi 1 rok i ze względu na to w modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Progresa w skali H&Y nie zależy od zastosowanego leczenia, ze względu na brak badań obrazujących wpływ leczenia na tą progresję.
- Wyjściowy rozkład stanów off w ramionach apomorfiny i komparatora oszacowano na podstawie średniej ważonej z 5 badań Di Rosa 2003, Garcia Ruiz 2008, Pinter 1998, Hughes 1993, Frankel 1990, a rozkład stanów off po zastosowaniu leczenia apomorfina przez pierwsze cztery lata na podstawie średniej ważonej z tych samych badań. Dla OTD od pierwszego cyklu założono stałe prawdopodobieństwo progresji do gorszego stanu off, a dla apomorfiny to samo prawdopodobieństwo założono po czterech latach od rozpoczęcia leczenia.
- W każdym cyklu modelu pacjenci mogą zrezygnować z leczenia apomorfina. U części chorych przerwanie leczenia apomorfina nastąpi w fazie ustalania dawki progowej leku. Założono, że po przerwaniu leczenia pacjent zostaje objęty wyłącznie terapią standardową (optymalną terapią doustną) w związku z czym zostają mu przypisane koszty oraz efekty takie jak dla pacjentów stosujących wyłącznie optymalną terapię doustną.

Tabela 22. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy (na podstawie arkusza kalkulacyjnego przekazanego przez wnioskodawcę)

Parametr modelu (koszty)	Wartość w analizie podstawowej NFZ/ NFZ+pacjent	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/ NFZ+pacjent	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności
Parametry kosztowe [PLN]			
Roczny koszt apomorfiny			Na podstawie informacji od Wnioskodawcy / 1) dawka zaczerpnięta ze wszystkich badań włączonych do analizy efektywności klinicznej 2) uzupełnianie ciągłego wlewu podskórnego przerywanymi bolusami dodatkowymi – koszt uwzględnia koszt leku oraz jego podania (wartość po znaku „+”);
Roczny koszt doustnego leczenia standardowego w ramieniu apomorfiny	1 cykl: 2 936,48 / 3 470,86 Kolejne cykle: 1 858,60 / 2 196,83	1 cykl: 1 778,44 / 1 895,96 Kolejne cykle: 1 243,31 / 1 325,47	Obliczone na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz w oparciu o dane NFZ odnośnie liczb zrefundowanych opakowań w 2014 r., zużycie leków przeciwparkinsonowych (LDE) na podstawie: [Martinez-Martin 2011, Garcia-Ruiz 2008, Rambour 2014, Tyne 2004, Sixel-Döring 2011] / alternatywne wartości na podstawie zużycia lewodopy zaczerpniętych z publikacji [Hughes 1993, Di Rosa 2003, Garcia-Ruiz 2008, Pinter 1998, Frankel 1990, Stocchi 2001]
Roczny koszt doustnego leczenia standardowego w ramieniu komparatora	1 cykl: 2 936,48 / 3 470,86 Kolejne cykle: 3 297,36 / 3 897,42	1 cykl: 1 778,44 / 1 895,96 Kolejne cykle: 2 015,57 / 2 148,75	
Koszty podania apomorfiny (roczny)	1 cykl: 0,00 / 4 122,94 Kolejne cykle: 0,00 / 1 342,94	1 cykl: 0,00 / 5 940 + 2 149,12 Kolejne cykle: 0,00 / 2 149,12	Koszt wyznaczony w oparciu o cenę detaliczną pompy strzykawkowej, koszt baterii oraz koszt środków medycznych/ koszt zakupu mobilnej pompy objętościowej, cenę kasety do podania leku (24 szt./rok), koszt baterii oraz koszt środków medycznych
Koszt ustalania dawki progowej leku	1 144	Nie rozważano	Koszt roczny według taryfikatorów NFZ/Jest to koszt stały jako koszt określony urzędowo, w związku z czym, nie rozważano jego zmienności.
Roczny koszt domperidonu	1 cykl: 0,00 / 873,25 Kolejne cykle: 0,00 / 499,52	1) 1 cykl: 0,00 / 794,82 Kolejne cykle: 0,00 / 405,41 2) -50%, +100%	Hughes 1993 / 1) alternatywne wartości na podstawie zagregowane zużycia leku zaczerpniętej z publikacji Hughes 1993, Frankel 1990, Pietz 1998; 2) w celu przetestowania stabilności wyników

Koszty opieki specjalistycznej	APO-CSI+OTD: 1 rok: 305,60 / 305,60 kolejne lata: 203,39 / 203,39 OTD: 1 rok: 135,59 / 135,59 Kolejne lata: 135,59 / 135,59	APO-CSI+OTD: 1 rok: 267,01 / 267,01 kolejne lata: 125,16 / 125,16 OTD: 1 rok: 83,44 / 83,44 Kolejne lata: 83,44 / 83,44 / APO-CSI+OTD: 1 rok: 344,19 / 344,19 kolejne lata: 281,61 / 281,61 OTD: 1 rok: 187,74 / 187,74 Kolejne lata: 187,74 / 187,74	Koszt roczny według taryfikatorów NFZ, zużycie zasobów na podstawie, opinii ekspertów medycznych/ min/max na podstawie zużycia zasobów określonych przez poszczególnych ekspertów
Koszty ogólne choroby Parkinsona	Tabela 24 AWA	Tabela 24 AWA	Koszt oszacowano w oparciu o publ kację <i>Findley 2011</i> (zużycie zasobów) oraz o polskie dane kosztowe / w związku z niepewnością oszacowań kosztów leczenia pacjentów w poszczególnych stanach modelu, przyjęto dla uproszczenia konserwatywnie szeroki zakres zmienności w celu oceny stabilności wyników
Koszty zdarzeń niepożądanych	2,61 / 2,61	1,65 / 1,65 5,64 / 5,64	rozważono minimalną i maksymalną częstość występowania zdarzenia niepożądanego
Parametry dotyczące skuteczności			
Czas w stanie <i>off</i> u pacjentów leczonych apomorfina	Utrzymanie efektu leczenia 4 lata	Utrzymanie efektu leczenia 2 lata	Utrzymanie efektu leczenia przyjęto przez okres 4 lat [<i>Hughes 1993, Pinter 1998</i>] / w ramach analizy wrażliwości czas utrzymania efektu leczenia na poziomie 2 lat [<i>Morgante 2004, Garcia-Ruiz 2008, Frankel 1990</i>].
Czas w stanie <i>off</i> u pacjentów leczonych OTD (wartość wyjściowa)	Tabela 25 AWA (wartość wyjściowa)	Nie rozważano	<i>Hughes 1993, Di Rosa 2003, Garcia-Ruiz 2008, Frankel 1990</i> oraz <i>Pinter 1998</i> Na podstawie średniego czasu w stanie <i>off</i> w ciągu dnia.
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra	HY3: 0,061 HY4: 0,468 HY5: 0,472	HY3: 0,055 / 0,067 HY4: 0,601 / 0,334 HY5: 0,345 / 0,599	<i>Di Rosa 2003, Stocchi 2001</i> na podst. charakterystyki wyjściowej z badań klinicznych dla których raportowano dany parametr/ dane dla poszczególnych badań <i>Di Rosa 2003 / Stocchi 2001</i>
Progresja choroby (roczne prawdopodobieństwo)	OFF I -> OFF II: 0,238 OFF II -> OFF III: 0,143 OFF III -> OFF IV: 0,084 HY3 ->HY4: 0,163 HY3 ->HY5: 0,010 HY4 ->HY5: 0,107	Nie rozważano	<i>Lowin 2011</i> , 6-miesięczne prawdopodobieństwo przeliczone na ryzyko roczne / brak danych

Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej leku	0,094	0,047 / 0,160	Frankel 1990, Rambour 2014, Manson 2002 / minimum [Manson 2002] / maksimum [Frankel 1990]
Przerwanie w trakcie stabilizacji leczenia apomorfiną	0,069	0,070	Hughes 1993 / na podstawie przeglądu Deleu 2004
Prawdopodobieństwo zgonu (ryzyko zgonu)	H&Y3->Zgon: 0,040 H&Y4->Zgon: 0,135 H&Y5->Zgon: 0,399	Nie rozważano	Lowin 2011; 6-miesięczne prawdopodobieństwo przeliczono na roczne
Użyteczności stanów zdrowia			
Użyteczności stanów zdrowia	Tabela 23 AWA	Tabela 23 AWA	Lowin 2011 / założenie, że użyteczności stanów zdrowia mogą przyjmować wartości jedynie w zakresie od 0 do 1, tj. najgorszym możliwym stanem jest zgon z użytecznością = 0
Pozostałe parametry			
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 5%, efekty 5% Koszty 5%, efekty 0% Koszty 0%, efekty 0%	Na podstawie Wytycznych i Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych /na podstawie Wytycznych
Horyzont czasowy w modelu	Dożywni	4 lata; 2 lata	Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest choroba Parkinsona, którego konsekwencje zdrowotne objawiają się w okresie całego dalszego życia chorego, model ekonomiczny został skonstruowany dla dożywni horyzontu czasowego. Jako górną granicę wieku pacjenta w modelu przyjęto 100 lat. / zgodnie z okresem dla którego dostępne są dane dot. skuteczności apomorfiny (Hughes 1993; Di Rosa 2003 oraz Garcia-Ruiz 2008)

Tabela 23. Użyteczności stanów zdrowia

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło
Stan modelu			Lowin 2011
OFF I - H&Y 3	0,643	0,643	
OFF I - H&Y 4	0,387	0,387	
OFF I - H&Y 5	0,131	0,131	
OFF II - H&Y 3	0,555	0,555	
OFF II - H&Y 4	0,299	0,299	

OFF II - H&Y 5	0,043	0,043
OFF III - H&Y 3	0,467	0,467
OFF III - H&Y 4	0,211	0,211
OFF III - H&Y 5	-0,045	0
OFF IV - H&Y 3	0,379	0,379
OFF IV - H&Y 4	0,123	0,123
OFF IV - H&Y 5	-0,133	0

Tabela 24. Koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona

	Perspektywa NFZ/wspólna	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
OFF I - H&Y 3	1 139	1 139	570	2 278
OFF I - H&Y 4	1 730	1 730	865	3 460
OFF I - H&Y 5	2 540	2 540	1 270	5 080
OFF II - H&Y 3	1 474	1 474	737	2 948
OFF II - H&Y 4	4 742	4 742	2 371	9 485
OFF II - H&Y 5	7 908	7 908	3 954	15 817
OFF III - H&Y 3	974	974	487	1 947
OFF III - H&Y 4	3 292	3 292	1 646	6 584
OFF III - H&Y 5	7 478	7 478	3 739	14 955
OFF IV - H&Y 3	1 196	974	598	2 391
OFF IV - H&Y 4	679	3 292	339	1 357
OFF IV - H&Y 5	9 041	9 041	4 521	18 083

Tabela 25. Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach off – wyjściowo oraz po zastosowaniu leczenia apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych

Cykl modelu	OFF I	OFF II	OFF III	OFF IV
0	0	0	1	0
1	1	0	0	0
2	1	0	0	0
3	1	0	0	0
4	1	0	0	0

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Ograniczeniem jest zapewne brak randomizowanych badań klinicznych, porównujących apomorfina w postaci ciągłego wlewu podskórnego z komparatorem. Do oceny skuteczności i charakterystyki wyjściowej przyjęto badania Hughes 1993, Di Rosa 2003, Garcia-Ruiz 2008, Pinter 1998, Frankel 1990 oraz Stocchi 2001, z których jedynie badanie Di Rosa 2003 jest badaniem porównawczym, natomiast pozostałe to badania jednoramienne zestawiające wyniki sprzed zastosowania oraz po zastosowaniu leczenia apomorfina. Należy mieć jednak na uwadze, że wykorzystane badania przedstawiają efektywność rzeczywistą, która w znaczącej większości przypadków jest niższa od efektywności eksperymentalnej.

Średnie dawkowanie apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych zaczerpnięto z badań stanowiących źródło danych dotyczących skuteczności leku oraz charakterystyki wyjściowej, tj. Hughes 1993, Di Rosa 2003, Garcia-Ruiz 2008, Pinter 1998, Frankel 1990 oraz Stocchi 2001. W zależności od potrzeb i w sposób zalecony przez lekarza pacjenci mogą wymagać uzupełniania ciągłego wlewu podskórnego przerywanymi bolusami dodatkowymi. Ograniczenie może stanowić fakt, braku uwzględnienia kosztów podania apomorfiny przerywanymi bolusami podskórnymi. Jednak przy braku refundacji preparatów zawierających apomorfina przeznaczoną do podawania podskórnego w postaci przerywanych bolusów, znikoma ilość pacjentów byłaby w stanie samodzielnie pokryć koszty zakupu leku. Należy zaznaczyć, iż wyniki analizy wrażliwości dla parametru zakładającego refundację preparatu APO-go PEN® wskazanego do podania w postaci przerywanych bolusów podskórnych wykazują niewielki wzrost w porównaniu do wyników analizy podstawowej (wzrost współczynnika ICUR o 5%/6% w perspektywie NFZ/wspólnej).

W chwili obecnej w Polsce nie jest dostępny domperidon, wskazany do stosowania podczas leczenia apomorfina w celu złagodzenia działań niepożądanych leku (tj. działanie hipotensyjne leku, wymioty). Koszt domperidonu oszacowano wybierając największą cenę preparatu Oropidys dostępnych w krajach o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej (Estonia, Grecja, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Portugalia) oraz z krajów z regionu Europy Środkowo-Wschodniej. Założenie takie może stanowić pewne ograniczenie, z uwagi na niepewność co do rzeczywistych kosztów terapii domperidonem w sytuacji jego dostępności na rynku polskim. Należy jednak zaznaczyć, że zmiana kosztów domperidonu w zakresie od -50% do +100% w ramach analizy wrażliwości nie wpłynęła w znacznym stopniu na wyniki analizy (zmiana współczynnika ICUR od -0,5% do +1% przy braku uwzględnienia RSS/przy uwzględnieniu RSS w perspektywie wspólnej płatników za usługi zdrowotne, zmiana kosztu domperidonu nie wpływa na koszty w perspektywie NFZ – koszt ponosi wyłącznie pacjent).

Nie uwzględniono ponadto kosztów związanych z wystąpieniem działań niepożądanych doustnych leków przeciwparkinsonowych. Zważywszy na fakt, iż zastosowanie apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych zmniejsza istotnie zużycie doustnych leków przeciwparkinsonowych, nieuwzględnienie ww. działań jest podejściem konserwatywnym.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest zapewne brak polskich danych kosztowych oraz zużycia zasobów dla poszczególnych stanów zależnych od czasu trwania stanu off oraz zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahra. W celu oszacowania kosztów leczenia chorych w poszczególnych stanach modelu posłużono się wynikami przekrojowego badania obserwacyjnego Findley 2011, którego celem była ocena kosztów leczenia pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona w zależności od czasu spędzonego w stanie off w fazie czuwania (stan off trwający do 25%, stan off trwający od 26-50%, stan off trwający od 51-75% oraz stan off trwający dłużej niż 75% czasu czuwania). Łącznie w badaniu Findley 2011 wzięto udział 60 lekarzy (40 neurologów i 20 geriatrów) z Wielkiej Brytanii. Ocenie poddano 302 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (3-5 w skali Hoehn-Yahra). Badanie Findley 2011 stanowiło źródło danych dotyczących zużycia zasobów w rozważanych stanach modelu. Wyceny monetarnej jednostek zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (hospitalizacje, porady specjalistyczne, badania diagnostyczne kosztochłonne). Wykorzystanie zagranicznych danych dotyczących zużycia zasobów pociąga za sobą pewne ograniczenia, ze względu na potencjalne różnice w praktyce klinicznej czy schematach terapeutycznych pomiędzy poszczególnymi krajami. Uznano jednak, że zużycie zasobów w obrębie bezpośrednich kosztów medycznych, w dużej mierze wynika ze stanu pacjenta i nie będzie w znaczący sposób odbiegać od warunków polskich. Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że równoczesna zmiana o -50% kosztów ogólnych choroby Parkinsona powoduje wzrost ICUR o maksymalnie 2%, natomiast przyjęcie wzrostu tychże kosztów o 100% powoduje spadek ICUR o co najwyżej 3%.

Ograniczenie stanowi również fakt naliczania kosztów wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem stanu pacjenta, z uwagi na uwzględnienie takiej samej kategorii kosztów również w kosztach ogólnych choroby Parkinsona. Mając jednak na uwadze różnice w schemacie monitorowania, a co za tym idzie wyższe koszty monitorowania w ramieniu apomorfiny w porównaniu z OTD, uznano, że uwzględnienie tych kosztów jest założeniem konserwatywnym. Ponadto uwzględnienie kosztów monitorowania chorych (obok kosztów ogólnych ChP) nie będzie wpływać na wysokość kosztów inkrementalnych, ze względu na brak różnic w przeżyciu całkowitym chorych w ramieniu interwencji i komparatora oraz z uwagi na stały koszt monitorowania zależny jedynie od faktu stosowania apomorfiny (niezależny od stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu).”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Uwagi zostały zawarte w części 4.4 AWA
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK/?	Zgodnie z wymogami ustawy o refundacji przyjęto perspektywę płatnika publicznego i wspólną ale należy zauważyć, że choroba Parkinsona wiąże się również z wysokimi kosztami z perspektywy społecznej.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Choroba Parkinsona wiąże się ze stosunkowo wysokimi kosztami pośrednimi.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

1. sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
2. sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
3. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
4. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Wątpliwości budzi fakt aktualnego braku dostępności leku zawierającego domperidon (który nie jest refundowany) jako substancję czynną na rynku polskim i możliwości jego dostarczenia dla każdego pacjenta stosującego terapię apomorfina.

W populacji określonej wnioskiem możliwe jest również leczenie głęboką stymulacją mózgu. W analizie wrażliwości został rozpatrzony scenariusz, w którym populacją byli pacjenci mający przeciwwskazania do DBS, jednakże nie została przeprowadzona analiza mieszanej populacji, w której część pacjentów leczonych byłoby DBS, a pozostali OTD w porównaniu do leczenia apomorfina. Jak wynika z analizy problemu decyzyjnego gdzie jeden z ekspertów wskazał zmianę rynku DBS o [redacted] oraz na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej, w których porównywano apomorfina z DBS można stwierdzić, że istnieje część populacji (brak danych jak duża część), która kwalifikuje się do leczenia zarówno apomorfina jak i DBS. Dodatkowo troje z czterech ekspertów zapytanych przez Agencję wskazało, że APO-go PFS jest alternatywną metodą terapii w stosunku do DBS. Model przedstawiony przez wnioskodawcę nie umożliwił przeprowadzenia porównania APO-go PFS z DBS.

W modelu populacja wyjściowa została określona na podstawie obliczenia średniej ważonej czasów trwania stanów off w 5 badaniach. W ocenie Agencji obliczenie średniej ważonej nie wykorzystuje części informacji, która została pozyskana przez włączone badania, w związku z czym przeprowadzono wyliczenia własne AOTM.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania APO-CSI/OTD z OTD w dożywotnim horyzoncie czasowym [wg tab. 53 AE wnioskodawcy]

Efekty zdrowotne	APO-CSI/OTD	OTD
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,749	0,335

Tabela 28. Zestawienie kosztów dla porównania APO-CSI/OTD z OTD w dożywnym horyzoncie czasowym [wg tab. 53 AE wnioskodawcy]

Parametr	APO-CSI/OTD	OTD
Kategoria kosztu – perspektywa NFZ		
Łączny koszt apomorfiny bez RSS/z RSS		0
Koszty podania apomorfiny	0	0
Koszty ustalania dawki progowej	1 144	0
Koszty doustnych leków przeciwparkinsonowych	7 855	
Koszty premedykacji domperidonem	0	0
Koszty monitorowania	666	429
Koszty leczenia działań niepożądanych	6	0
Koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona	10 426	14 958
Koszty całkowite bez RSS/z RSS		
Kategoria kosztu – perspektywa NFZ+pacjent		
Łączny koszt apomorfiny bez RSS/z RSS		0
Koszty podania apomorfiny	5 925	0
Koszty ustalania dawki progowej	1 144	0
Koszty doustnych leków przeciwparkinsonowych	9 284	
Koszty premedykacji domperidonem	1 456	0
Koszty monitorowania	666	429
Koszty leczenia działań niepożądanych	6	0
Koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona	10 426	14 958
Koszty całkowite bez RSS/z RSS		

Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [wg tab. 54 i 55 AE wnioskodawcy]

Parametr	OTD
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 0,414
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów [zł] (z RSS/bez RSS)	
ICUR [zł/QALYG] (z RSS/bez RSS)	/351 705
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Różnica kosztów [zł] (z RSS/bez RSS)	
ICUR [zł/QALYG] (z RSS/bez RSS)	/370 511

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego APO-go PFS wynosi **166,68 zł** bez RSS i [redacted] z RSS z perspektywy NFZ oraz **140,30 zł** bez RSS i [redacted] z RSS z perspektywy wspólnej.

W niniejszym przypadku zachodzi art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Zgodnie z ww. zapisem ustawy urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Ze względu jednak na to, że terapia APO-go PFS jest terapią dodaną do terapii OTD, która jest w tym przypadku także komparatorem, kalkulacja ceny w ww. sposób jest niezasadna.

Zgodnie z § 5 ust. 6 pkt 3 rozporządzenia ws wymagań minimalnych oszacowano cena zbytu netto przy której CUR APO-CSI nie jest wyższy od CUR OTD, a która wynosi [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości

Zmieniony parametr	Analiza wrażliwości	ICUR	ICUR zmiana względna	Progowa cena zbytu netto	Cena zbytu netto przy której CUR dla APO-CSI nie jest wyższy od CUR dla OTD
Perspektywa: Płatnika publicznego, bez RSS/z RSS					
Analiza podstawowa	-	351 705 / []	- / -	166,68 / []	[]
Utrzymanie efektu leczenia apomorfina	2 lata	382 836 / []	9% / []	151,93 / []	[]
Koszt OTD na podstawie zużycia lewodopy [1. cykl / kolejne cykle]	APO-CSI: 1778 / 1243 OTD: 1778 / 2016	354 241 / []	1% / []	163,13 / []	[]
Koszt podania apomorfiny	K. pompy: 0 K. podania: 0	351 705 / []	0% / []	166,68 / []	[]
Domperidon (alterantywne dane o zużyciu)	1. cykl: 0 2+ cykle: 0	351 705 / []	0% / []	166,68 / []	[]
Domperidon (-50%)	1. cykl: 0 2+ cykle: 0	351705 / []	0% / []	166,68 / []	[]
Domperidon (+100%)	1. cykl: 0 2+ cykle: 0	351 705 / []	0% / []	166,68 / []	[]
Koszty opieki specjalistycznej (opinia [] [1. cykl / 2+ cykl])	APO-CSI: 267 / 125 OTD: 83 / 83	351631 / []	0% / []	166,78 / []	[]
Koszty opieki specjalistycznej (opinia [] [1. cykl / 2+ cykl])	APO-CSI: 344 / 282 OTD: 188 / 188	351 779 / []	0% / []	166,57 / []	[]
Wiek wyjściowy (min)	56	351 705 / []	0% / []	166,68 / []	[]
Wiek wyjściowy (max)	67	351 706 / []	0% / []	166,68 / []	[]
H&Y Di Rosa 2003	H&Y3:0,055, H&Y4:0,601, H&Y5:0,345	345 119 / []	-2% / []	168,88 / []	[]
H&Y Stocchi 2001	H&Y3:0,067, H&Y4:0,334, H&Y5:0,599	359 698 / []	2% / []	164,14 / []	[]
Zmiana kosztów ogólnych ChP - Wariant 1	stanom OFF IV/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 4, przypisano odpowiednio koszty stanów OFF III/H&Y 3 oraz OFF III/H&Y 4;	349 870 / []	-1% / []	169,26 / []	[]
Koszty ogólne ChP – Wariant 2	-50%	357 182 / []	2% / []	158,99 / []	[]
Koszty ogólne ChP – Wariant 3	+100%	340 751 / []	-3% / []	182,06 / []	[]
Średnia dawka apomorfiny	80	380 427 / []	8% / []	153,93 / []	[]
Użyteczności	≥0	413 190 / []	17% / []	143,42 / []	[]
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej - min	4,69%	351 568 / []	0% / []	166,88 / []	[]
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej - max	16,00%	351 922 / []	0% / []	166,38 / []	[]
Przerwanie leczenia	7,02%	351 263 / []	0% / []	166,88 / []	[]

Bez dyskontowania	Efekty: 0% Koszty: 0%	353 627 / []	1% / []	165,99 / []	[]
Dyskontowanie	Efekty: 0% Koszty: 5%	316 313 / []	-10% / []	184,17 / []	[]
Dyskontowanie	Efekty: 5% Koszty: 5%	366 584 / []	4% / []	160,33 / []	[]
Zastosowanie dodatkowych wstrzyknięć APO-go PEN	17% chorych	370 482 / []	5% / []	140,34 / []	[]
Minimalna częstość AE	4,65%	351 700 / []	0% / []	166,68 / []	[]
Maksymalna częstość AE	15,88%	351 722 / []	0% / []	166,66 / []	[]
Horyzont czasowy	2 lata	513 893 / []	46% / []	112,56 / []	[]
Horyzont czasowy	4 lata	401 931 / []	14% / []	147,1 / []	[]
Wariant dodatkowy: przeciwwskazania do DBS (na podstawie Drapier 2012)	Populacja odpowiadająca badaniu Drapier 2012	1 278 401 / []	263% / []	52,31 / []	[]
Średnia dawka apomorfiny - min	51,6	240 682 / []	-32% / []	243,11 / []	[]
Średnia dawka apomorfiny - max	100	478 703 / []	36% / []	122,04 / []	[]
Perspektywa: Wspólna, bez RSS/z RSS					
Analiza podstawowa	-	370 511 / []	- / -	140,3 / []	[]
Utrzymanie efektu leczenia apomorfina przez okres 2 lat	2 lata	403 188 / []	9% / []	125,91 / []	[]
Koszt OTD na podstawie zużycia lewodopy [1. cykl / kolejne cykle]	APO-CSI: 1896 / 1325 OTD: 1896 / 2149	373 849 / []	1% / []	135,72 / []	[]
Koszt podania apomorfiny	K. pompy: 5940 K. podania: 2149	382 712 / []	3% / []	123,59 / []	[]
Domperidon (alterantywne dane o zużyciu)	1. cykl: 795 2+ cykle: 405	370 008 / []	0% / []	141 / []	[]
Domperidon (-50%)	1. cykl: 437 2+ cykle: 250	368 751 / []	0% / []	142,75 / []	[]
Domperidon (+100%)	1. cykl: 1746 2+ cykle: 999	374 032 / []	1% / []	135,48 / []	[]
Koszty opieki specjalistycznej (opinia [] [1. cykl / 2+ cykl])	APO-CSI: 267 / 125 OTD: 83 / 83	370 437 / []	0% / []	140,41 / []	[]
Koszty opieki specjalistycznej (opinia [] [1. cykl / 2+ cykl])	APO-CSI: 344 / 282 OTD: 188 / 188	370 585 / []	0% / []	140,2 / []	[]
Wiek wyjściowy (min)	56	370 511 / []	0% / []	140,3 / []	[]
Wiek wyjściowy (max)	67	370 512 / []	0% / []	140,3 / []	[]
H&Y Di Rosa 2003	H&Y3:0,055, H&Y4:0,601, H&Y5:0,345	363 021 / []	-2% / []	143,22 / []	[]
H&Y Stocchi 2001	H&Y3:0,067, H&Y4:0,334, H&Y5:0,599	379 602 / []	2% / []	136,99 / []	[]

Zmiana kosztów ogólnych ChP - Wariant 1	stanom OFF IV/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 4, przypisano odpowiednio koszty stanów OFF III/H&Y 3 oraz OFF III/H&Y 4;	368 676 / █████	0 % / █████	142,86 / █████	█████
Koszty ogólne ChP – Wariant 2	-50%	375 989 / █████	1 % / █████	132,8 / █████	█████
Koszty ogólne ChP – Wariant 3	+100%	359 557 / █████	-3 % / █████	155,66 / █████	█████
Średnia dawka apomorfiny	80	399 388 / █████	8 % / █████	129,54 / █████	█████
Użyteczności	≥0	435 283 / █████	17 % / █████	117,59 / █████	█████
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej - min	4,69%	370 041 / █████	0 % / █████	140,95 / █████	█████
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej - max	16,00%	371 255 / █████	0 % / █████	139,29 / █████	█████
Przerwanie leczenia	7,02%	370 064 / █████	0 % / █████	140,46 / █████	█████
Bez dyskontowania	Efekty: 0% Koszty: 0%	371 704 / █████	0 % / █████	140,78 / █████	█████
Dyskontowanie	Efekty: 0% Koszty: 5%	333 226 / █████	-10 % / █████	157,78 / █████	█████
Dyskontowanie	Efekty: 5% Koszty: 5%	386 186 / █████	4 % / █████	134,12 / █████	█████
Zastosowanie dodatkowych wstrzyknięć APO-go PEN	17% chorych	389 895 / █████	5 % / █████	113,75 / █████	█████
Minimalna częstość AE	4,65%	370 506 / █████	0 % / █████	140,31 / █████	█████
Maksymalna częstość AE	15,88%	370 528 / █████	0 % / █████	140,28 / █████	█████
Horyzont czasowy	2 lata	550 476 / █████	49 % / █████	77,76 / █████	█████
Horyzont czasowy	4 lata	425 834 / █████	15 % / █████	118,29 / █████	█████
Wariant dodatkowy: przeciwwskazania do DBS (na podstawie Drapier 2012)	Populacja odpowiadająca badaniu Drapier 2012	1 358 467 / █████	267 % / █████	23,75 / █████	█████
Średnia dawka apomorfiny - min	51,6	258 891 / █████	-30 % / █████	206,37 / █████	█████
Średnia dawka apomorfiny - max	100	498 192 / █████	34 % / █████	102,22 / █████	█████

W przypadku żadnego ze scenariuszy analizy wrażliwości nie nastąpiła zmiana wnioskowania. We wszystkich przypadkach technologia okazywała się kosztowo-nieefektywna. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku wariantu dodatkowego, w którym wzięta została pod uwagę tylko populacja pacjentów mających przeciwwskazania do DBS, ICUR w obu perspektywach (płatnika publicznego oraz wspólnej) oraz niezależnie od wykorzystania instrumentu dzielenia ryzyka, przekracza 1 000 000 zł/QALY.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy przyjęli wyjściowo w modelu, że wszyscy pacjenci są w grupie OFF III, a po zastosowaniu apomorfiny przez 4 lata będą w grupie OFF I. Przydział populacji do tych grup został przeprowadzony na podstawie średniej ważonej z badań, w których badano liczbę godzin w stanie off w ciągu dnia. W ocenie Agencji właściwszym postępowaniem jest wyodrębnienie z badań odsetków populacji w konkretnym stanie OFF zarówno wyjściowo, jak i po interwencji czego obliczenia zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 31. Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach off – wyjściowo oraz po zastosowaniu leczenia apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych według obliczeń Agencji.

Cykl modelu	OFF I	OFF II	OFF III	OFF IV
0	0	0,43	0,57	0
1	0,74	0,26	0	0
2	0,74	0,26	0	0
3	0,74	0,26	0	0
4	0,74	0,26	0	0

Przy zastosowaniu takiego podejścia wyniki analizy prezentują się następująco:

Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej przy zmianie obliczenia populacji w modelu

Parametr	OTD
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 0,294
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów [zł] (z RSS/bez RSS)	[redacted]
ICUR [zł/QALYG] (z RSS/bez RSS)	[redacted]/497 983
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Różnica kosztów [zł] (z RSS/bez RSS)	[redacted]
ICUR [zł/QALYG] (z RSS/bez RSS)	[redacted]/524 418

Należy również zwrócić uwagę na silne znaczenie wyboru sposobu określenia populacji na wyniki analizy. Na podstawie informacji z włączonych do analizy ekonomicznej badań (średniej czasu trwania stanów „off” w ciągu dnia oraz liczebności populacji) można dopasować nieskończenie wiele charakterystyk populacji (odsetków populacji w danym stanie „off”). W zależności od tego czynnika ICUR może wynieść nawet ponad 690 000 zł/QALY z perspektywy NFZ bez RSS i ponad [redacted] z perspektywy NFZ z RSS.

W związku ze wzrostem wysokości progu opłacalności z 111 381 do 119 577 zł za QALY, przeprowadzono wyliczenia Agencji z wykorzystaniem modelu ekonomicznego wnioskodawcy (uwzględniono powyżej opisaną zmianę dotyczącą struktury wejściowej pacjentów ze stanami off), które przedstawiono poniżej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w tab. 32 w analizie podstawowej (zmieniono odsetki pacjentów w stanach off) i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego APO-go PFS wynosi **126,50 zł** bez RSS i [redacted] z RSS z perspektywy NFZ oraz **100,73 zł** bez RSS i [redacted] z RSS z perspektywy wspólnej.

Cena zbytu netto przy której CUR APO-CSI nie jest wyższy od CUR OTD wynosi [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej (wg § 5 ust. 6 pkt 3 rozporządzenia ws wymagań minimalnych).

W przypadku wielokierunkowej analizy wrażliwości (dawka dobową apomorfiny 100 mg, 2-letnie utrzymanie się efektu leczenia) ICUR z perspektywy płatnika publicznego wynosi 751 035 zł/QALY bez RSS i [REDAKTOWANE] z RSS, a z perspektywy wspólnej 781 361 zł/QALY bez RSS i [REDAKTOWANE] z RSS.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności zastosowania produktu leczniczego APO-go PFS w porównaniu z optymalną terapią doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. W celu oceny opłacalności wnioskowanego produktu leczniczego przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym. W obu perspektywach zarówno z zastosowaniem instrumentu podziału ryzyka jak i bez niego wnioskowana technologia okazywała się droższa od prognozy opłacalności. Współczynnik ICUR wyniósł 351,71 tys. zł z perspektywy NFZ bez RSS (z RSS: [REDAKTOWANE]) oraz 370,51 tys. zł z perspektywy wspólnej bez RSS (z RSS: [REDAKTOWANE]). Przy ww. wartościach ICUR i prognozy opłacalności (111 381 zł), cena progowa zbytu netto produktu leczniczego APO-go PFS wynosi 166,68 zł bez RSS (z RSS: [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ oraz 140,30 zł bez RSS (z RSS: [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej. Cena zbytu netto przy której CUR APO-CSI nie jest wyższy od CUR OTD wynosi [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej.

Według oszacowań AOTM (zmieniono odsetki pacjentów w stanach off) ICUR wyniesie 497,98 tys. zł z perspektywy NFZ bez RSS (z RSS: [REDAKTOWANE]) oraz 524,42 tys. zł z perspektywy wspólnej bez RSS (z RSS: [REDAKTOWANE]). Przy ww. wartościach ICUR i aktualnym prognozy opłacalności (119 577 zł), cena progowa zbytu netto produktu leczniczego APO-go PFS wynosi 126,50 zł bez RSS (z RSS: [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ oraz 100,73 zł bez RSS (z RSS: [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej. Cena zbytu netto przy której CUR APO-CSI nie jest wyższy od CUR OTD wyniesie [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ oraz [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej.

Analiza wrażliwości nie wykazała zmian wnioskowania z analizy podstawowej.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji leku APO-go PFS (zawierającego apomorfinę), stosowanego w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populacja została oszacowana na podstawie własnej estymacji wnioskodawcy (regresji liniowej) dla ludności Polski w latach 2014-2015. Dane o chorobowości zostały zaczerpnięte z wcześniejszych analiz AOTM, badania Wender 1989 oraz danych GUS z 2004 roku.

Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji apomorfiny (leku APO-go PFS®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego (lata 2015–2017).

Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania leku APO-go PFS, w scenariuszu nowym objęcie refundacją tego produktu leczniczego w ramach nowej grupy limitowej. Scenariusz istniejący zakłada leczenie całej populacji docelowej w latach 2015-2017 optymalną terapią doustną, a scenariusz nowy objęcie leczeniem 50 % populacji docelowej w 2015 roku produktem APO-go PFS i całej populacji docelowej tym leczeniem od 2016 roku.

Koszty

W analizie wpływu na budżet zidentyfikowano następujące źródła kosztów:

- koszt apomorfiny;

- koszt podania leku (jednorazowy koszt zakupu pompy infuzyjnej, wyroby medyczne konieczne do uzyskania dostępu podskórnego i podawania tą drogą leków, koszty niemedyczne: baterie zasilające);
- koszt hospitalizacji związanej z ustaleniem dawki progowej;
- koszt doustnych leków przeciwparkinsonowych;
- koszty monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych;
- koszt domperidonu (dotyczą tylko grupy pacjentów leczonych apomorfina)
- koszt leczenia dodatkowego produktem APO-go PEN (uwzględniony w wariancie dodatkowym analizy podstawowej).

Model

Analizę przeprowadzono w modelu, który odzwierciedlał stopniowe włączanie oraz wyłączenie pacjentów z leczenia apomorfina. Model wykonano w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft® Excel Office® 2007.

W scenariuszu nowym założono równomierne stopniowe włączanie pacjentów do terapii produktem APO-go PFS przez okres 2 lat. W modelu przyjęto cykl miesięczny, w którym to część pacjentów (około 4,2%) stosujących dotychczas OTD zostanie objęta terapią APO-go PFS. Analogicznie, jak w analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono rezygnację z leczenia apomorfina w trakcie ustalania dawki progowej oraz w kolejnych miesiącach trwania terapii, np. z powodu wystąpienia działań niepożądanych, progresji choroby czy braku skuteczności terapii.

W modelu uwzględniono 4 stany w których może znajdować się pacjent:

- Leczenie wyłącznie optymalną terapią doustną (OTD) – stan wyjściowy (pacjent może kontynuować terapię OTD lub przejść do leczenia apomorfina, lub umrzeć),
- Leczeniem produktem APO-go PFS + OTD (pacjent może kontynuować terapię apomorfina lub zrezygnować z niej i przejść do leczenia OTD, lub umrzeć),
- Leczenie wyłącznie OTD po rezygnacji z terapii produktem APO-go PFS (pacjent może kontynuować terapię OTD lub umrzeć),
- Zgon – stan terminalny.

Analogicznie jak w analizie ekonomicznej założono zmniejszenie dawek OTD u pacjentów leczonych lekiem APO-go PFS.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie wskazał żadnych ograniczeń analizy.

Wariant dodatkowy

W wariancie dodatkowym założono na podstawie badania Garcia-Ruiz 2008, że 17 % pacjentów leczonych produktem APO-go PFS będzie dodatkowo otrzymywał wstrzyknięcia produktem APO-go PEN. W wariancie tym założono, że produkty APO-go PFS i APO-go PEN znajdują się w osobnych grupach limitowych.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W AKL wnioskodawcy porównano APO-go PFS z OTD oraz dodatkowo z DBS (w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa apomorfiny w większej liczbie badań i grupie pacjentów). W AE wnioskodawcy odstąpiono od porównywania APO-go PFS z DBS, ponieważ podano, że nie jest to komparator, który będzie zastępował wnioskowaną technologię (patrz roz. 3.1.2. AWA).

		Natomiast w uzupełnieniu do analiz wnioskodawca podał, że „nieuwzględnienie DBS we wspólnym „rynku” w analizie wpływu na budżet (APO-PFS nie odbiera udziałów DBS) działa konserwatywnie (na niekorzyść Wnioskodawcy), ponieważ zmniejsza koszt scenariusza istniejącego, tym samym zwiększając szacowany inkrementalny koszt refundacji apomorfiny”.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Wyniki analizy wnioskodawcy wykazały, że zastosowanie apomorfiny (w postaci wlewu) z doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi w porównaniu do doustnych leków przeciwparkinsonowych we wnioskowanym wskazaniu jest związane z dodatkowym efektem zdrowotnym. Ponadto produkt leczniczy APO-go PFS w porównaniu do komparatora ma inną drogę podania i inną postać farmaceutyczną. W związku z powyższym spełnione są zapisy art. 15 ust 3 pkt 1 ustawy o refundacji dotyczące utworzenia odrębnej grupy limitowej.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 1: 4887
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 2: 5904
	Rok 3: 6921
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0
	Rok 2: 0
	Rok 3: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 209
	Rok 2: 504
	Rok 3: 503

Oszacowania dotyczące liczby populacji docelowej w większości zawierają się w obliczeniach ekspertów klinicznych, ankietowanych przez AOTM. ██████████ stwierdził, że liczba pacjentów stosujących produkt leczniczy APO-go PFS będzie wynosić „ok. 300 w 2-3 roku rozpoczęcia terapii w Polsce, w pierwszym roku

zapewne byłoby to nie więcej niż 100 chorych.” [REDAKT] podał, że „ok 1-1,5% (360-540) wymaga leczenia podskórnymi wlewami apomorfiny”. Prof. D. Ryglewicz poinformowała, że będzie to około 300 chorych, a [REDAKT], że jest to lek stosowany w wąskiej grupie pacjentów.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [wg 27-29 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów [zł]	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt refundacji APO-go PFS	0,00	0,00	0,00
Koszt terapii OTD	1 285 099,15	1 517 566,23	1 777 698,30
Koszt monitorowania OTD	59 338,69	63 502,62	75 098,64
ŁĄCZNIE	1 344 437,85	1 581 068,85	1 852 796,94
Perspektywa pacjenta			
Koszt refundacji APO-go PFS	0,00	0,00	0,00
Koszt terapii OTD	233 866,44	276 171,54	323 511,21
Koszt monitorowania OTD	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	233 866,44	276 171,54	323 511,21

*wynik bez RSS/z RSS

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [wg 27-29 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów [zł]	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt refundacji APO-go PFS	7 518 129,33	21 525 191,97	26 986 158,16
Koszt podania APO-go PFS	250 326,22	386 800,00	161 272,08
Koszt monitorowania APO-go PFS	31 419,80	83 415,09	93 328,62
Koszt terapii OTD (pacjenci otrzymujący także APO-go PFS)	189 474,78	542 486,16	680 115,53
Koszt domperydonu	0,00	0,00	0,00
Koszt terapii OTD (pacjenci po rezygnacji z APO-go PFS)	43 324,60	262 459,14	25 482,54
Koszt monitorowania terapii OTD (pacjenci po rezygnacji z APO-go PFS)	2 000,49	11 435,67	25 482,54
Koszt terapii OTD (pacjenci nie poddani APO-go PFS)	942 417,12	303 769,52	0,00
Koszt monitorowania terapii OTD (pacjenci nie poddani APO-go PFS)	43 515,55	12 491,24	0,00
ŁĄCZNIE	9 020 607,89	23 128 048,80	28 551 079,63
Perspektywa pacjenta			
Koszt refundacji APO-go PFS	40 424,80	115 740,45	145 103,94
Koszt podania APO-go PFS	745 215,11	1 331 924,11	883 319,51
Koszt monitorowania APO-go PFS	0,00	0,00	0,00
Koszt terapii OTD (pacjenci otrzymujący także APO-go PFS)	34 481,23	98 723,36	123 769,59
Koszt domperydonu	89 022,51	230 957,19	248 421,45
Koszt terapii OTD (pacjenci po rezygnacji z APO-go PFS)	7 884,35	47 763,15	110 049,37
Koszt monitorowania terapii OTD (pacjenci po rezygnacji z APO-go PFS)	0,00	0,00	0,00
Koszt terapii OTD (pacjenci nie poddani APO-go PFS)	171 504,07	55 280,95	0,00
Koszt monitorowania terapii OTD (pacjenci nie poddani APO-go PFS)	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	1 088 532,08	1 880 389,21	1 510 663,86

*wynik bez RSS/z RSS

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [wg 27-29 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt refundacji APO-go PFS [zł]	+7 518 129,33	+21 525 191,97	+26 986 158,16
ŁĄCZNIE	+7 676 170,04	+21 546 979,95	+26 698 282,69
Perspektywa pacjenta			
Koszt refundacji APO-go PFS [zł]	+40 424,8	+115 740,45	+145 103,94
ŁĄCZNIE	+854 665,63	+1 604 217,67	+1 187 152,65

*wynik bez RSS/z RSS

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PFS roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków

przeciwparkinsonowych zwiększyłyby się o ok. 7,68 mln zł w 2015 roku, ok. 21,55 mln zł w 2016 roku oraz ok. 26,70 mln zł w 2017 r. oraz o [redacted] w trzech kolejnych latach refundacji w przypadku uwzględnienia RSS. Wzrost wydatków budżetu NFZ związany jest w głównej mierze z kosztem refundacji leku APO-go PFS, który wyniesie 7,52 mln zł w pierwszym roku, 21,53 mln zł w drugim roku i 26,97 mln zł w trzecim roku refundacji oraz [redacted], [redacted] i [redacted] w trzech kolejnych latach refundacji w przypadku uwzględnienia RSS.

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PFS roczne wydatki z perspektywy pacjenta na leczenie fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych w pierwszych trzech latach zwiększyłyby się o około: 854,67 tys. zł w 2015 roku, 1 604,22 tys. zł w 2016 roku i 1 187,15 tys. zł w 2017 roku. W tym koszt refundacji leku APO-go PFS wyniesie: 40,42 tys. zł w pierwszym roku, 115,74 tys. zł w drugim roku i 145,1 tys. zł w trzecim roku refundacji.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [wg tab. 35-36 BIA wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez RSS/z RSS			
	Koszt refundacji APO-go PFS [zł]	+2 597 760,21 [redacted]	+8 262 798,05 [redacted]	+13 354 543,03 [redacted]
	ŁĄCZNIE	+2 652 368,46 [redacted]	+8 288 060,28 [redacted]	+13 288 169,10 [redacted]
	Perspektywa pacjenta			
	Koszt refundacji APO-go PFS [zł]	+13 968,1	+44 428,87	+71 807,06
	ŁĄCZNIE	+295 315,00	+649 055,66	+773 998,42
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Koszt refundacji APO-go PFS [zł]	+22 491 457,33 [redacted]	+37 010 187,76 [redacted]	+37 209 758,31 [redacted]
	ŁĄCZNIE	+22 964 256,58 [redacted]	+36 608 972,27 [redacted]	+36 837 983,63 [redacted]
	Perspektywa pacjenta			
	Koszt refundacji APO-go PFS [zł]	+120 936,04	+199 002,91	+200 075,99
	ŁĄCZNIE	+2 556 842,90	+1 696 722,19	+1 657 249,00

*wynik bez RSS/z RSS

Analiza scenariuszy skrajnych wykazała, że dodatkowe całkowite koszty leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem z perspektywy NFZ, w związku z refundacją produktu leczniczego APO-go PFS, będą wynosić od 2,65 mln zł w 2015 r. do 13,29 mln zł w 2017 r. (z RSS odpowiednio od [redacted] do [redacted]) w wariantcie minimalnym oraz od 22,96 mln w pierwszym roku do 36,84 mln zł w trzecim roku finansowania (z RSS odpowiednio od [redacted] do [redacted]) w wariantcie maksymalnym.

Dodatkowe całkowite koszty leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem z perspektywy pacjenta, w związku z refundacją produktu leczniczego APO-go PFS, będą wynosić od 295,32 tys zł w 2015 r. do 774,00 tys zł w 2017 r. w wariantcie minimalnym oraz od 2,56 mln zł w pierwszym roku do 1,66 mln zł w trzecim roku finansowania.

Wariant dodatkowy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne [wg 32-33 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów [zł]	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt refundacji APO-go PFS	+7 518 129,33 [redacted]	+21 525 191,97 [redacted]	+26 986 158,16 [redacted]
Koszt refundacji APO-go PEN	+338 202,01	+968 307,79	+1 213 968,6
ŁĄCZNIE	+8 014 372,05 [redacted]	+22 515 287,74 [redacted]	+27 912 251,29 [redacted]
Perspektywa pacjenta			
Koszt refundacji APO-go PFS	+40 424,80	+115 740,45	+145 103,94
Koszt refundacji APO-go PEN	+2 032,92	+5 820,47	+7 297,13
ŁĄCZNIE	+865 592,23	+1 635 501,67	+1 226 373,44

*wynik bez RSS/z RSS

W przypadku jednoczesnego wprowadzenia do refundacji produktu APO-go PFS i APO-go PEN roczne wydatki na leczenie fluktuacji ruchowych u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych zwiększą się o 8,01 mln zł w 2015 roku, o 22,52 mln zł w 2016 roku oraz o 27,91 mln zł w 2017 r. (z uwzględnieniem RSS tylko dla produktu APO-go PFS odpowiednio o [REDAKT], o [REDAKT] i o [REDAKT] w trzech kolejnych latach refundacji.

W przypadku wprowadzenia refundacji zarówno produktu APO-go PFS, jak i APO-go PEN roczne wydatki z perspektywy pacjenta na leczenie ww. choroby w pierwszych trzech latach zwiększą się o: 865,59 tys. zł w 2015 roku, 1,64 mln zł w 2016 roku i 1,23 mln zł w 2017 roku.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

AOTM nie zidentyfikowała błędów w modelu, w związku z czym nie było potrzeby przeprowadzania obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji leku APO-go PFS (zawierającego apomorfinę), stosowanego w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona (ChP), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. Analizę wykonano z perspektywy NFZ i pacjenta w 3 letnim horyzoncie czasowym. W scenariuszu aktualnym założono brak refundacji produktu leczniczego APO-go PFS, natomiast w scenariuszu nowym przyjęto, że będzie on refundowany w populacji docelowej i będzie przejmował rynek optymalnej terapii doustnej. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: apomorfiny, jej podania, doustnych leków przeciwparkinsonowych, monitorowania terapii, domperidonu.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, że wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PFS spowoduje wzrost wydatków NFZ w leczeniu pacjentów z wnioskowanym wskazaniem od 7,68 mln zł w 2015 roku do 26,70 mln zł w 2017 r. bez RSS oraz [REDAKT] w trzech latach refundacji z RSS. W ww. wydatkach koszt refundacji leku APO-go PFS wyniesie od 7,52 mln zł w pierwszym roku do 26,97 mln zł w trzecim roku refundacji bez RSS oraz [REDAKT] w trzech latach refundacji z RSS. Natomiast wydatki pacjenta wzrosną o 854,67 tys. zł w 2015 roku, 1 604,22 tys. zł w 2016 roku i 1 187,15 tys. zł w 2017 roku.. W ww. wydatkach koszt refundacji leku APO-go PFS wyniesie od 40,42 tys. zł w pierwszym roku do 145,1 tys. zł w trzecim roku refundacji.

Analiza scenariuszy skrajnych wykazała, że dodatkowe całkowite koszty leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem z perspektywy NFZ, w związku z refundacją produktu leczniczego APO-go PFS, będą wynosić od 2,65 mln zł w 2015 r. do 13,29 mln zł w 2017 r. (z RSS odpowiednio [REDAKT] [REDAKT]) w wariantcie minimalnym oraz od 22,96 mln w pierwszym roku do 36,84 mln zł w trzecim roku finansowania (z RSS odpowiednio [REDAKT] [REDAKT]) w wariantcie maksymalnym.

Dodatkowe całkowite koszty leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem z perspektywy pacjenta, w związku z refundacją produktu leczniczego APO-go PFS, będą wynosić od 295,32 tys zł w 2015 r. do 774,00 tys zł w 2017 r. w wariantcie minimalnym oraz od 2,56 mln zł w pierwszym roku do 1,66 mln zł w trzecim roku finansowania.

Wyniki wariantu dodatkowego wskazały, że refundacja zarówno produktu APO-go PFS jak i APO-go PEN będzie związana ze wzrostem wydatków NFZ na leczenie pacjentów z wnioskowanym wskazaniem od 8,01 mln zł w 2015 roku do 27,91 mln zł w 2017 r. (odpowiednio [REDAKT] z uwzględnieniem RSS tylko dla produktu APO-go PFS). Natomiast wydatki z perspektywy pacjenta zwiększą się o 865,59 tys. zł w 2015 roku, 1,64 mln zł w 2016 roku i 1,23 mln zł w 2017 roku.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

AOTM nie zgłasza uwag do zaproponowanego RSS, [REDAKT]
[REDAKT]
[REDAKT]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązania oszczędnościowego, którego wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości co najmniej odpowiadającej wykazanemu wzrostowi kosztów płatnika związanych z refundacją produktu leczniczego APO-go PFS.

Zaproponowane rozwiązanie polega na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. W wyniku przeprowadzonych działań nastąpi zmiana podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną za DDD niższą od ceny za DDD leku stanowiącego podstawę limitu w grupie. Dodatkowym efektem może być wzrost konkurencyjności cenowej i presja na obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach.

Autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili symulację proponowanego rozwiązania oszczędnościowego dla przykładowej grupy limitowej nr 178.2 (Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne), natomiast podkreślono, że niniejsze rozwiązanie swoim zasięgiem nie ogranicza się jedynie do tej grupy. W ww. grupie limitowej zmieni się produkt wyznaczający podstawę limitu z Olanzin (tabletki powlekane, 10 mg, 28 szt., EAN: 5909990637218) na Olanzapine Bluefish (tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 28 szt., EAN: 5909990866045) Wzrost sprzedaży produktu Olanzapine Bluefish oznacza zmniejszenie sprzedaży pozostałych produktów leczniczych w grupie limitowej nr 178.2. Zgodnie z zasadą, że droższy dla pacjenta lek traci więcej, założono, że odbieranie udziałów droższym produktom odbywać się będzie w sposób proporcjonalnie zależny od wysokości rocznej odpłatności pacjenta za dany produkt.

Tabela 40. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków
Upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedn ków tańszych od limitu w grupie 178.2	60 480 017 zł
ŁĄCZNIE	60,48 mln zł (czcionka BOLD)

Środki uwolnione w ramach zaproponowanego rozwiązania będą według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wyższe od wydatków ponoszonych na refundację leku APO-go PFS. Należy jednak zauważyć, że analiza racjonalizacyjna zawiera założenie, że upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od limitu spowoduje wzrost sprzedaży leku Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, tak że jego udział w rynku w grupie limitowej 178.2 wzrośnie z 0,05 % do 15,1 %, przez co lek ten stanie się podstawą limitu. W ocenie Agencji analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy nie wskazuje przesłanek, że takie założenie jest prawdopodobne.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

W AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji dotyczących stosowania w praktyce klinicznej (rekomendacje kliniczne) i finansowania ze środków publicznych (rekomendacje refundacyjne) apomorfiny oraz produktu leczniczego APO-go PFS w przedmiotowym wskazaniu, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. W poniższych tabelach przedstawiono rekomendacje dotyczące stosowania apomorfiny we wlewie w leczeniu ciężkich fluktuacji ruchowych (typu on-off) w zaawansowanej chorobie Parkinsona.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne]

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
PTChP 2014	<p>Terapia podskórnym ciągłymwlewem apomorfiny jest zalecana do stosowania u pacjentów z</p> <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 <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera); ➤ niewystępowanie zaburzeń psychotycznych; ➤ niewystępowanie objawów ciężkiego otępienia; ➤ niewystępowanie zmian skórnych stanowiących przeciwwskazanie do wlewów podskórnych leku;

	➤ codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna.
SNS 2014	U pacjentów z zaawansowaną postacią choroby oraz fluktuacjami, którzy nie stanowią kandydatów do leczenia DBS (np. ze względu na ich wiek), można zastosować inne formy leczenia oparte na stosowaniu zewnętrznych pomp, m.in. podskórne wlewy apomorfiny.
SEN 2013	➤ Podskórne infuzje apomorfiny są zalecane w redukcji okresów off u pacjentów z zaawansowaną ChP. Jednym z kryteriów kwalifikacji jest przeciwwskazanie do DBS.
EFNS/MDS-ES 2013	Apomorfina we wlewach podskórnych rekomendowana jest w leczeniu ciężkich fluktuacji ruchowych nieodpowiadających na zoptymalizowaną terapię doustną.
NHS Dudley 2012	W przypadku ciężkich powkłań ruchowych w ChP po niepowodzeniu lekami przeciwparkinsonowymi można rozważyć zastosowanie apomorfiny.
APDS 2012	Pacjenci z nasilonymi fluktuacjami ruchowymi w ChP są kandydatami do leczenia „inwazyjnego”, tj.: m.in. podskórnego podawania apomorfiny.
Prescrire 2012	Stosowanie apomorfiny we wlewach podskórnych stanowi opcję terapeutyczną dla dodania do lewodopy agonistów receptorów dopaminowych, a także dojelitowych wlewów lewodopy z karbidopą w postaci żelu u pacjentów z ChP, u których pojawiły się powikłania motoryczne.
NHS Calderale and Huddersfield 2011	Apomorfina jest zalecana do stosowania u pacjentów z ChP z przewlekłymi fluktuacjami ruchowymi, którzy odpowiadają na leczenie dopaminergiczne, ale nie odpowiadają w dostatecznym stopniu lub nie tolerują lub nie mogą przyjmować ze względu na działania niepożądane: agonistów dopaminy, MAOB, COMT; ponadto pacjenci ci muszą być gotowi na wykonywanie iniekcji i posiadać dostateczne wsparcie; u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować OTD – zazwyczaj czasowo, np. z powodu operacji, ale odpowiadają na leczenie dopaminergiczne lub u pacjentów ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
SIGN 2010	Podskórne wlewy apomorfiny można rozważyć w leczeniu ChP z ciężkimi powikłaniami ruchowymi (tylko w ośrodkach z wystarczającym doświadczeniem i zasobami).
NCCC 2006	Ciągłe wlewy apomorfiny mogą być stosowane w celu redukcji czasu trwania fazy off i dyskinez u pacjentów z ChP z ciężkimi powikłaniami ruchowymi (rozpoczynanie leczenia powinno być ograniczone do specjalistycznych ośrodków, posiadających odpowiednie możliwości monitorowania leczenia).
NICE 2006	Ciągłe podskórne wlewy apomorfiny mogą być stosowane w celu redukcji czasu trwania okresów „off” u pacjentów z chorobą Parkinsona z zaawansowanymi fluktuacjami ruchowymi.
ANN 2006	Stosowanie apomorfiny można rozważyć w leczeniu pacjentów z ChP i fluktuacjami ruchowymi jako leczenie adjuwantowe do lewodopy w celu redukcji czasu trwania faz off.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeszukania stron internetowych instytucji wydających rekomendacje refundacyjne w dniu 24.11.2014 roku (PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, HAS - Haute Autorité de Santé, Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care, CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence, SMC - Scottish Medical Consortium) nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku APO-go PFS, jak również żadnych innych dotyczących apomorfiny w roztworze do infuzji.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 42. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące apomorfiny w chorobie Parkinsona - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTChP 2014	+			-
	Szwajcaria	SNS 2014		+		Przeciwwskazania do DBS
	Hiszpania	SEN 2013		+		Przeciwwskazania do DBS
	Europa	EFNS/MDS-ES 2013	+			-
	Wielka Brytania	NHS Dudley 2012	+			-
	Niemcy	APDS 2012	+			-
	Francja	Prescrire 2012	+			-
	Wielka Brytania	NHS Calderale and Huddersfield 2011	+			-
	Szkocja	SIGN 2010	+			-
	USA	NCCC 2006	+			-

	Wielka Brytania	NICE 2006	+			-
	USA	ANN 2006	+			-

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	Nie	Brak refundacji	Nie dotyczy	NIE
Belgia	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Bułgaria	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Cypr	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Czechy	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Chorwacja	Nie podano danych			
Dania	TAK	Poziom refundacji wyznaczany indywidualnie.	Brak ograniczeń.	NIE
Estonia	NIE	Brak refundacji	Nie dotyczy	NIE
Finlandia	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Francja	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Grecja	TAK	Płatnik publiczny pokrywa 90% ceny detalicznej leku.	Brak ograniczeń.	TAK
Hiszpania	TAK	Poziom refundacji wyznaczany indywidualnie.	Brak ograniczeń.	TAK
Holandia	TAK	100%	Brak ograniczeń.	NIE
Irlandia	NIE	Brak refundacji	Nie dotyczy	NIE
Islandia	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Liechtenstein	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Litwa	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Luksemburg	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Łotwa	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Malta	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Niemcy	TAK	Opłata ryczałtowa.	Brak ograniczeń.	NIE
Norwegia	NIE	Brak refundacji	Nie dotyczy	NIE
Portugalia	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Rumunia	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Słowacja	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Słowenia	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Szwajcaria	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Szwecja	TAK	Poziom refundacji wyznaczany indywidualnie.	Brak ograniczeń.	NIE
Węgry	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.
Wielka Brytania	TAK	100%	Brak ograniczeń.	NIE
Włochy	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.	Brak dystrybucji.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę APO-go PFS jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z indywidualnie wyznaczonym poziomem refundacji. W dwóch krajach (Grecja, Hiszpania) stosowane są instrumenty podziału ryzyka.




Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁸ (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w 6 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych (dla Chorwacji nie zostały podane dane). We wspomnianym kraju lek jest finansowany z 10% odpłatnością i stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

⁸ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Tabela 44. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania APO-go PFS w we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz	„Zdecydowanie tak. Apomorfina jest uznanym produktem leczniczym stosowanym u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona, u których ciężkie fluktuacje ruchowe nie są dostatecznie kontrolowane poprzez leczenie doustnymi lekami. Jak wynika z przeprowadzonych badań system APO-go PFS jest alternatywną metodą terapii w stosunku do refundowanej w Polsce procedury głębokiej stymulacji mózgu.”	Ekspert nie podał informacji	Ekspert nie podał informacji
	<ol style="list-style-type: none"> 1) Najsilniejszy agonista 2) Skuteczność porównywalna z lewodopą 3) Podanie ciągłej infuzji zapewnia ciągłą stymulację dopaminergiczną/zmniejszenie fluktuacji ruchowych) 4) Do rozważenia u osób z przeciwwskazaniami do DBS (zaburzenia poznawcze i inne) 5) Szybki czas działania 6) Nie zaburza funkcji poznawczych w długoterminowej obserwacji 	„Bez przeciwwskazań do DBS: lek należy brać pod uwagę, iż metody te wymagają zapewnienia pacjentom wielospecjalistyczną opiekę a całkowita liczba zdarzeń niepożądanych jest większa niż w przypadku DBS.”	Mało jest możliwości leczenia zaawansowanej postaci choroby Parkinsona, a apomorfina jest rozważana w przypadku braku możliwości zastosowania leczenia neurochirurgicznego oraz nieprzewidywalnych stanów on/off mimo maks. dawek leków przeciwparkinsonowych typu lewodopą, inhCOMT, biperydol, amantadyna, agoniści dopaminy.”
	Podskórne ciągle wlewy apomorfiny stosowane są w zaawansowanej chorobie Parkinsona w przypadku pacjentów, u których wyczerpane zostały możliwości terapii lekami doustnymi. Terapia przeznaczona jest dla tej samej grupy pacjentów, co głęboka stymulacja mózgu (DBS). Podskórne ciągle wlewy apomorfiny mogą stanowić alternatywę dla DBS u pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do głębokiej stymulacji mózgu. Obecnie w Polsce pacjenci z chorobą Parkinsona nie mają dostępu do żadnej terapii alternatywnej dla DBS.	„Nie dotyczy”	Terapia podskórnymi wlewami apomorfiny powinna być dostępna w ramach programu lekowego. Ten sposób finansowania pozwoli na objęcie terapią pacjentów, w przypadku których rzeczywiście zostały wyczerpane możliwości skutecznego leczenia lekami doustnymi i stopień nasilenia objawów (przede wszystkim stanów on-off) uzasadnia zakwalifikowanie ich do terapii infuzyjnej.
	System APO-go PFS jest alternatywą dla innych metod leczenia skrajnie zaawansowanej choroby Parkinsona, jak np. dostępna w Polsce w sposób limitowany głęboka stymulacja mózgu (DBS) oraz nie refundowana Duodopa (wlew dojelitowy lewodopy zawieszony w żelu). Wg dostępnych badań klinicznych i doświadczenia jest to metoda (apomorfina w infuzji) o wysokiej skuteczności, zbliżonej do innych, wymienionych metod. Zaawansowana choroba Parkinsona nie musi zatem oznaczać izolacji chorego związanej ze słabym działaniem tradycyjnej farmakoterapii, ani skutkować kosztami leczenia powikłań (np. złamania). Nie wszyscy chorzy kwalif. kują się do zabiegu DBS. Z tego powodu uważam, że metoda ta powinna się znaleźć w arsenale środków współczesnej neurologii także w Polsce (jest dostępna w większości krajów	„Nie dotyczy”	„Uważam stosowanie obu technologii za zasadne”

	europejskich, także o podobnym statusie ekonomicznym jak Polska), stanowiąc szansę dla pewnej grupy chorych w stadium znacznego zaawansowania choroby.		
--	--	--	--

Wszyscy eksperci stoją na stanowisku, że wnioskowany lek powinien być refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Jako argumenty za finansowaniem wymieniają m. in. skuteczność leku i szybki czas działania. Wśród argumentów przeciwko finansowaniu pojawia się zapewnienie pacjentom wielospecjalistycznej opieki podczas terapii wnioskowanym lekiem. [REDAKTOWANO] stwierdził ponadto, że lek powinien być dostępny w ramach programu lekowego.

Należy mieć na uwadze, że [REDAKTOWANO] uczestniczyli w konsultacjach analiz wnioskodawcy.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: APO-go PFS, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampułko-strzykawkę po 10 ml, kod EAN: 5909991000240 we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona. Lek miałby być dostępny w aptece w całym zakresie zarejestrowanych wskazań, z ryczałtową odpłatnością i miałby utworzyć nową grupę limitową. Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka.

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona należy do pierwotnych schorzeń zwyrodnieniowych układu pozapiramidowego, zajmuje układ nigrostriatalny i przebiega z objawami zespołu hipertoniczno-hipokinetycznego, na który składają się: sztywność mięśni, spowolnienie ruchowe oraz drżenie spoczynkowe.

Choroba postępuje w czasie, zaczyna się od problemów z poruszaniem się i w aktywności życia codziennego do osiągnięcia ciężkiej niesprawności prowadzącej do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób.

W Polsce na chorobę Parkinsona cierpi około 80-90 tys. osób, z czego 36 tys. ma fluktuacje ruchowe i dyskinezy. Rocznie rozpoznaje się to schorzenie u około 1% osób powyżej 60 roku życia.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca w swoich analizach jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazał kontynuację leczenia zoptymalizowaną terapią doustną (pomimo braku jej skuteczności). Ponadto w analizie klinicznej jako komparator dodatkowy wskazał głęboką stymulację mózgu (DBS), podkreślając jednocześnie, iż kluczowe znaczenie ma porównanie z aktualną praktyką, czyli optymalną terapią doustną (OTD). W ocenie Agencji dobór komparatorów jest właściwy.

Skuteczność kliniczna

Nie dotyczy

Skuteczność praktyczna

W wyniku przeprowadzonej analizy skuteczności stwierdzono istotną statystycznie przewagę APO CSI nad OTD w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: czas trwania stanów off w 1- i 2-letnim okresie obserwacji (Di Rosa 2003), nasilenie fluktuacji ruchowych w skali UPDRS-III (Europar 2011), powikłania ruchowe w skali UPDRS-IV (Europar 2011), nasilenie dyskinez w 1- i 2-letnim okresie obserwacji (Di Rosa 2003), nasilenie objawów pozaruchowych (Europar 2011), nasilenie depresji w skali BDI (Di Rosa 2003), jakość życia w skali PDQ-8 (Europar 2011), zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych (Europar 2011, Di Rosa 2003). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (APO CSI vs OTD) w odniesieniu do następujących analizowanych punktów końcowych: nasilenie objawów pozaruchowych ocenianych w skali NMSS w 1-letnim okresie obserwacji w następujących domenach oceniających układ krążenia, spostrzeganie, aktywność seksualną (EUROPAR 2011); zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE w 2-letnim okresie obserwacji (Di Rosa 2003); nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS w 1- i 2-letnim okresie obserwacji (Di Rosa 2003).

W wyniku przeprowadzonej analizy skuteczności APO CSI vs DBS (dodatkowy komparator) przewagę APO CSI nad DBS wykazano w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: czas trwania stanów off (De Gaspari 2006), dzienna liczba stanów off (Elia 2012), nasilenie i częstość objawów neuropsychiatrycznych w 1-letniej obserwacji, zmniejszenie nasilenia depresji w 1- i 5-letnim okresie

obserwacji (*De Gaspari*), zmniejszenie zaburzeń funkcji poznawczych mierzonych w skali MMSE w okresie 1 roku (*Algeret 2004, De Gaspari 2006*). Przewagę na korzyść DBS wykazano w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: dzienna liczba stanów *on* bez dyskinez (*Elia 2012*), funkcjonowanie ruchowe w skali UPDRS-III oceniane przed przyjęciem leków oraz przed i po rozpoczęciem dziennej terapii ciągłej (*De Gaspari 2006, Elia 2012*), ocena funkcji ruchowych w skali *Hand tapping Score* (*Elia 2012*) oraz nasilenie dyskinez w skali AIMS (*Elia 2012*), zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowych po 1 roku obserwacji (*De Gaspari 2006*). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (APO CSI vs DBS) w odniesieniu do następujących punktów końcowych: całkowite zniesienie stanów *off* (*De Gaspari 2006*); zmiana wyniku w skalach oceny dyskinez (poprawa/brak zmiany/pogorszenie) (*De Gaspari 2006, Algeret 2004*); dzienna liczba stanów *on* zarówno z nieuciążliwymi jak i uciążliwymi dyskinezami w 1-letnim okresie obserwacji (*Elia 2012*); wynik po przyjęciu leków (*on score*) w rocznym i 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari 2006*); czas do wystąpienia najlepszego wyniku po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej, a także po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej i po podaniu dawki lewodopy (*Elia 2012*); nasilenie dyskinez bez porannej dawki lewodopy w 1-letnim okresie obserwacji (*Elia 2012*); nasilenie i częstość objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI w 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari 2006*); nasilenie depresji w skali BDI w 6-miesięcznym i 1-letnim okresie obserwacji (*Algeret 2004*); zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE w okresie 6-miesięcznym (*Algeret 2004*) i 5-letnim (*De Gaspari 2006*); zaburzenia funkcjonowania płata czołowego mierzone testami interferencji Stroopa, TMT B, fluencji słownej zarówno w 6-miesięcznym i 1-letnim okresie obserwacji (*Algeret 2004*); zaburzenia pamięci deklaratywnej w 6-miesięcznym i 1-letnim okresie obserwacji (*Algeret 2004*); zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej mierzonej testami nazywania kolorów Stroopa oraz TMT A zarówno w 6-miesięcznym jak i 1-letnim okresie obserwacji (*Algeret 2004, De Gaspari 2006*); zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej w skali JLO w 6-miesięcznym i 1-letnim okresie obserwacji (*Algeret 2004*), zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowych po okresie roku (*Elia 2012*) i 5 latach (*De Gaspari 2006*).

Wyniki poszerzonej analizy skuteczności praktycznej wskazują, że stosowanie APO CSI wiąże się ze skróceniem czasu trwania faz *off* w stanie czuwania, wydłużeniem faz *on* w stanie czuwania, poprawą sprawności ruchowej w skali UPDRS-III, zmniejszeniem dawki leków przeciwparkinsonowych oraz dawki lewodopy. Wyniki związane z nasileniem dyskinez nie są jednoznaczne.

Bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa pomiędzy APO CSI+OTD vs OTD wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie guzków podskórnych w miejscu wlewu w 2-letnim okresie obserwacji (*Di Rosa 2003*). Pomędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zgony bez względu na przyczynę w 1-letnim i 2-letnim okresie obserwacji, guzki podskórne w miejscu wlewu w 1-letnim okresie obserwacji, zakażenie guzka stanowiące przyczynę wycofania z badania w 1-letnim i 2-letnim okresie obserwacji, mdłości w 1-letnim i 2-letnim okresie obserwacji (*Di Rosa 2003*).

W wyniku przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa APO CSI vs DBS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w żadnym z ocenianych punktów końcowych: zgony bez względu na przyczynę w 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari 2006*); zachowania hipomaniakalne w 1-letnim okresie obserwacji, apatia, lęk, depresja w 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari 2006*); omamy wzrokowe w rocznym okresie obserwacji (*Elia 2012, Algeret 2004*) senność w 1-letnim (*De Gaspari 2006*) i 5-letnim (*Elia 2012*) okresie obserwacji; zdarzenia niepożądane w miejscu wlewu w 1-letnim (*Elia 2012*) i 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari 2006*); zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym wyrobem medycznym w 1-letnim (*Elia 2012*) i 5-letnim okresie obserwacji (*De Gaspari 2006*); obrzęki w 1-letnim okresie obserwacji (*Elia 2012*); łagodne niedociśnienie ortostatyczne bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym DBS (*Elia 2012*); przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (*Algeret 2004, De Gaspari 2006*).

W badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa obserwowano następujące działania niepożądane występujące u > 10% pacjentów: zmiany miejscowe (guzki podskórne, zapalenie tkanki podskórnej), zdarzenia neuropsychiatryczne (splątanie, omamy, złudzenia, psychoza, koszmary nocne), sedacja/senność, mdłości, niedociśnienie ortostatyczne, pogorszenie dyskinez, znaczny wzrost masy ciała, zgony niezwiązane z leczeniem, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i obrazowych (pozytywny test Coombsa, obwodowa eozynofilia, podwyższenie poziomu enzymów trzustkowych).

Według ChPL Apo-go PFS stosowanie ocenianej interwencji wiąże się z bardzo częstym występowaniem reakcji w miejscu podania.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca w celu oceny opłacalności apomorfiny (we wlewach) z OTD w stosunku do OTD przeprowadził analizę kosztów-żyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym. W perspektywie NFZ i wspólnej zarówno z zastosowaniem instrumentu podziału ryzyka, jak i bez niego wnioskowana technologia

okazywała się droższa od progu opłacalności. Współczynnik ICUR wyniósł 351,71 tys. zł z perspektywy NFZ bez RSS (z RSS: [redacted]) oraz 370,51 tys. zł z perspektywy wspólnej bez RSS (z RSS: [redacted]). Przy ww. wartościach ICUR i progu opłacalności (111 381 zł), cena progowa zbytu netto produktu leczniczego APO-go PFS wynosi 166,68 zł bez RSS (z RSS: [redacted] z perspektywy NFZ oraz 140,30 zł bez RSS (z RSS: [redacted] z perspektywy wspólnej. Cena zbytu netto przy której CUR APO-CSI nie jest wyższy od CUR OTD wynosi [redacted] z perspektywy NFZ [redacted] z perspektywy wspólnej.

Według oszacowań AOTM (zmieniono odsetki pacjentów w stanach off) ICUR wyniesie 497,98 tys. zł z perspektywy NFZ bez RSS (z RSS [redacted]) oraz 524,42 tys. zł z perspektywy wspólnej bez RSS (z RSS: [redacted]). Przy ww. wartościach ICUR i aktualnym progu opłacalności (119 577 zł), cena progowa zbytu netto produktu leczniczego APO-go PFS wynosi 126,50 zł bez RSS (z RSS: [redacted] z perspektywy NFZ oraz 100,73 zł bez RSS (z RSS: [redacted] z perspektywy wspólnej. Cena zbytu netto przy której CUR APO-CSI nie jest wyższy od CUR OTD wyniesie [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej.

Analiza wrażliwości nie wykazała zmian wnioskowania z analizy podstawowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, że wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PFS spowoduje wzrost wydatków NFZ w leczeniu pacjentów z wnioskowanym wskazaniem od 7,68 mln zł w 2015 roku do 26,70 mln zł w 2017 r. bez RSS (z RSS: [redacted] w trzech latach refundacji). W ww. wydatkach koszt refundacji leku APO-go PFS wyniesie od 7,52 mln zł w pierwszym roku do 26,97 mln zł w trzecim roku refundacji bez RSS (z RSS: [redacted] w trzech latach refundacji). Natomiast wydatki pacjenta wzrosną o 854,67 tys. zł w 2015 roku, 1 604,22 tys. zł w 2016 roku i 1 187,15 tys. zł w 2017 roku. W ww. wydatkach koszt refundacji leku APO-go PFS wyniesie od 40,42 tys. zł w pierwszym roku do 145,1 tys. zł w trzecim roku refundacji.

Analiza scenariuszy skrajnych wykazała, że dodatkowe całkowite koszty leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem z perspektywy NFZ, w związku z refundacją produktu leczniczego APO-go PFS, będą wynosić od 2,65 mln zł w 2015 r. do 13,29 mln zł w 2017 r. bez RSS (z RSS odpowiednio [redacted] w wariantcie minimalnym oraz od 22,96 mln w pierwszym roku do 36,84 mln zł w trzecim roku finansowania bez RSS (z RSS odpowiednio [redacted] w wariantcie maksymalnym. Dodatkowe całkowite koszty leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem z perspektywy pacjenta, w związku z refundacją produktu leczniczego APO-go PFS, będą wynosić od 295,32 tys zł w 2015 r. do 774,00 tys zł w 2017 r. w wariantcie minimalnym oraz od 2,56 mln zł w pierwszym roku do 1,66 mln zł w trzecim roku finansowania.

Wyniki wariantu dodatkowego wskazały, że refundacja zarówno produktu APO-go PFS, jak i APO-go PEN będzie związana ze wzrostem wydatków NFZ na leczenie pacjentów z wnioskowanym wskazaniem od 8,01 mln zł w 2015 roku do 27,91 mln zł w 2017 r. (odpowiednio [redacted] z uwzględnieniem RSS tylko dla produktu APO-go PFS). Natomiast wydatki z perspektywy pacjenta zwiększą się o 865,59 tys. zł w 2015 roku, 1,64 mln zł w 2016 roku i 1,23 mln zł w 2017 roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 13 rekomendacji, w których uwzględniono apomorfina. 11 z nich było pozytywnych, a dwie ograniczyły rekomendacje apomorfiny do populacji pacjentów mających przeciwwskazania do DBS. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej produktu APO-go PFS we wnioskowanym wskazaniu.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag

13. Źródła

Piśmiennictwo

AAN 2006	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; 66: 983
AANN 2009	American Association of Neuroscience Nurse. Care of the Movement Disorder Patient with Deep Brain Stimulatin, 2009
AHRQ 2003	Levine CB, Fahrbach KR, Siderowf AD, Estok RP, Ludensky VM, Ross SD. Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease: A systematic Review of the Literature. Evidence Report/technology Assessment Number 57. AHRQ Publication No.03-E040, June 2003.
Alegret 2004	Alegret M, Valdeoriola F, Marti M, Pilleri M, Junque C, Rumia J, Tolosa E. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. Mov Disord. 2004; 2004 Dec;19:1463-1469
Antonini 2007	Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation--from theory to clinical practice. Parkinsonism Relat Disord. 2007 Sep;13 Suppl:S24-S28
Antonini 2011	Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, Pezzoli G. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. J Neurol. 2011 Apr;258:579-585
APDS 2012	Auff E., Bosch S., Haubenberger R. et al., Österreichische Parkinson Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der Parkinson-Krankheit. Neurologisch 2013; 3 supp
BCBSNC 2014	BlueCross BlueShield of North Carolina. Evidence Based Guideline. Deep Brain Stimulation, 2014
Berardelli 2013	Berardelli A. et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2013, 20: 16–34.
Bogucki 2010	Bogucki A, Sławek J. Ciągła stymulacja dopaminergiczna – doświadczenia kliniczne. Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2010; 44(4):385–395.
BSN 2007	Drug Therapy Guidelines: Dopamine Agonists for Parkinson's Disease Apokyn® (Apomorphine) Hydrochloride Injection; Blue Shield of Northeastern New York; Effective Date: 11/20/07 Committee Review Date: 9/26/04, 2/1/06, 8/29/06, 11/5/07
ChPL APO-go PFS	Charakterystyka produktu leczniczego Apo-go PFS, 5 mg/ml, roztwór do infuzji. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 05.02.2013 r.
Clarke 2009	C.E. Clarke, P. Worth, D. Grosset, D. Stewart; Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease; Parkinsonism and Related Disorders 15 (2009) 728–741
De Gaspari 2006	De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, Morgante L, Mariani CB, Sganzerla E, Pezzoli G, Antonini A. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 2006; 77:450-453
Deleu 2004	Deleu D; Hanssens Y; Northway MG; Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. Drugs Aging 2004;21:687-709.
DiRosa 2003	Di Rosa A.E., Epifanio A., Antonini A. i in., Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease; Neurological Sciences 2003, 24: 174-175
Drapier 2012	Drapier S., Gillioz A.S., Leray E. i in., Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications; Parkinsonism and Related Disorders 2012, 18: 40-44
EFNS i MDS-ES 2011	Oerteli W., Berardelli A., Bloem BR., et al. , European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Editoin. Late (complicated) Parkinson's disease, 2011
EFNS i MDS-ES 2013	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):5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.
Elia 2012	Elia AE, Dollenz C, Soliveri P, Albanese A. Motor features and response to oral levodopa in patients with Parkinson's disease under continuous dopaminergic infusion or deep brain stimulation. Eur J Neurol. 2012; 2012 Jan;19:76-83
EMA	Strona internetowa European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/
EMA 2009	European Medicines Agency. London, 9 October 2009 EMEA/599450/2009. Monthly Report Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) September 2009 Plenary Meeting. Issue Number: 0909
EMA 2012	European Medicines Agency. 26 July 2012 EMA/CHMP/PhVWP/438980/2012 Patient Health Protection. PhVWP monthly report on safety concerns, guidelines and general matters July 2012 – Issue number: 1207
FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration http://www.fda.gov/
FDA 2008	Flowers Ch. Department of Health and Human Services Public Health Service Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Office of Surveillance and Epidemiology. Apomorphine review (ApokynTM). Psychiatric events.

FDA 2009	U.S. Food and Drug Administration. New Molecular Entity Postmarketing Safety Evaluation Pilot Program Final Report. Posted 10/15/2009, Page Last Updated: 12/29/2011
FDA lipiec 2004	U. S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: Apokyn (Apomorphine Hydrochloride) Injection, Company: Bertek Pharmaceuticals, Inc. Application No.: 021264, Approval Date: 4/20/2004
FDA sierpień 2013	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the Adverse Event Reporting System (AERS) between October - December 2008. Page Last Updated: 10/31/2013.
FDA wrzesień 2010, grudzień 2013	U.S. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Zofran (ondansetron hydrochloride) tablets, oral solution, orally disintegrating tablet, and injection. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – September 2010
Fischer 2013	Fischer U., Zalecenia EFNS/MDS-ES dotyczące rozpoznawania choroby Parkinsona, Medycyna Praktyczna Neurologia 2013/4 (http://www.mp.pl/artykuly/89705 , data dostępu: 31.10.2014)
Fox 2011	Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 Oct; 26 Suppl 3:S2-41 http://www.movementdisorders.org/MDS/Resources/Publications-Reviews/EBM-Reviews1.htm (2012/Treatments for Motor Symptoms of Parkinson's Disease) [Dostęp w dniu 25.10.2014]
Fox 2012	Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, Seppi K, Coelho M, Poewe W, Rascol O, Goetz ChG, Sampaio C. Update on treatments for motor symptom of PD http://www.movementdisorders.org/MDS/Resources/Publications-Reviews/EBM-Reviews1.htm (2013/UPDATE: Treatments for Motor Symptoms of Parkinson's Disease) [Dostęp w dniu 25.10.2014]
Frankel 1990	Frankel J.P., Lees A.J., Kempster P.A. i in., Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease; Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1990, 53: 96-101
Gałązka-Sobotka 2014	Gałązka-Sobotka M red., Choroba Parkinsona – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych, Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2014
García-Ruiz 2008	García-Ruiz P.J., Ignacio Á.S., Pensado B.A. i in., Efficacy of Long-Term Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Advanced Parkinson's Disease with Motor Fluctuations: A Multicenter Study; Movement Disorders 2008, 28 (8): 1130-1136
GMMM 2009	Greater Manchester Interface Prescribing Group 2009, Shared Care Guideline For Apomorphine, http://www.nyrtdc.org/GMMM/Groups/Interface_Prescribing/SCG_01/scg_01.php
Goetz 2005	Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. Mov Disord. 2005 May;20(5):523-39 http://www.movementdisorders.org/MDS/Resources/Publications-Reviews/EBM-Reviews1.htm (2001-2004/Pharmacological and Surgical Treatments of Parkinson's Disease) [Dostęp w dniu 25.10.2014]
Hughes 1993	Hughes A.J., Bishop S., Kleedorfer B. i in., Subcutaneous Apomorphine in Parkinson's Disease: response to Chronic Administration for up to Five Years; movement Disorders 1993, 8 (2): 165-170
Manson 2002	Manson A.J., Turner K., Lees A.J., Apomorphine Monotherapy in the Treatment of Refractory Motor Complications of Parkinson's Disease: Long-Term Follow-Up Study of 64 Patients; Movement Disorders 2002, 17 (6): 1235-1241
Martinez-Martin 2011	Martinez-Martin P., Reddy P., Antonini A. i in., Chronic Subcutaneous Infusion Therapy with Apomorphine in Advanced Parkinson's Disease Compared to Conventional therapy: A real Life Study of Non Motor Effects; Journal of Parkinson's Disease 2011, 1: 197-203
Mazur 2007	Mazur R red., Neurologia Kliniczna dla lekarzy i studentów medycyny, Via Medica 2007
MDS 2002	DA Agonists – Non-ergot derivatives: Apomorphine. Mov Disord. 2002;17 Suppl 4:S83-9 http://www.movementdisorders.org/MDS/Resources/Publications-Reviews/EBM-Reviews1.htm (2002/Management of Parkinson's Disease) [Dostęp w dniu 25.10.2014]
Morgante 2004	Morgante L., Basile G., Epifanio A. i in., Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years.; Archives of Gerontology and Geriatrics 2004, Suppl. 9: 291-296
MZ	Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia http://www.mz.gov.pl/
NCGC 2006	The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, PARKINSON'S DISEASE, National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care
NFZ	Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia http://www.nfz.gov.pl/new/index.php
NHS 2011	PARKINSONS DISEASE GUIDELINES, Caldedale and Huddersfield, NHS Foundation trust; NHS
NHS 2012	Parkinson's Disease Prescribing Guidelines for use in Primary and Secondary Care; Dudley, Primary Care Trust, NHS
NICE 2006	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
Pietz 1998	Pietz K., Hagell P., Odin P., Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up; Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1998, 65: 709-716
Pinter 1998	Pinter MM, Helscher RJ, Mundsparger N, Binder H. Transient increase of pancreatic enzymes evoked by apomorphine in Parkinson's disease. J Neural Transm. 1998;105(10-12):1237-44
Prescrire 2012	Maladie de Parkinson: traitement à un stade avancé; Idées-Forces tirées de Prescrire jusqu'au n° 341 (mars 2012)
PSC 2012	Parkinson Society Canada; Canadian Guidelines on Parkinson's Disease; The journal Canadian Journal of Neurological Sciences; Volume 39 Number 4 (Supplement 4) July 2012

PTChP 2014	Bogucki A., Sławek A. Boczarska-Jedynak M. Gajos A., Opala G., Rudzińska M. Szczudlik A., Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona I Innych Zaburzeń Ruchowych, Polski Przegląd Neurologiczny 2014;10(1):15-22
Rambour 2014	Rambour M, Moreau C, Salleron J, Devos D, Kreisler A, Mutez E, Simonin C, Annic A, Dujardin K, Destée A, Dèfebvre L. Le traitement par apomorphine en perfusion continue sous-cutanée dans la maladie de Parkinson: analyse rétrospective d'une série de 81 patients. Rev Neurol (Paris). 2014 Mar;170(3):205-15
SEN 2013	Kulisevsky J., Luquin M., Arbelo J et al., Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment. Part II. Neurologia 2013;28(9):558-583
SIGN 2010	Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease; 113 A national clinical guideline.
Sixel-Doring 2011	Sixel-Döring F., Klinker H., Hahn K. i in., Apomorphin zur subkutanen Dauerinfusion bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson: Effektivität, Verträglichkeit und Patientenzufriedenheit im Langzeitverlauf; Aktuelle Neurologie 2011, 38 (Suppl. 1): S27-S33
Sławek 2008	J. Sławek; Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona; Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 3, 119–124
Sławek 2012	Sławek J., Praktyczne wskazówki dotyczące leczenia choroby Parkinsona, Medycyna Praktyczna 2012 (http://www.mp.pl/artykuly/69227 , data dostępu: 31.10.2014)
SNS 2014	Working Group of the Therapy Commission of the Swiss Neurological Society, 2014 recommendations for the treatment of Parkinson's disease, Swiss Archives of neurology and Psychiatry 2014; 165(5):147-51
Stocchi 2001	Stocchi F., Vacca L., De Pandis M.F. i in., Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results; Neurological Sciences 2001, 22: 93-94
Szczekliak 2011	Szczekliak A red., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011
Tyne 2004	Tyne H.L., Parsons J., Sinnott A. i in., A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease; Journal of Neurology 2004, 251: 1370-1374
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://www.urpl.gov.pl/
Valdeoriola 2013	Valdeoriola F., Puig-Junoy J., Puig-Peiró R., Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study, Journal of Medical Economics 2013 16:2 , 191-201
Volkman 2013	Volkman J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, Deuschl G, Eggert K, Houeto JL, Kulisevsky J, Nyholm D, Odin P, Østergaard K, Poewe W, Pollak P, Rabey JM, Rascol O, Ruzicka E, Samuel M, Speelman H, Sydow O, Valdeoriola F, van der Linden C, Oertel W. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. J Neurol. 2013 Nov;260(11):2701-14
Walter 2014	Walter, E.; A cost-effectiveness-analysis of apomorphine infusion in the treatment of advanced Parkinson's disease in the UK, Germany and Mexico [abstract]. Movement Disorders 2014;29 Suppl 1 :469

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED], 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. Data zakończenia analizy: 13 sierpnia 2014 r. Instytut Arcana, Kraków 2014.
- Zal. 2. [REDACTED], 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 wpływu na system ochrony zdrowia, Data zakończenia analizy: sierpień 2014 r. Instytut Arcana, Kraków 2014.
- Zal. 3. [REDACTED], Analiza ekonomiczna produktu leczniczego APO-go PFS® (apomorfina, roztwór do infuzji) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. Data zakończenia analizy: sierpień 2014 r. Instytut Arcana, Kraków 2014.
- Zal. 4. [REDACTED], Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego APO-go PFS (apomorfina, roztwór do infuzji). Instytut Arcana, Kraków 2014.
- Zal. 5. [REDACTED] 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 kliniczna. Data zakończenia analizy: 13 sierpnia 2014 r. Instytut Arcana, Kraków 2014.
- Zal. 6. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla preparatu APO-go PFS (apomorfina) zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-4610-647/MS/14.