



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-39/2014

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

AAN – American Academy of Neurology
AANN – American Association of Neuroscience Nurses
Agencja (AOTM) – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality
APO – apomorfina
APO-PEN – apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
b/d – brak danych
BSN – BlueShield of Northeastern
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChP – choroba Parkinsona
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – Confidence Interval) przedział ufności
COMT – Metylotransferaza katecholowa
CSI – (ang. continuous subcutaneous infusion) – ciągła infuzja podskórna, podskórny wlew ciągły
DA – agoniści dopaminergiczni (ang. Dopaminergic agonist)
DBS – głęboka stymulacja mózgu (ang. Deep Brain Stimulation)
DBS STN – (ang. subthalamic nucleus deep brain stimulation) – obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych
DDD – dzienna dawka leku
DUO – Duodopa
EFNS – European Federation of Neurological Society
EFTA – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
FDA – Food and Drug Administration
GPI – gałka biała (ang. Globus Pallidus Interna)
GRADE – (ang. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) system oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS – Haute Autorité de Santé
HY – skala Hoehn i Yahr
ICUR – współczynnik koszty-żyteczność
ITT – analiza pacjentów w grupach zgonych intencją leczenia (ang. Intention-to-terat)
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
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.)
MAOB – inhibitor monoaminooksydazy
MD – (ang. – Mean Difference) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MDS-ES – Movement Disorders Society – European Section
MMSE – Mini Mental State Examination
NCCC – National Collaborating Centre for Chronic Conditions
ND – Nie dotyczy
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS – National Health Service
NICE – National Institute for Health and Care Excellence
NNT – (ang. – Number Needed to Treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
NOS – (ang. The Newcastle-Ottawa) – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OR – (ang. Odds Ratio) iloraz szans
OTD – optymalna terapia doustna
PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PDQ-39 – Kwestionariusz oceniający jakość życia u osób z chorobą Parkinsona (ang. Parkinson's Disease Questionnaire)
PEG – przezskórna endoskopowa gastrostomia
Pkt – punkty
PLC – placebo
PSC – Parkinson Society Canada
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

SD – odchylenie standardowe

SEM – błąd standardowy

SEN – *Sociedad Espanola de Neurologia*

SIGN – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SMC – *Scottish Medicines Consortium*

SNS – *Swiss Neurological Society*

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 – Ujednoczona 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	16
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	32
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	32
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	36
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	37
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	45
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	46
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	46
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	49
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	55
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	57
4. Ocena analizy ekonomicznej	57
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	59
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	59
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	64
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	65
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	65
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	67
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	67
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	72
5. Ocena analizy wpływu na budżet	73
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	75
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	75
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	77
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	78
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	78
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	78
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	79
9.1. Rekomendacje kliniczne	79
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	80
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	80
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	81
11. Opinie ekspertów.....	81
12. Kluczowe informacje i wnioski	84
13. Źródła.....	86
14. Załączniki	88

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

01.10.2014 r., MZ-PLR-4610-448/MS/14

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 PEN, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml, kod EAN: 5909991000233

Wnioskowane wskazanie: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji, tj.: leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona

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 PFS, 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. Vipharm – 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 PEN, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml, kod EAN: 5909991000233 we wskazaniu: 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 PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych 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] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego APO-go PEN (apomorfina, roztwór do wstrzykiwań) 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: 13 sierpnia 2014 r. Instytut Arcana, Kraków 2014.
- [REDAKTOWANE] APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych 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 PEN (apomorfina, roztwór do wstrzykiwań) 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 PEN (apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych). 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 31 października 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 PEN (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 wstrzykiwań/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 inhbitem 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 (chlorowoderek 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, przychylając 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 leków 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 mózgowego, - choroba Parkinsona. <p><u>Uzasadnienie:</u> W aktualnym stanie prawnym i faktycznym pacjenci z zaawansowaną chorobą</p>	Nie dotyczy

		<p>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>Zalecenia: 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>Uzasadnienie: 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 RSS). Technologia ma status leku sierocego.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji, przychylając 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>Uzasadnienie: 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>
To kapon			
Tasmar	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 69/21/2010 z dnia 4 października 2010 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych leku Tasmar (to kapon) w leczeniu choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie: Nie przedstawiono przekonujących danych dotyczących przewagi w zakresie efektywności klinicznej i kosztowej tolkaponu nad entakaponem, innym inhibitorem COMT, który był już oceniany 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.</p>	Nie dotyczy
Lewodopa+karbidopa+entakapon			
Stelavo	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 45/13/2010 z dnia</p>	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych preparatu złożonego levodopum, carbidopum,</p>	Nie dotyczy

	10 czerwca 2010 r.	entacaponum (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 rekomendowanie finansowania tego produktu leczniczego ze środków publicznych.	
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 neuroprotektoryjne, 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, nr 54/2012, nr 55/2012, nr 56/2012, nr 57/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Rekomendacja nr 42/2012, 43/2012, 44/2012, 45/2012, 46/2012, 47/2012 Prezesa AOTM	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN: 5909990587636, EAN: 5909990587643 EAN:5909990587667, 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. <u>Uzasadnienie:</u> Rotygotyna ma podobną skuteczność jak ropinirol, jest jednak znacznie droższa.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN: 5909990587636, EAN: 5909990587643 EAN:5909990587667, 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. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) w ww. wskazaniu. Wyniki porównań pośrednich i bezpośrednich rototygotyny z komparatorami proponowanymi w materiałach dostarczonych przez wnioskodawcę, nie wskazują istotnych statystycznie różnic na korzyść rototygotyny w zakresie istotnych klinicznie badanych

	z dnia 22 sierpnia 2012 r.		punktów końcowych, natomiast w grupach rotygotyń istotnie statystycznie częściej obserwowana dyskinezy. Wyniki analiz ekonomicznych wnioskodawcy jednoznacznie wskazują, że objęcie rotygotyń refundacją wygeneruje wyższe koszty inkrementalne zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i poszerzonej perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia + pacjent).
Neupro	Stanowisko nr 15/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych rotygotyń (Neupro) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie: Przedstawione dowody naukowe wskazują, że jakkolwiek rotygotyń 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 rotygotyńą.</p> <p>Wyraźnie wyższy koszt jednostkowy leku oraz niższa od porównywanego preparatu efektywność kliniczna sugerują jednak, że terapia rotygotyńą jest droższa i nie daje przy tym dodatkowych korzyści klinicznych.</p>	Nie dotyczy

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 płeć 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-fenilo-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 ChP 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 prążkowiec przez przyjmowane leki. Pozostałymi powikłaniami związanymi z tą chorobą 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 [Szczeklik 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 rozpoznanem 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 pląsawicznym 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].

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 rozpoczęcia 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 karbidopą 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.

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).

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 nasilanie 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 produktu leczniczego.

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	APO-go PEN, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml, kod EAN: 5909991000233
Substancja czynna	apomorfina
Droga podania	podskórna w postaci przerywanych bolusów.
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	1. 21.08.2012 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	2. 21.08.2012 r.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<i>Ustalenie dawki progowej</i> Właściwa dawka dla danego pacjenta ustalana jest z wykorzystaniem schematów dawkowania inkrementalnego. Sugerowany jest następujący schemat: 1 mg chlorowodoru apomorfiny (0,1 ml), czyli około 15-20 µg/kg, wstrzykuje się podskórnie podczas okresu hipokinetycznego, czyli okresu „off”, a pacjenta obserwuje się przez 30 minut pod kątem wystąpienia odpowiedzi ruchowej. Jeśli odpowiedź nie występuje lub jest ona niewystarczająca, pacjentowi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym drugą dawkę chlorowodoru apomorfiny, tym razem w wysokości 2 mg (0,2 ml), następnie pacjenta obserwuje się pod kątem wystąpienia odpowiedzi ruchowej przez kolejne 30 minut. Dawkowanie można zwiększać w sposób inkrementalny, zachowując co najmniej czterdziestominutowy odstęp pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami, do uzyskania zadowalającej odpowiedzi ruchowej. <i>Stabilizacja leczenia</i> Po ustaleniu właściwej dawki leku, w przypadku pojawienia się pierwszych objawów epizodu „off”, pacjentowi można podać pojedyncze wstrzyknięcie podskórne w dolną część brzucha lub zewnętrzną część uda. Nie można wykluczyć zmienności wewnątrzosobniczej w zakresie wchłaniania w zależności od miejsc wykonywania wstrzyknięć. W związku z tym przez kolejną godzinę od podania leku pacjenta należy obserwować w celu dokonania oceny jakości odpowiedzi na zastosowane leczenie. 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. Dawka dobową APO-go może w zależności od pacjenta być bardzo różna, w typowych przypadkach wahając się od 3 mg do 30 mg. Zaleca się, aby całkowita dawka dobową chlorowodoru apomorfiny nie przekraczała 100 mg. Niezbędne jest ustalone podawanie pacjentowi domperidonu, zazwyczaj 20 mg trzy razy na dobę przez co najmniej 2 dni przed rozpoczęciem leczenia. Apomorfinę należy wprowadzać w kontrolowanym otoczeniu specjalistycznej kliniki. Nadzór nad

	pacjentem powinien sprawować lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu choroby Parkinsona (np. neurolog). Leczenie pacjenta lewodopą, z dodatkiem lub bez dodatku agonistów dopaminy, należy zoptymalizować przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego APO- go PEN.
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 udokumentowaną nadwrażliwością na apomorfine lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego. • u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Na stronach FDA nie odnaleziono informacji o rejestracji produktu leczniczego APO-go PEN, w bazie FDA figuruje natomiast inny produkt leczniczy zawierający apomorfine podawaną podskórną – Apokyn, zarejestrowany 20.04.2004 r. we wskazaniu: leczenie ostrego przerywanego (*intermittent*) spowolnienia ruchowego, epizodów “off” (epizody “end-of-dose wearing off” i nieprzewidywalne epizody “on/off”) związanych z zaawansowaną chorobą Parkinsona [FDA Apokyn]. Lek posiada status leku sierocznego nadany przez FDA 22.04.1993 r. we wskazaniu „leczenie fluktuacji on-off związanych z późnym okresem choroby Parkinsona” [FDA Orphan].

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 AWA zestawiono informacje o stosowanych sposobach leczenia pacjentów z chorobą 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 ich 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 białkomoc 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 karbidopy 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 tolerujących 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.

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><u>Głęboka stymulacja mózgu:</u> 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 wyniku 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><u>Podskórne wlewy apomorfiny:</u> Kryteria kwalifikujące do terapii ciągłymi wlewami apomorfiny to:</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 psychiatrycznych; ➤ niewystępowanie objawów ciężkiego otępienia; ➤ niewystępowanie zmian skórnych stanowiących przeciwwskazanie do wlewów podskórnych leku; ➤ codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna. <p><u>Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą:</u> Kryteria kwalifikujące do terapii dojelitowymi wlewami lewodopy z karbidopą są następujące:</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 przeciwwskazań do założenia PEG; ➤ niewystępowanie objawów nasilonego otępienia; ➤ codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna.
Szwajcaria	SNS 2014	<p><u>W leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona, może być rozważonych kilka strategii:</u></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 tolkapon jeśli entakapon jest nieskuteczny; to kapon wymaga monitorowania enzymów wątrobowych). Można zastosować kombinację agonistów i lewodopy, inhibitory MAO-B (selegelina, rasagilina) mogą być włączone do leczenia lub lewodopa może być podawana z większą częstotliwością. Czasami kilka z tych podejść można stosować jednocześnie. ➤ Dyskinezy zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie stymulacji dopaminergicznej, która mimo wszystko nie zawsze jest tolerowana, ze względu na pogarszanie się

		<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 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 plastrami zawierającymi 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 drzeniem, 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.
<p>Hiszpania</p>	<p>Konsensus Ekspertów i rekomendacje SEN 2013</p>	<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, pramipexol i rotygotyna) są skuteczne w ograniczaniu stanów <i>off</i> u chorych z ChP i fluktuacjami ruchowymi. ➤ Podskórne wstrzyknięcia apomorfiny skutecznie redukują 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 (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. ➤ 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 działań 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 psychiatrycznych. Pacjenci, u których występowały zaburzenia psychiatryczne przed DBS wymagają ścisłego monitorowania. ➤ U niektórych pacjentów po DBS może nastąpić pogorszenie dysarthrii. ➤ Zaburzenia chodu, nagłe zatrzymania chodu i upadki są względnie częste u niektórych pacjentów po DBS, co wskazuje na potrzebę lepszej selekcji kandydatów do tej metody leczenia. <p><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

		<p>i powinien być un kany przy ciężkich dyskinezach; może być stosowany w przypadkach łagodnych lub umiarkowanych dyskinez, pod warunkiem ścisłego monitorowania odpowiedzi.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Inaczej niż w przypadku DBS, leczenie może być stosowane u pacjentów z zaburzeniami równowagi lub epizodami nagłego zatrzymania chodu w trakcie faz <i>on</i>; wspomniane objawy nie ulegną poprawie, ale ograniczone zostaną inne, odpowiadające na leczenie dopaminergiczne. Nawet pacjenci ze znaczną niesprawnością mogą doświadczyć istotnej poprawy w zakresie zaburzeń snu i bólu. ➤ Do właściwego prowadzenia leczenia niezbędna jest współpraca pacjenta i jego rodziny lub opiekuna; niezbędne jest zrozumienie celów leczenia, oczekiwanych korzyści i możliwych powikłań oraz sposobów ich ograniczenia. <p>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 ChP oraz współistniejącymi chorobami płuc, nerek lub chorobami sercowo-naczyniowymi; pacjenci z predyspozycjami do nudności i wymiotów; starsi pacjenci; pacjenci z hipotonią ortostatyczną; pacjenci przyjmujący leki waz aktywne; pacjenci z arytmiami, a także pacjenci z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. <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 leceń 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 (EFNS/MDS-ES 2011)	<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 rasagiliną [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 działań 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>
Wielka 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 dyskinezę 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. 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	<p>W stadium zaawansowanym 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 błędnej.</p>
Kanada	PSC 2012	<p>Rekomendacje PSC sformułowane w oparciu o przegląd wcześniejszych, opublikowanych rekomendacji z innych krajów, stąd siłę poszczególnych rekomendacji określono w odniesieniu do systemu klasyfikacji zastosowanego przez autorów rekomendacji źródłowych.</p> <p><u>Farmakoterapia objawów ruchowych w późnej chorobie Parkinsona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Nie jest możliwe wybranie uniwersalnego adjuwantowego leku pierwszego wyboru w leczeniu pacjentów z późną chorobą Parkinsona; w wyborze leku adjuwantowego należy wziąć pod uwagę charakterystykę kliniczną pacjenta i styl życia oraz preferencje pacjenta, poinformowanego uprzednio o krótko- i długoterminowych korzyściach i wadach stosowania leków poszczególnych grup [NICE D(GPP)]. ➤ W przypadku pacjentów z fluktuacjami ruchowymi dowody naukowe wskazują, że entakapon i razagilina powinny być oferowane w celu redukcji 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><u>Leczenie operacyjne:</u></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 oporne na najlepszą farmakoterapię , - w odpowiednim stanie biologicznym, bez istotnych chorób współistniejących , - odpowiadających na lewodopę, - bez istotnych klinicznie, aktywnych zaburzeń psychicznych, np. depresji lub demencji [NICE D]. ➤ 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].

		<ul style="list-style-type: none"> ➤ 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].
Wieka Brytania	NHS Calderdale and Huddersfield 2011	<p><u>Leczenie zaawansowanej ChP z fluktuacjami motorycznymi:</u></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><u>Apomorfina jest stosowana w szeregu wskazań:</u></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; ➤ u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować OTD – zazwyczaj czasowo, np. z powodu operacji, ale odpowiadają na leczenie dopaminergiczne, ➤ u pacjentów ze złożonym zespołem neuroleptycznym.
Wieka 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	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 wstrzykiwanym chorym na ChP podczas stanów <i>off</i>. Jest ona stosowana pojedynczo podskórną w przypadku wystąpienia stanu <i>off</i> i pozwala na kontrolę objawów po około 7-14 minutach.</p>
Wieka 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 względu na monitorowanie, jakiego wymaga stosowanie ergolinowych agonistów dopaminy, w większości przypadków preferowany powinien być lek nieergolinowy [D(GPP)]. ➤ Inhibitory MAO-B: mogą być stosowane w celu ograniczenia fluktuacji ruchowych u pacjentów z późną chorobą Parkinsona [A]. ➤ Inhibitory COMT: mogą być stosowane w celu ograniczenia fluktuacji ruchowych u pacjentów z późną chorobą Parkinsona [A]; z uwagi na problemy ze stosowaniem się pacjentów do zaleceń dawkowania, pacjentom leczonym entakaponem należy zaoferować lek złożony – lewodopa/karbidopa/entakapon [D(GPP)]; to kapon powinien być

		<p>stosowany tylko w przypadku niepowodzenia leczenia entakaponelem [D(GPP)].</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Amantadyna: może być stosowana w celu ograniczenia dyskinez [C]. ➤ Apomorfina: <ul style="list-style-type: none"> ○ powtarzalne iniekcje apomorfiny mogą być stosowane w celu redukcji czasu trwania fazy <i>off</i> u pacjentów z ciężkimi powikłaniami ruchowymi [B]; ○ 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><u>Metody operacyjne u pacjentów z chorobą Parkinsona:</u></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 celu 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 celu 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.
<p>USA</p>	<p>ANN 2006</p>	<p>Poniższe rekomendacje dotyczą pacjentów z chorobą Parkinsona i fluktuacjami ruchowymi</p> <p><u>Farmakologia (leki dodawane do lewodopy) w redukcji czasu trwania faz <i>off</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ entakapon i razagilina powinny być oferowane [A], ➤ zastosowanie pergolidu, pramipeksolu, ropinirolu i tokaponu powinno być rozważane [B], stosowanie tokaponu 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],

		<ul style="list-style-type: none"> ➤ w odniesieniu do względnej skuteczności ww. leków: ropinirol może być preferowany względem bromokryptyny [C], ➤ w pozostałych przypadkach dowody naukowe są niewystarczające do rekomendowania jednego leku jako lepszego od pozostałych [U]. <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ można rozważyć zastosowanie DBS STN jako opcji leczniczej w celu poprawy sprawności ruchowej, ograniczenia fluktuacji ruchowych, dyskinez i stosowania leków [C]; pacjenci powinni uzyskiwać poradę w zakresie ryzyka i korzyści związanych z tą procedurą, ➤ dowody naukowe są niewystarczające do sformułowania jakichkolwiek zaleceń w zakresie efektywności DPS GPI lub jądra brzuszno-środkowego wzgórza w zmniejszaniu powikłań, 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><u>Leczenie zaawansowanej ChP:</u></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><u>Leczenie chirurgiczne pacjentów z ChP:</u></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 <i>off</i> 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 <i>off</i>, ale tylko STN DBS była związana ze zmniejszeniem dawek lewodopy. ➤ Nie odnaleziono wystarczającej liczby badań dotyczących talamotomii, aby skonstruować jakiegokolwiek wniosku dotyczące skuteczności.
USA	BCBSNC 2014 (<i>Blue Cross Blue Shield of North Carolina</i>)	<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 kłosterowych bólów głowy; ➤ w leczeniu innych psychiatrycznych lub neurologicznych schorzeń uwzględniających m.in. zespół Tourette'a, 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.

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 predykcji 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 odczekaniu 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.
-----	-----------	---

Klasyfikacja siły zaleceń oraz poziomu dowodów naukowych:

EFNS 2013: Sila 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 możliwe 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 pierwszorzędowy/e punkt/y końcowy/e, c. precyzyjnie zdefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia, d. właściwe podejście w analizie, uwzględniające utratę pacjentów z badania i przypadki zmiany leczenia, przy liczbie takich przypadków nieprzekraczającej poziomu minimalnego ryzyka błędów systematycznych, e. przedstawienie we właściwym zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów, przy zdecydowanej równowadze charakterystyki wyjściowej pomiędzy porównywanymi grupami lub właściwa statystyczna korekta wyjściowych różnic. **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: Stoień 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 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ lub 1+. **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 metaanalizy, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badanie typu RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych. **1+** Poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych. **1** - Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badanie typu RCT obciążone wysokim ryzykiem błędów systematycznych. **2++** 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: Stoień 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 metaanalizy, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badanie typu RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych. **1+** Poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych. **1** - Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badanie typu RCT obciążone wysokim ryzykiem błędów systematycznych. [Nie stosowane jako podstawa rekomendacji przez NCCC] **2++** 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 albo szkodliwa, na podstawie co najmniej 2 spójnych badań klasy I. **B** - Rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej jednego badania klasy I lub co najmniej 2 spójnych badań klasy II. **C** - Rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako możliwie skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej 1 badania klasy II lub 2 spójnych badań klasy III. **U** - Dane nieadekwatne lub sprzeczne z aktualną wiedzą, leczenie o niedowodzonej skuteczności. Poziom dowódów naukowych: **I** - Prospektywne badanie z grupą kontrolną i randomizacją (RCT), z zaślepioną oceną wyników, przeprowadzone w reprezentatywnej próbie pacjentów. Wymagane jest spełnienie następujących kryteriów: **II** - Prospektywne badanie kohortowe z dopasowaniem grup, przeprowadzone w reprezentatywnej próbie, z zaślepioną oceną wyników, spełniające w/w kryteria a-d **lub** RCT przeprowadzone w reprezentatywnej próbie, niespełniające jednego z kryteriów a-d. **III** - Wszystkie inne badania z grupą kontrolną, w tym porównujące leczenie do prawidłowo zdefiniowanej, historycznej grupy pacjentów, w których obserwowano naturalny przebieg choroby lub pacjentów stanowiących kontrolę dla siebie, przeprowadzone w reprezentatywnych próbach, w których ocena wyników została niezależnie przeprowadzona lub została niezależnie wyprowadzona z pomiaru obiektywnych wyników (wynik obiektywny – miara wyniku obciążona niskim ryzykiem wpływu oczekiwań obserwatora lub błędu systematycznego). **IV** - Dane z badań niekontrolowanych, serii przypadków, opisów przypadków lub opinia eksperta.

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




Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w 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	„Trudne do oceny”	„stosowanie innych leków dopaminergicznych”	„kombinacje dostępnych leków doustnych”	„Wyższa skuteczność APO-go PEN w stosunku do terapii doustnej”	„Nie istnieje”
			„Brak danych”		
	Głęboka stymulacja mózgu.	„Nie dotyczy”	„Nie dotyczy”	„Nie dotyczy”	„Nie dotyczy”
	„Tzw. best medical practice – doustne leczenie – z komentarzem, że wiele leków doustnych i transdermalnych wbrew opiniom formułowanym przez MZ nie jest w Polsce dostępnych (np. entakapon, to kapon, rasagilina, rotygotyna, pramipeksol)”	„Stosowanie innych leków dopaminergicznych-ograniczenie lewodopy, całkowite zaprzestanie leczenia innym agonista dopaminowym (np. ropinirolem)”	„Kombinacje dostępnych leków doustnych”	„Wyższa skuteczność APO-go PEN w stosunku do terapii doustnej”	„Nie istnieje”

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 odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę 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 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990193219	167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - biperiden	12,42	17,14	17,09	Choroba i zespół Parkinsona	30%	5,18
	Akineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	5909990500604		12,87	17,61	17,09		30%	5,65
	Akineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	5909990503834		12,37	17,09	17,09		30%	5,13
	Akineton, tabl., 2 mg	50 szt.	5909997076140		12,96	17,71	17,09		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
	Bromocorn, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990211913		12,3	17,37	17,37		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 inh bitorem	21,25	28,16	26,79	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	4,57
	Madopar, kaps., 100+25 mg	100 kaps.	5909990095018		42,5	53,59	53,59		ryczałt	3,2
	Madopar, tabl., 50+200 mg	100 tabl.	5909990095117		85	102,21	102,21		ryczałt	3,56
	Madopar, kaps., 50+200 mg	100 kaps.	5909990095216		85	102,21	102,21		ryczałt	3,56
	Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 12,5+50 mg	100 tabl.	5909990748624		21,25	28,16	26,79		ryczałt	4,57
	Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg	100 tabl.	5909990748723		42,5	53,59	53,59		ryczałt	3,2
	Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	100 kaps.	5909990377510		42,5	53,59	53,59		ryczałt	3,2
Levodopum + Carbidopum	Nakom, tabl., 250+25 mg	100 tabl. (10 blist.po 10 szt.)	5909990175215	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne	51,84	68,51	68,51	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt	4,44
	Nakom Mite, tabl., 100+25 mg	100 tabl.	5909990175314		40,12	51,09	51,09		ryczałt	3,2

	Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	100 szt.	5909990020416	zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	78,24	95,1	95,1		ryczałt	3,56
Piribedilum	Pronoran, tabl. powł. 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
	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	5909990878000		66,2	80,8	75,53		30%	27,93
	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	5909990878086		132,41	154,32	151,06		30%	48,58
	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990992607		32,4	41,61	37,76		30%	15,18
	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	5909990992683		64,8	79,33	75,53		30%	26,46
	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	5909990992775		129,6	151,37	151,06		30%	45,63
	Aropilo, tabl. powł., 0,25 mg	210 tabl. (10 blist.po 21szt.)	5909990731954		34,56	43,56	35,4		30%	18,78
	Aropilo, tabl. powł., 0,5 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)	5909990731985		7,94	10,75	7,08		30%	5,79
	Aropilo, tabl. powł., 1 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)	5909990732074		12,96	17,66	14,16		30%	7,75
	Aropilo, tabl. powł., 2 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)	5909990732227		24,84	32,4	28,32		30%	12,58
	Aropilo, tabl. powł., 5 mg	21 tabl. (1 blist.a 21 szt.)	5909990732333		63,72	77,77	70,81		30%	28,2
	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990998586		33,03	42,27	37,76		30%	15,84
	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909990998982		66,1	80,7	75,53		30%	27,83
	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990999156		129,3	151,06	151,06		30%	45,32

Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909991049294	23,76	32,54	32,54	30%	9,76
Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909991049355	57,24	71,39	71,39	30%	21,42
Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909991049393	114,48	135,49	135,49	30%	40,65
Nironovo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990990085	33,11	42,36	37,76	30%	15,93
Nironovo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909990990092	66,23	80,83	75,53	30%	27,96
Nironovo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990990108	132,45	154,36	151,06	30%	48,62
Polpix SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990988198	33,11	42,36	37,76	30%	15,93
Polpix SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	5909990988204	66,23	80,83	75,53	30%	27,96
Polpix SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	5909990988242	132,45	154,36	151,06	30%	48,62
Raponer, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990984268	24,66	33,48	33,48	30%	10,04
Raponer, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909990984299	64,8	79,33	75,53	30%	26,46
Raponer, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990984398	129,6	151,37	151,06	30%	45,63
Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990983582	32,17	41,37	37,76	30%	14,94
Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909990983803	64,26	78,76	75,53	30%	25,89
Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990983971	129,06	150,8	150,8	30%	45,24
Requip, tabl. powl., 2 mg	21 tabl. (blis.)	5909990013586	24,83	32,39	28,32	30%	12,57
Requip, tabl. powl., 0,5 mg	21 tabl. (blis.)	5909990013685	6,2	8,92	7,08	30%	3,96
Requip, tabl. powl., 1 mg	21 tabl. (blis.)	5909990013890	12,41	17,07	14,16	30%	7,16
Requip, tabl. powl., 5 mg	21 tabl. (1 blis.a 21 szt.)	5909990013968	62,07	76,03	70,81	30%	26,46
Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl. (2 blis.po 14	5909990644612	86,77	102,4	75,53	30%	49,53

		szt.)								
	Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990644636		173,5	197,48	151,06		30%	91,74
	Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990644728		44,01	53,8	37,76		30%	27,37
	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990855766		33,07	42,31	37,76		30%	15,88
	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	5909990855773		66,18	80,78	75,53		30%	27,91
	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	5909990855780		132,36	154,28	151,06		30%	48,54
	Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	84 szt.	5909991033781		99,36	117,92	113,3		30%	38,61
	Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	84 szt.	5909991033798		198,72	226,25	226,25		30%	67,88
	Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	84 szt.	5909991033804		397,44	439,99	439,99		30%	132
	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990963874		33,11	42,36	37,76		30%	15,93
	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	5909990964239		66,23	80,83	75,53		30%	27,96
	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	5909990964321		132,45	154,36	151,06		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
	Selgres, tabl. powl., 5 mg	50 tabl. (2 blist.po 25 szt.)	5909990404315		13,54	18,52	18,03		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”².

Szczegółowe warunki finansowania świadczenia implantacji stymulatora lub wymiany generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu, określa NFZ³:

- Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu – wartość punktowa: 940 (kod grupy A03; kod produktu rozliczeniowego: 5.51.01.0001003);

² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego

³ Załącznik nr 1b (Katalog grup) do Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.

- 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 we wstrzyknięciach podskórnych 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). 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, oprócz apomorfiny, rekomendowane są następujące sposoby leczenia: DBS, dojelitowe wlewy z lewodopy z karbidopą w postaci żelu. DBS jest aktualnie refundowaną technologią, ale adresowaną do innej grupy pacjentów z zaawansowaną ChP. Jak wskazało dwóch z ekspertów klinicznych apomorfina w postaci wstrzyknięć może być stosowana u pacjentów przed zastosowaniem wlewów bądź głębokiej stymulacji mózgu. Natomiast dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą w postaci żelu nie stanowią technologii refundowanej w Polsce.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez AOTM, w swoich opiniach wskazali inne leki dopaminergiczne jako technologię, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię. W związku z powyższym zaproponowany przez wnioskodawcę komparator został wybrany prawidłowo.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p>Komparator 1 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 nier refundowane (lewodopa w ciągłym wlewie dojelitowym) i adresowane do pacjentów z rzadziej występującymi i trwającymi stanami <i>off</i> (apomorfina we wlewie podskórnym) lub adresowane do innej grupy pacjentów mimo refundacji w Polsce (DBS). 	<p>Wybór zasadny (patrz uzasadnienie powyżej).</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 4 przeglądy systematyczne (*MDS 2013*, *NCCC 2006*, *Chen 2005*, *Deleu 2004*), które zidentyfikowano w trakcie systematycznego przeszukiwania baz bibliograficznych.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolno-aktualizacyjne przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych 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.

Jedynie przegląd systematyczny *Chen 2005* odpowiada zakresowi niniejszej analizy, w odniesieniu do populacji, jak i interwencji. Zakres pozostałych przeglądów systematycznych jest szerszy, odnosi się również do stosowania apomorfiny w podawanej w ciągłym wlewie podskórnym, a *MDS 2013* do wszystkich metod leczenia ChP.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne dotyczące apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z ChP [według tabeli 52 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																				
<p>MDS 2013 (MDS 2002, Goetz 2005, Fox 2011, Fox 2012)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> 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).</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1948 (Cochrane Library) i od 1966 (Medline) do 2012.</p>	<p>Populacja: pacjenci z ustalonym rozpoznaniem ChP.</p> <p>Interwencja: apomorfina.</p> <p>Komparatory: brak.</p> <p>Punkty końcowe: brak.</p> <p>Metodyka: RCT, badania bez randomizacji z grupą kontrolną, bez grupy kontrolnej, prospektywne lub retrospektywne.</p> <p>Inne: ≥20 pacjentów, leczenie ≥4 tyg., publ kacje w języku angielskim, publ kacja pełnotekstowa.</p>	<p>Włączone badania: APO-PEN u pacjentów z ChP leczonych lewodopą w celu poprawy funkcji motorycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Opracowanie z 2002 r: 1 badanie RCT 2002 (Østergaard 1995), 2 badania retrospektywne bez grupy kontrolnej (Hughes 1993, Frankel 1990) oraz 1 badanie prospektywne bez grupy kontrolnej (Pietz 1998); ➤ Do opracowanie z 2005 roku włączono 1 badanie RCT (Dewey 2001), ➤ W 2011 oraz w 2013 roku nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu dla APO-Pen. <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Østergaard 1995 – apomorfina w średniej dawce 3,9 mg (1-8 mg) jest skuteczniejsza w porównaniu z placebo zarówno w redukowaniu nasilenia, jak i czasu trwania stanów off. Apomorfina powoduje 58% redukcję w średnim czasie trwania stanów off w porównaniu z placebo (apomorfina 2 godziny stanów off vs placebo:4,8 godzin stanu off w trakcie 8 godzinnej obserwacji, p<0,0001). Nasilenie stanów off również zmalało w grupie otrzymującej apomorfine, podczas, gdy liczba stanów off wzrosła, prawdopodobnie w skutek przerywania dłużej trwających stanów off. 8 pacjentów wykluczono z badania z powodu hipotensji, niesatysfakcjonującego efektu lub motywacji. Głównymi zdarzeniami niepożądanymi były: dyskiinezja, nudności, hipotensja ortostatyczna oraz guzki podskórne w miejscu iniekcji. ➤ Hughes 1993, Frankel 1990, Pietz 1998 – czas trwania stanów off został zredukowany z 50% do 30% u pacjentów otrzymujących apomorfine (p<0,001). Zmiany w zakresie pozostałych punktów końcowych były mniej znaczące. Średnia dzienna dawka lewodopy pozostała bez zmian, ale dzienna liczba dawek została zwiększona z 7 do 10. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, niedociśnienie ortostatyczne. Dwóch pacjentów skarżyło się na halucynacje, a jeden na zagubienie. ➤ Dewey 2001 – apomorfina w znaczący sposób redukuje nasilenie fluktuacji ruchowych mierzonych w skali UPDRS w porównaniu z placebo, a także skraca czas trwania stanów off. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: zmiany w miejscu iniekcji, ziewanie, senność, dyskiinezja oraz nudności i wymioty. <p>Wnioski autorów przeglądu z 2013 r. (dla powtarzalnych wstrzyknięć, jak i ciągłych wlewów podskórnych):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ W leczeniu objawowym, monoterapia apomorfina ma status leczenia eksperymentalnego. ➤ W leczeniu objawów ChP w skojarzeniu z lewodopą apomorfina jest klinicznie użyteczna. ➤ W zapobieganiu/opóźnianiu wystąpienia fluktuacji ruchowych lub dyskinez apomorfina pozostaje terapią eksperymentalną. ➤ W leczeniu fluktuacji ruchowych apomorfina pozostaje terapią skuteczną. 																				
<p>NCCC 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> przeгляд 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</p>	<p>Populacja: późne stadium ChP.</p> <p>Interwencja: apomorfina.</p> <p>Komparatory: brak.</p> <p>Punkty końcowe: brak.</p> <p>Metodyka: przeglądy systematyczne, RCT, inne badania porównawcze, badania opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych.</p> <p>Inne: brak.</p>	<p>Włączone badania: dla APO-PEN – 3 badania RCT (Dewey 2001, Østergaard 1995, Van Laar 1993), porównujące skuteczność kliniczną apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Analizowany punkt końcowy</th> <th>Istotność statystyczna wyniku</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba punktów w skali UPDRS (część I, II, III, IV)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Liczba punktów w skali UPDRS (część III)</td> <td>APO</td> </tr> <tr> <td>Liczba punktów w skali Columbia – dla poszczególnych składowych testu</td> <td>APO*</td> </tr> <tr> <td>Łączna liczba punktów w skali Columbia</td> <td>APO*</td> </tr> <tr> <td>Liczba punktów uzyskana w testach <i>finger/foot tapping, walking i pinboard combined test</i></td> <td>APO*</td> </tr> <tr> <td>Wyniki w dzienniczku pacjentów dla <i>test hand-tapping</i> – ocena personelu</td> <td>APO</td> </tr> <tr> <td>Wyniki w dzienniczku pacjentów dla <i>test hand-tapping</i> – ocena pacjenta</td> <td>PLC</td> </tr> <tr> <td>Wyniki w dzienniczku pacjentów dla <i>Webster step-score</i> – ocena personelu</td> <td>APO</td> </tr> <tr> <td>Wyniki w dzienniczku pacjentów dla <i>Webster step-score</i> – ocena pacjenta</td> <td>APO</td> </tr> </tbody> </table>	Analizowany punkt końcowy	Istotność statystyczna wyniku	Liczba punktów w skali UPDRS (część I, II, III, IV)	NS	Liczba punktów w skali UPDRS (część III)	APO	Liczba punktów w skali Columbia – dla poszczególnych składowych testu	APO*	Łączna liczba punktów w skali Columbia	APO*	Liczba punktów uzyskana w testach <i>finger/foot tapping, walking i pinboard combined test</i>	APO*	Wyniki w dzienniczku pacjentów dla <i>test hand-tapping</i> – ocena personelu	APO	Wyniki w dzienniczku pacjentów dla <i>test hand-tapping</i> – ocena pacjenta	PLC	Wyniki w dzienniczku pacjentów dla <i>Webster step-score</i> – ocena personelu	APO	Wyniki w dzienniczku pacjentów dla <i>Webster step-score</i> – ocena pacjenta	APO
Analizowany punkt końcowy	Istotność statystyczna wyniku																						
Liczba punktów w skali UPDRS (część I, II, III, IV)	NS																						
Liczba punktów w skali UPDRS (część III)	APO																						
Liczba punktów w skali Columbia – dla poszczególnych składowych testu	APO*																						
Łączna liczba punktów w skali Columbia	APO*																						
Liczba punktów uzyskana w testach <i>finger/foot tapping, walking i pinboard combined test</i>	APO*																						
Wyniki w dzienniczku pacjentów dla <i>test hand-tapping</i> – ocena personelu	APO																						
Wyniki w dzienniczku pacjentów dla <i>test hand-tapping</i> – ocena pacjenta	PLC																						
Wyniki w dzienniczku pacjentów dla <i>Webster step-score</i> – ocena personelu	APO																						
Wyniki w dzienniczku pacjentów dla <i>Webster step-score</i> – ocena pacjenta	APO																						

	(1900-2005), CINAHL (1992-2005).		<table border="1"> <tr><td>Średni czas trwania stanu <i>off</i> (min/dzień)</td><td>PLC</td></tr> <tr><td>Średnia liczbastanów <i>off</i> na dzień</td><td>NS</td></tr> <tr><td>Nasilenie stanów <i>off</i></td><td>APO</td></tr> <tr><td>Liczba przerwanych stanów <i>off</i></td><td>APO</td></tr> <tr><td>Czas to wystąpienia odpowiedzi na leczenie (min)</td><td>APO</td></tr> <tr><td>Łączny czas trwania stanu <i>off</i> na dzień</td><td>APO</td></tr> <tr><td>Wystąpienie dyskinezy</td><td>PLC</td></tr> <tr><td>Ziewanie</td><td>PLC</td></tr> <tr><td>Średni czas trwania ruchów mimowolnych na dzień</td><td>PLC</td></tr> <tr><td>Średnia liczba ruchów mimowolnych na dzień</td><td>PLC</td></tr> </table> <p>APO-na korzyść apomorfiny (p<0,05) *p<0,001, PLC-na korzyść placebo (p<0,05), NS–nieistotny statystycznie (P<0,05).</p> <p>Wnioski (dla powtarzalnym wstrzyknięć, jak i ciągłych wlewów podskórnych):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Poziom dowodów naukowych dla apomorfiny (wlewów i wstrzyknięć) jest względnie niski, ale obydwie techniki są zarejestrowane do stosowania w Anglii i Walii i mogą być użyteczne w leczeniu pacjentów z ostrymi stanami <i>off</i>, nie odpowiadającymi na modyfikacje standardowej terapii doustnej. ➤ Leczenie apomorfiną związane jest z ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak splątanie i omamy oraz ze znacznym ryzykiem reakcji w miejscu podania. <p>Leczenie apomorfiną powinno być rozpoczynane wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach.</p>	Średni czas trwania stanu <i>off</i> (min/dzień)	PLC	Średnia liczbastanów <i>off</i> na dzień	NS	Nasilenie stanów <i>off</i>	APO	Liczba przerwanych stanów <i>off</i>	APO	Czas to wystąpienia odpowiedzi na leczenie (min)	APO	Łączny czas trwania stanu <i>off</i> na dzień	APO	Wystąpienie dyskinezy	PLC	Ziewanie	PLC	Średni czas trwania ruchów mimowolnych na dzień	PLC	Średnia liczba ruchów mimowolnych na dzień	PLC																																																																																																									
Średni czas trwania stanu <i>off</i> (min/dzień)	PLC																																																																																																																															
Średnia liczbastanów <i>off</i> na dzień	NS																																																																																																																															
Nasilenie stanów <i>off</i>	APO																																																																																																																															
Liczba przerwanych stanów <i>off</i>	APO																																																																																																																															
Czas to wystąpienia odpowiedzi na leczenie (min)	APO																																																																																																																															
Łączny czas trwania stanu <i>off</i> na dzień	APO																																																																																																																															
Wystąpienie dyskinezy	PLC																																																																																																																															
Ziewanie	PLC																																																																																																																															
Średni czas trwania ruchów mimowolnych na dzień	PLC																																																																																																																															
Średnia liczba ruchów mimowolnych na dzień	PLC																																																																																																																															
<p>Chen 2005 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: Ocena opublikowanych dowodów naukowych w zakresie farmakologii, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa apomorfiny w powtarzalnych iniekcjach podskórnych stosowanej w leczeniu epizodów <i>off</i> u pacjentów z ChP.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 07.2005 r.: MEDLINE, Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts</p>	<p>Populacja: pacjenci z zaawansowaną postacią ChP, u których występują fazy <i>off</i>.</p> <p>Interwencja: apomorfina.</p> <p>Komparatory: brak.</p> <p>Punkty końcowe: brak.</p> <p>Metodyka: wszystkie dostępne badania pierwotne oraz przeglądy analizujące ocenianą interwencję.</p> <p>Inne: język angielski.</p>	<p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Badanie <i>open-label</i></th> <th rowspan="2">Latencja stanu <i>on</i></th> <th rowspan="2">Czas trwania odpowiedzi na leczenie</th> <th colspan="3">Czas trwania stanu <i>off</i></th> </tr> <tr> <th>Przed</th> <th>Po</th> <th>MD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Stibe 1998</td><td>5–15</td><td>40 – 90</td><td>6 h</td><td>2,7 h</td><td>3,3 h</td></tr> <tr><td>Kempster 1990</td><td>7,9 (3-14)</td><td>56 (30-80)</td><td>bd</td><td>bd</td><td>bd</td></tr> <tr><td>Pollak 1989</td><td>bd</td><td>bd</td><td>4,7 h</td><td>1,7 h</td><td>3 h</td></tr> <tr><td>Poewe 1988</td><td>5-15</td><td>90 – 150</td><td>4,9 h</td><td>1,8 h</td><td>2,9 h</td></tr> <tr><td>Poewe 1989</td><td>bd</td><td>bd</td><td>4,7 h</td><td>1,7 h</td><td>3 h</td></tr> <tr><td>Frankel 1990</td><td>7,5 (3,5–12,5)</td><td>60 (20-120)</td><td>6,9 h</td><td>2,9 h</td><td>4 h</td></tr> <tr><td>Hughes 1991</td><td>5-25</td><td>10-107</td><td>bd</td><td>bd</td><td>bd</td></tr> <tr><td>Hughes 1991</td><td>bd</td><td>36 (5-65)</td><td>bd</td><td>bd</td><td>bd</td></tr> <tr><td>Hughes 1993</td><td>bd</td><td>bd</td><td>6,2 h</td><td>3,6 h</td><td>2,6 h</td></tr> <tr><td>Deffond 1993</td><td>14 (5-20)</td><td>bd</td><td>40%*</td><td>18%*</td><td>22%*</td></tr> <tr><td>Gervason 1993</td><td>12,3 (6-23)</td><td>61,9 (28-87)</td><td>bd</td><td>bd</td><td>bd</td></tr> <tr><td>Pietz 1998</td><td>10 (3-30)</td><td>47,5 (25-90)</td><td>50%*</td><td>29,5%*</td><td>20,5%*</td></tr> <tr><td>Hardie 1984</td><td>6</td><td>>60</td><td>bd</td><td>bd</td><td>bd</td></tr> </tbody> </table> <p>* W fazie czuwania.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Badanie <i>double-blind</i></th> <th rowspan="2">Latencja stanu <i>on</i></th> <th rowspan="2">Czas trwania odpowiedzi na leczenie [min]</th> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="3">Zmiana w głównym punkcie końcowym</th> </tr> <tr> <th>Bez APO</th> <th>Z APO</th> <th>MD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cotzias 1970</td> <td>30-60</td> <td>do 120</td> <td>Liczba punktów w skali oceniającej nasilenie pow kłań ruchowych</td> <td>bd</td> <td>bd</td> <td>Poprawa u 10/15 pts</td> </tr> <tr> <td>Merello 1997</td> <td>8,1</td> <td>56,6</td> <td>zmiana liczby punktów w skali Webster</td> <td>23,3</td> <td>11,9</td> <td>11,5**</td> </tr> <tr> <td>Dewey 2001 – faza 1</td> <td>bd</td> <td>bd</td> <td>zmiana liczby punktów UPDRS</td> <td>39,7</td> <td>15,8</td> <td>23,9**</td> </tr> <tr> <td>Dewey 2001 – faza</td> <td>22</td> <td>bd</td> <td>czas trwania stanu <i>off</i></td> <td>5,9</td> <td>3,9</td> <td>2,0</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie <i>open-label</i>	Latencja stanu <i>on</i>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Czas trwania stanu <i>off</i>			Przed	Po	MD	Stibe 1998	5–15	40 – 90	6 h	2,7 h	3,3 h	Kempster 1990	7,9 (3-14)	56 (30-80)	bd	bd	bd	Pollak 1989	bd	bd	4,7 h	1,7 h	3 h	Poewe 1988	5-15	90 – 150	4,9 h	1,8 h	2,9 h	Poewe 1989	bd	bd	4,7 h	1,7 h	3 h	Frankel 1990	7,5 (3,5–12,5)	60 (20-120)	6,9 h	2,9 h	4 h	Hughes 1991	5-25	10-107	bd	bd	bd	Hughes 1991	bd	36 (5-65)	bd	bd	bd	Hughes 1993	bd	bd	6,2 h	3,6 h	2,6 h	Deffond 1993	14 (5-20)	bd	40%*	18%*	22%*	Gervason 1993	12,3 (6-23)	61,9 (28-87)	bd	bd	bd	Pietz 1998	10 (3-30)	47,5 (25-90)	50%*	29,5%*	20,5%*	Hardie 1984	6	>60	bd	bd	bd	Badanie <i>double-blind</i>	Latencja stanu <i>on</i>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie [min]	Punkt końcowy	Zmiana w głównym punkcie końcowym			Bez APO	Z APO	MD	Cotzias 1970	30-60	do 120	Liczba punktów w skali oceniającej nasilenie pow kłań ruchowych	bd	bd	Poprawa u 10/15 pts	Merello 1997	8,1	56,6	zmiana liczby punktów w skali Webster	23,3	11,9	11,5**	Dewey 2001 – faza 1	bd	bd	zmiana liczby punktów UPDRS	39,7	15,8	23,9**	Dewey 2001 – faza	22	bd	czas trwania stanu <i>off</i>	5,9	3,9	2,0
Badanie <i>open-label</i>	Latencja stanu <i>on</i>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Czas trwania stanu <i>off</i>																																																																																																																													
			Przed	Po	MD																																																																																																																											
Stibe 1998	5–15	40 – 90	6 h	2,7 h	3,3 h																																																																																																																											
Kempster 1990	7,9 (3-14)	56 (30-80)	bd	bd	bd																																																																																																																											
Pollak 1989	bd	bd	4,7 h	1,7 h	3 h																																																																																																																											
Poewe 1988	5-15	90 – 150	4,9 h	1,8 h	2,9 h																																																																																																																											
Poewe 1989	bd	bd	4,7 h	1,7 h	3 h																																																																																																																											
Frankel 1990	7,5 (3,5–12,5)	60 (20-120)	6,9 h	2,9 h	4 h																																																																																																																											
Hughes 1991	5-25	10-107	bd	bd	bd																																																																																																																											
Hughes 1991	bd	36 (5-65)	bd	bd	bd																																																																																																																											
Hughes 1993	bd	bd	6,2 h	3,6 h	2,6 h																																																																																																																											
Deffond 1993	14 (5-20)	bd	40%*	18%*	22%*																																																																																																																											
Gervason 1993	12,3 (6-23)	61,9 (28-87)	bd	bd	bd																																																																																																																											
Pietz 1998	10 (3-30)	47,5 (25-90)	50%*	29,5%*	20,5%*																																																																																																																											
Hardie 1984	6	>60	bd	bd	bd																																																																																																																											
Badanie <i>double-blind</i>	Latencja stanu <i>on</i>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie [min]	Punkt końcowy	Zmiana w głównym punkcie końcowym																																																																																																																												
				Bez APO	Z APO	MD																																																																																																																										
Cotzias 1970	30-60	do 120	Liczba punktów w skali oceniającej nasilenie pow kłań ruchowych	bd	bd	Poprawa u 10/15 pts																																																																																																																										
Merello 1997	8,1	56,6	zmiana liczby punktów w skali Webster	23,3	11,9	11,5**																																																																																																																										
Dewey 2001 – faza 1	bd	bd	zmiana liczby punktów UPDRS	39,7	15,8	23,9**																																																																																																																										
Dewey 2001 – faza	22	bd	czas trwania stanu <i>off</i>	5,9	3,9	2,0																																																																																																																										

			<table border="1"> <tr> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Østergaard 1995</td> <td>bd</td> <td>bd</td> <td>czas trwania stanu off</td> <td>7,4</td> <td>4,2</td> <td>3,2</td> </tr> <tr> <td>van Laar 1993</td> <td>7,3 (1,5-15)</td> <td>96 (20-120)</td> <td>liczba punktów w skali Columbia</td> <td>-0,4[^]</td> <td>-6,4</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>APO301 (nieopublikowane)</td> <td>bd</td> <td>bd</td> <td>zmiana liczby punktów w skali UPDRS po 20 minutach</td> <td>-3[^]</td> <td>-20,0</td> <td>17^{**}</td> </tr> <tr> <td>Sherry 2003 (abstrakt konferencyjny)</td> <td>7,5-10</td> <td>≥40</td> <td>zmiana liczby punktów w skali UPDRS po 20 minutach</td> <td>-7,4[^]</td> <td>-24,2</td> <td>16,8^{**}</td> </tr> <tr> <td>Trosch 2004 (abstrakt konferencyjny)</td> <td>bd</td> <td>do 90 min</td> <td>zmiana liczby punktów w skali UPDRS po 20 minutach</td> <td>-2,8[^]</td> <td>-11,2</td> <td>8,4^{**}</td> </tr> </table> <p>**p<0,001, [^]placebo.</p> <p>Wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dane włączone do przeglądu wskazują na skuteczność apomorfiny podawanej w postaci podskórnych iniekcji w leczeniu faz off u pacjentów z zaawansowaną ChP wraz z objawową poprawą funkcji motorycznych pomiędzy stanem off przed oraz stanem on po podaniu dawki leku. ➤ Średni czas latencji stanu on wynosił 20 minut od momentu aplikacji, natomiast czas trwania odpowiedzi na leczenie około 100 minut. ➤ Dawka leku uznana za skuteczną terapeutycznie wynosiła 2-6 mg; średnio 3 dawki apomorfiny na dobę były podawane pacjentom. ➤ Do najczęstszych obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały występujące u ≥ 20% pacjentów reakcje w miejscu iniekcji, ziewanie, dyskinezy, senność, nudności i wymioty, zawroty głowy oraz ortostatyczne zawroty głowy, wyciek z nosa. 	2							Østergaard 1995	bd	bd	czas trwania stanu off	7,4	4,2	3,2	van Laar 1993	7,3 (1,5-15)	96 (20-120)	liczba punktów w skali Columbia	-0,4 [^]	-6,4	6	APO301 (nieopublikowane)	bd	bd	zmiana liczby punktów w skali UPDRS po 20 minutach	-3 [^]	-20,0	17 ^{**}	Sherry 2003 (abstrakt konferencyjny)	7,5-10	≥40	zmiana liczby punktów w skali UPDRS po 20 minutach	-7,4 [^]	-24,2	16,8 ^{**}	Trosch 2004 (abstrakt konferencyjny)	bd	do 90 min	zmiana liczby punktów w skali UPDRS po 20 minutach	-2,8 [^]	-11,2	8,4 ^{**}												
2																																																									
Østergaard 1995	bd	bd	czas trwania stanu off	7,4	4,2	3,2																																																			
van Laar 1993	7,3 (1,5-15)	96 (20-120)	liczba punktów w skali Columbia	-0,4 [^]	-6,4	6																																																			
APO301 (nieopublikowane)	bd	bd	zmiana liczby punktów w skali UPDRS po 20 minutach	-3 [^]	-20,0	17 ^{**}																																																			
Sherry 2003 (abstrakt konferencyjny)	7,5-10	≥40	zmiana liczby punktów w skali UPDRS po 20 minutach	-7,4 [^]	-24,2	16,8 ^{**}																																																			
Trosch 2004 (abstrakt konferencyjny)	bd	do 90 min	zmiana liczby punktów w skali UPDRS po 20 minutach	-2,8 [^]	-11,2	8,4 ^{**}																																																			
<p>Deleu 2004 <u>Źródło finansowania:</u> niezależny przegląd systematyczny</p>	<p>Cel: Pełna ocena zastosowania podskórnej apomorfiny w różnych wskazaniach ChP. Synteza wyników: ilościowa. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: styczeń 1960 – maj 2004.: MEDLINE, Embase.</p>	<p>Populacja: pacjenci z idiopatyczną ChP. Interwencja: apomorfina w postaci podskórnych powtarzalnych wstrzyknięć lub ciągłego wlewu. Komparatory: brak. Punkty końcowe: brak. Metodyka: badania obejmujące próbę ≥ 10 pacjentów, o okresie obserwacji > 1 miesiąca. Inne: język angielski.</p>	<p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Badanie</th> <th colspan="4">Zmiana: APO-PEN wartość końcowa vs APO-PEN wartość wyjściowa lub APO –PEN vs PLC</th> </tr> <tr> <th>Czas w stanie off [%]</th> <th>Czas w stanie on z dyskinezami [%]</th> <th>Nasilenie dyskinez [%]</th> <th>Dzienna dawka lewodopy [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dewey 2001</td> <td>-33¹</td> <td>+24</td> <td>+33</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Frankel 1990</td> <td>-58²</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> <td>-5</td> </tr> <tr> <td>Esteban Munoz 1997</td> <td>-45³</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Pietz 1998</td> <td>-41⁴</td> <td>+8</td> <td>-6</td> <td>+27⁷</td> </tr> <tr> <td>Hughes 1993</td> <td>-42</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> <td>-7</td> </tr> <tr> <td>Poewe 1989</td> <td>-56</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Østergaard 1995</td> <td>-43⁵</td> <td>+67</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Merello 1995</td> <td>-53⁶</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Łącznie</td> <td>-46</td> <td>+33</td> <td>+14</td> <td>+5</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ p≤0,02 APO-PEN vs PLC; ² p<0,02; ³ p<0,01; ⁴ p<0,002; ⁵ p<0,001; ⁶ p=0,0002; ⁷ p<0,03 APO-PEN wartość końcowa vs APO-PEN wartość wyjściowa.</p> <p>Wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dane włączone do przeglądu wskazują na skuteczność apomorfiny podawanej w postaci podskórnych iniekcji w skróceniu czasu trwania stanów off pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona wraz z towarzyszącą poprawą funkcji motorycznych oraz zwiększeniem nasilenia dyskinez. ➤ Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach były łagodne w nasileniu i przemijające. Zazwyczaj były to reakcje skórne oraz neuropsychiatryczne. 	Badanie	Zmiana: APO-PEN wartość końcowa vs APO-PEN wartość wyjściowa lub APO –PEN vs PLC				Czas w stanie off [%]	Czas w stanie on z dyskinezami [%]	Nasilenie dyskinez [%]	Dzienna dawka lewodopy [%]	Dewey 2001	-33 ¹	+24	+33	b.d.	Frankel 1990	-58 ²	b.d.	b.d.	-5	Esteban Munoz 1997	-45 ³	b.d.	b.d.	b.d.	Pietz 1998	-41 ⁴	+8	-6	+27 ⁷	Hughes 1993	-42	b.d.	b.d.	-7	Poewe 1989	-56	b.d.	b.d.	0	Østergaard 1995	-43 ⁵	+67	b.d.	b.d.	Merello 1995	-53 ⁶	b.d.	b.d.	0	Łącznie	-46	+33	+14	+5
Badanie	Zmiana: APO-PEN wartość końcowa vs APO-PEN wartość wyjściowa lub APO –PEN vs PLC																																																								
	Czas w stanie off [%]	Czas w stanie on z dyskinezami [%]	Nasilenie dyskinez [%]	Dzienna dawka lewodopy [%]																																																					
Dewey 2001	-33 ¹	+24	+33	b.d.																																																					
Frankel 1990	-58 ²	b.d.	b.d.	-5																																																					
Esteban Munoz 1997	-45 ³	b.d.	b.d.	b.d.																																																					
Pietz 1998	-41 ⁴	+8	-6	+27 ⁷																																																					
Hughes 1993	-42	b.d.	b.d.	-7																																																					
Poewe 1989	-56	b.d.	b.d.	0																																																					
Østergaard 1995	-43 ⁵	+67	b.d.	b.d.																																																					
Merello 1995	-53 ⁶	b.d.	b.d.	0																																																					
Łącznie	-46	+33	+14	+5																																																					

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych:

- Skuteczność i bezpieczeństwo apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych analizowano w nielicznych badaniach RCT o ograniczonej wielkości próby i okresie obserwacji oraz dość licznych badaniach o niższej wiarygodności (nierandomizowanych, z lub bez grupy porównawczej, prospektywnych i retrospektywnych, o zróżnicowanym czasie trwania okresu obserwacji). Zgromadzone dowody naukowe pozwalają na wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania apomorfiny u pacjentów z chorobą Parkinsona.
- Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność APO-PEN w kontroli objawów choroby Parkinsona oraz fluktuacji ruchowych, szczególnie w skracaniu czasu trwania stanów off w okresie czuwania; wg metaanalizy Deleu 2004 zastosowanie APO-PEN pozwala skrócić dzienny czas trwania stanów off w okresie czuwania średnio o 46% (zakres: 33-58%), natomiast zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Chen 2004 o 2,6–4 godzin.
- Stosowanie apomorfiny skutkuje również poprawą funkcji motorycznych/zmniejszeniem nasilenia zaburzeń funkcji motorycznych (oceny nasilenia zaburzeń funkcji ruchowych dokonywano w poszczególnych badaniach z użyciem różnych narzędzi m.in. skalą UPDRS, Columbia, hand-tapping, Webster).
- Przedstawione dowody naukowe wskazują na możliwość nasilenia dyskinez stanu on u pacjentów stosujących APO-PEN. Wg metaanalizy Deleu 2004 czas w stanie on z dyskinezami uległ wydłużeniu o 33%, natomiast nasilenie dyskinez zwiększyło się o 14%. Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w przeglądzie MSD 2013 APO-PEN w leczeniu dyskinez pozostaje terapią eksperymentalną.
- Dostępne opracowania wskazują na dobry profil bezpieczeństwa APO-PEN (pod warunkiem stosowania leków antyemetycznych, np. domperidonu) oraz brak konieczności stosowania szczególnego monitoringu w trakcie stosowania leku. Raportowane w badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane były łagodne w nasileniu i przemijające i zazwyczaj były to: reakcje w miejscu iniekcji, ziewanie, dyskinezy, senność, nudności i wymioty, zawroty głowy oraz ortostatyczne zawroty głowy, wyciek z nosa, reakcje neuropsychiatryczne.

3.3. Efektywność kliniczna i 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 powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych (Apo-go PEN) 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 jakość 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 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.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (zjawiska <i>on-off</i>) niewystarczająco kontrolowane doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi.	Nieadekwatna populacja: inny zespół parkinsonowski, choroba Parkinsona bez fluktuacji ruchowych, fluktuacje ruchowe kontrolowane leczeniem pierwszej linii (zoptymalizowana terapia doustna), apomorfina podawana wyłącznie w celu leczenia objawów/powikłań pozaruchowych (np. zaburzeń snu, objawów neuropsychiatrycznych, autonomicznych).	Brak uwag
Interwencja	Apomorfina we wstrzyknięciach podskórnych, stosowana doraźnie w momencie wystąpienia stanu <i>off</i> , w indywidualnie ustalonej dawce progowej. Zoptymalizowana terapia doustna lekami przeciwparkinsonowymi jest kontynuowana.	Nieadekwatna interwencja: apomorfina stosowana wyłącznie w celu diagnostycznym (test apomorfinowy), apomorfina stosowana wyłącznie we wlewie podskórnym, inna droga podania, niż podskórna (podjęzykowa, wziewna, donosowa, doodbytnicza, przezskórna), apomorfina stosowana w dawkach niezoptymalizowanych (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.	Brak uwag
Komparatory	Zoptymalizowane leczenie doustne lekami przeciwparkinsonowymi bez doraźnego stosowania apomorfiny (z/bez placebo).	Nieadekwatny komparator: porównanie z lekiem nierefundowanym w Polsce (np. lizuryd) lub inną terapią nierefundowaną (wyłącznie lek/leki nierefundowane); porównanie dawek, dróg podania, schematów dawkowania apomorfiny; dojelitowe wlewy lewodopy; głęboka stymulacja mózgu. Jeżeli interwencję kontrolną w badaniu określono jako leczenie standardowe, z udziałem lewodopy („m ks” terapii), badanie nie było wykluczane z przeglądu (leczenie takie jest prowadzone z udziałem lewodopy i standardowych leków adjuwantowych, głównie agonistów dopaminy, w znaczącej większości refundowanych w Polsce).	Brak uwag
Punkty końcowe	Skrócenie czasu trwania stanów <i>off</i> , wydłużenie czasu trwania stanów <i>on</i> ; ograniczenie objawów ruchowych w skali UPDRS i innych skalach; ogólna poprawa w skali UPDRS i skalach poprzedzających UPDRS; ocena jakości życia, pogorszenie objawów ChP innych niż fluktuacje ruchowe (w tym dyskinez), wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, przerwanie udziału w badaniu.	Nieadekwatne efekty zdrowotne: wyniki badań niestosowanych w praktyce klinicznej w ocenie wyników leczenia (wyniki nieistotne klinicznie); parametry farmakokinetyczne; parametry farmakodynamiczne; parametry laboratoryjne bez znanego znaczenia klinicznego.	Brak uwag
Typ badań	badania z randomizacją	Badania bez randomizacji	Brak uwag
Inne kryteria	-	Publacje w języku innym niż polski, angielski, francuski i niemiecki; doniesienia konferencyjne: abstrakty, postery, listy, komentarze edytorskie.	Brak uwag

Dodatkowo do analizy skuteczności praktycznej (wyłączano serie przypadków i opisy przypadków) i poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono badania bez grupy kontrolnej, obejmujące największe grupy pacjentów i o najdłuższym okresie obserwacji (≥ 20 osób poddawanych ocenianej interwencji; okres obserwacji ≥ 6 miesięcy).

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, do analizy głównej włączono 6 pierwotnych badań klinicznych z randomizacją, w których porównywano efektywność kliniczną i bezpieczeństwo apomorfiny w postaci podskórnych wstrzyknięć z placebo, w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań *Hattori 2014*, *Rascol 2010*, *Pfeiffer 2007*, *Dewey 2001*, *Østergaard 1995*, *van Laar 1993*.

Wszystkie badania randomizowane porównywały APO podawane w podskórnej iniekcji (APO SC + OTD) z placebo (OTD + PLC) i były podwójnie zaślepienie, jednak w badaniu Pfeiffer 2007 w trakcie okresu obserwacji wynoszącego 1,5 godz. stosowano jedynie APO SC lub PLC. Badania Hattori 2014, Rascol 2010, Van Laar 1993 były badaniami skrzyżowanymi (*cross over*), natomiast badanie Ostergaard 1995 przeprowadzono w układzie naprzemiennym. Okres obserwacji różnił się w każdym z badań w zakresie od 1,5 godz. (oceniało efekt po pojedynczej aplikacji leku) w badaniu Pfeiffer 2007 do 12 tygodni – badanie Hattori 2014. W poszczególnych badaniach uczestniczyło od 5 (Van Laar 1993) do 62 chorych (Pfeiffer 2007). W badaniach oceniano wpływ apomorfiny na nasilenie zaburzeń funkcji ruchowych (stosowano różne skale, a także w różny sposób przedstawiano wyniki), w większości badań oceniano również występowanie oraz czas trwania i nasilenie stanów *on-off*, dyskinezy, w jednym z badań oceniano również jakość życia pacjentów. Skale oraz inne metody służące pomiarowi ocenianych punktów końcowych są zalecane przez *International Parkinson and Movement Disorder*.

Jako źródła dowodów skuteczności praktycznej wskazano badania: *Trosch 2008*, *Pietz 1998*, *Hughes 1993*, *Steiger 1992*, *Frankel 1990*. Dodatkowo, w poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki pochodzące z następujących badań: *Ondo 2012*, *LeWitt 2009*, *Trosch 2008*, *Tyne 2004*, *Pietz 1998*, *Hughes 1993*, *Steiger 1992*, *Frankel 1990*.

Badania, które zostały włączone przez wnioskodawcę zarówno do analizy skuteczności praktycznej, jak i poszerzonej analizy bezpieczeństwa były badaniami prospektywnymi lub retrospektywnymi głównie pretest/posttest, z wyjątkiem *Trosch 2008*, które było fazą przedłużoną RCT APO303 – nieuwzględnionego w AKL wnioskodawcy ze względu na nieadekwatny sposób podawania apomorfiny. Badania oceniały wyniki leczenia co najmniej 20 pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanej ChP, którzy otrzymywali apomorfina we wstrzyknięciach podskórnych wraz z doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi z powodu powikłań ruchowych, które nie odpowiadały na konwencjonalne leczenie doustne. Okres obserwacji w badaniach wynosił średnio od 6-48 miesięcy. W analizie wnioskodawcy przytoczono wyniki w zakresie czasu trwania stanów *off*, oceny sprawności ruchowej w skali UPDRS III, nasilenia dyskinez, a także dawek leków przeciwparkinsonowych.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej wnioskodawcy [na podstawie tabeli 2,3,4,5,7,8,9 AKL wnioskodawcy oraz publikacji źródłowych].

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Hattori 2014 (6500-004)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Badanie randomizowane, poddwojnie zaślepione, skrzyżowane, wieloośrodkowe (16 ośrodków)</p> <p>Skala Jadad: 4/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak</p> <p>Okres obserwacji: po 12 tygodniach leczenia skuteczność była oceniana w trakcie 2 wizyt 20-40 po zastosowaniu interwencji;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p>Interwencja badana: APO SC + OTD APO SC: 1-6 mg dawka ustalana w czasie pierwszej fazy badania; w fazie <i>cross over</i> maks. 5 dawek w odstępach przynajmniej 120 min.</p> <p>Interwencja kontrolna: OTD + PLC PLC: dawkowanie jak APO SC.</p> <p>Badanie składało się z 2 faz: I faza – faza badania ambulatoryjnego – 12 tyg; II faza – <i>cross over</i> – 2 wizyty, każda w innym dniu, w ciągu jednej wizyty leczono jeden stan <i>off</i>.</p>	<p>Liczebność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC/APO-PEN: 15 • APO-PEN-PLC: 13 <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z ChP z fluktuacjami ruchowymi utrzymującymi się pomimo leczenia lekami przeciwparkinsonowymi; -wiek \geq 20 lat; -rozpoznanie ChP, -zaawansowanie ChP w skali H&Y IV-V w stanie <i>off</i> i I-III w stanie <i>on</i>; - wystarczająca odpowiedź na leczenie lewodopą (zmniejszenie liczby punktów w skali UPDRS III > 30% w stosunku do wartości wyjściowej); -stabilne leczenie przeciwparkinsonowskie (dawkowanie lewodopy – co najmniej 3 razy dziennie przez przynajmniej 28 dni). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie apomorfiny; -ocena \leq 23 w skali MMSE; -stosowanie leków blokujących receptory dopaminergiczne w OUN lub przeciwpsychotyczne przez 3 miesiące; -zdarzenia niepożądane (wszystkie fazy badania). 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana liczby punktów w skali UPDRS III (<i>motor score</i>) 20-40 min po podaniu leku w fazie <i>cross over</i> badania. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> -zmiana liczby punktów w skali UPDRS III w wyniku podania optymalnej dawki podtrzymującej (w fazie dostosowywania dawki); -czas do wystąpienia (latencja) stanu <i>on</i> w fazie <i>cross over</i> i w fazie dostosowywania dawki; -czas trwania stanu <i>on</i> w fazie <i>cross over</i> i w fazie dostosowywania dawki; -dzienny czas iniekcji apomorfiny w otwartej fazie leczenia ambulatoryjnego; -liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił stan <i>on</i> w fazie <i>cross over</i> i w fazie dostosowywania dawki. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -działania niepożądane przez cały okres trwania badania; -parametry życiowe w czasie każdej wizyty; -badania laboratoryjne i EKG w fazie dostosowywania dawki i podczas wizyty w 4- i 12-tym tygodniu.
<p>Rascol 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> IRIS Institut de Recherches Internationales SERVIER, Courbevoie France</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie pozorowane (double-dummy), wieloośrodkowe, skrzyżowane z 3 grupami: OTD + PLC, APO SC + OTD, piribedil</p> <p>Opis metody randomizacji i zaślepienia: tak</p> <p>Skala Jadad: 5/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie</p> <p>Właściwe porównanie APO vs PLC prowadzono w ciągu 1 dnia</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05</p> <p>Podejście do testowania</p>	<p>Interwencja badana: APO SC + OTD 1-9 mg 1 dzień, optymalna dawka ustalona w czasie fazy I badania.</p> <p>Interwencja kontrolna: OTD + PLC 1 dzień.</p> <p>Badanie składało się z dwóch faz: I faza – otwarta z ustaleniem dawek; II faza: model krzyżowy: OTD + PLC, APO SC + OTD, piribedil.</p> <p>W analizie wnioskodawcy uwzględniono dane jedynie dla APO SC + OTD i OTD + PLC.</p> <p>Leczenie towarzyszące: terapia przeciw PD uwzględniająca lewodopę, agonistów dopaminy, inhibitory COMT, inhibitory MAOB i amantadynę była dozwolona, ale odstawiana 12 godzin przed każdym testem. Antycholinergiki i neuroleptyki były zabronione. Domperidon (60 mg/dobę, doustnie) był podawany począwszy od 4</p>	<p>Liczebność: 30 chorych (otrzymujących kolejno każdą z interwencji).</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PD zdiagnozowane zgodnie z kryteriami <i>United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank</i>; -II-IV stopień zaawansowania choroby w stanach <i>off</i> w skali Hoehna-Yahra; - fluktuacje ruchowe z odpowiedzią na APO i lewodopę; - ustabilizowane leczenie PD przez co najmniej 2 tyg. przed włączeniem do badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z halucynacjami i/lub epizodami splątania (<i>confusion</i>) w historii choroby, - z zabiegiem neurochirurgicznym w związku z progresją w historii choroby, - z niekontrolowanym wysokim ciśnieniem krwi lub objawowym ortostatycznym niedociśnieniem tętniczym, niekontrolowaną cukrzycą, niewydolnością nerek lub wątroby, lub jakimkolwiek 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zmiana wyniku w skali UPDRS III w czasie 2-3 dni; - Procentowa zmiana wyn ku w skali UPDRS III w czasie 2-3 dni; - Częstość występowania przełączenia na stan <i>on</i> w czasie 2-3 dni; - Czas trwania opóźnienia przełączenia na stan <i>on</i> [min] w czasie 2-3 dni; - Czas trwania stanów <i>on</i> [min/dobę] w czasie 2-3 dni; - Profil bezpieczeństwa w czasie 2-3 dni. <p>W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Danych dotyczących subpopulacji (chorzy o mniej nasilonym przebiegu choroby, którzy odpowiedzieli na leczenie pir bedilem); - Wyników dla analizy w podgrupach.

	hipotezy: superiority	dnia przed fazą ustalania dawki przez całe badanie w celu zapobieżenia działaniom niepożądanym.	klinicznie istotną nieprawidłowością w testach krwi i EKG.	
<p>Pfeiffer 2007 (APO302) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Mylan Pharmaceuticals Inc.</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe Skala Jadad: 5/5 Wyniki dla populacji ITT: tak Okres obserwacji: 1,5 godz.. po pierwszym stanie off; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05 Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p>Interwencja badana: APO SC, Interwencja kontrolna: PLC, Leczenie towarzyszące: chorzy nie mogli stosować innych leków na PD w czasie badania.</p>	<p>Liczebność: • APO SC: 35 • PLC: 27 Kryteria włączenia: - chorzy jednocześnie biorący udział w innym otwartym badaniu wieloośrodkowym (USA) dotyczącym bezpieczeństwa stosowania APO; - powyżej 18 r.ż., II-IV stopień zaawansowania choroby w skali Hoehna-Yahra, z występującymi stanami off mimo stosowania optymalnego leczenia PD (z uwzględnieniem doustnej karbidopy/lewodopy plus doustnie co najmniej 1 agonista dopaminy przez minimum 30 dni przed randomizacją); - otrzymywanie przepisanej terapii APO co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania, leczenie APO dwoma dawkami na dobę co najmniej tydzień przed włączeniem do badania. Kryteria wykluczenia: - pacjenci leczeni w związku z klinicznie istotną psychozą lub demencją bez związku z lekami przeciw PD, - z niestabilną i klinicznie istotną chorobą układu sercowo-naczyniowego, krwiotwórczego, metabolicznego, oddechowego, przewodu pokarmowego, z chorobą wątroby, nerek, - pacjenci uczuleni na morfinę lub jej pochodne, siarkę, leki zawierające siarkę, siarczyny, siarczany lub trimetobenzamid.</p>	<p>Pierwszorzędowe: - Zmiana wyniku w skali UPDRS III w czasie 10, 20 i 90 minut; - Procentowa zmiana wyniku w skali UPDRS III w czasie 10, 20 i 90 minut; - Profil bezpieczeństwa w czasie 20 minut i 1 dnia. - Zmiana nasilenia dyskinezy w czasie 10, 20 i 90 minut; Drugorzędowe: - Zmiana w teście szybkości stawiania kroków – WSST w czasie 7,5, 10, 15, 20 i 40 minut; - Sprawność ruchowa oceniana przez chorego jako czas do odpowiedzi na leczenie [min] w czasie 40 minut;</p>
<p>Dewey 2001 (APO202) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Bertek Pharmaceuticals Inc, Division of Mylan Laboratories Inc.</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, w grupach równoległych Skala Jadad: 4/5 Wyniki dla populacji ITT: nie Okres obserwacji: czas potrzebny na ustalenie optymalnej dawki w warunkach szpitalnych i częstości stanów off, oraz 4-tygodniowy okres leczenia w warunkach pozaszpitalnych. Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05 Podejście do testowania</p>	<p>Interwencja badana: APO SC + OTD Średnia dawka APO SC + OTD – 5,4 mg., Interwencja kontrolna: OTD + PLC Leczenie towarzyszące: chorzy stosowali leczenie standardową terapią doustną przeciw PD w stałej dawce i częstości stosowania. W celu minimalizacji ryzyka wystąpienia nudności- trimetobenzamid 250 mg trzy razy na dobę.</p>	<p>Liczebność: • APO SC+ OTD: 20 • OTD +PLC: 9 Kryteria włączenia: - zaawansowana idiopatyczna choroba Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi; - występowanie co najmniej 2-godzinnego stanu off, mimo stosowania optymalnego stosowania leków doustnych (w tym: lewodopa i doustni agoniści dopaminy); - istotna poprawa w oceni sprawności motorycznej skali UPDRS (III) po przyjęciu doustnie lewodopy (≥30% poprawa w skali UPDRS zdefiniowana w protokole badania, 1 pacjent z poprawą 24% został włączony do badania). Kryteria wykluczenia: - pacjenci z atypowym parkinsonizmem, psychozą,</p>	<p>Pierwszorzędowe: - Zmiana wyniku w skali UPDRS III w czasie 20 minut; - Procentowa zmiana wyniku w skali UPDRS III w czasie 20 minut; - Częstość występowania opóźnienia przełączenia na stan on w czasie 4 tyg.; - Czas trwania opóźnienia przełączenia na stan on [min] w czasie 4 tyg.; - Zmiana częstości występowania stanów off [n/dobę] w czasie 4 tyg.; - Procentowa zmiana częstości uniknięcia stanów off w czasie 4 tyg.; - Zmiana czasu trwania stanów off [godz./dobę] w czasie 4 tyg.; - Jakość odpowiedzi na leczenie w czasie 4 tyg.; - Profil bezpieczeństwa w czasie 4 tyg.; - Nasilenie dyskinez w czasie 4 tyg.;</p>

	hipotezy: <i>superiority</i>		demencją, uzależnieniem od narkotyków lub alkoholu, - pacjenci z wcześniejszą operacją stereotaktyczną mózgu w związku z PD, - pacjenci z niestabilną chorobą lub wcześniejszą ekspozycją na apomorfina.	- Zmiana nasilenia dyskinezy w czasie 20 minut; <u>Drugorzędowe:</u> - Zmiana oceny sprawności manualnej - uderzenia ręką (ang. hand tapping score) w czasie 20 minut; - Procentowa zmiana oceny sprawności manualnej – uderzenie ręką (ang. hand tapping score) w czasie 20 minut; - Zmiana w teście szybkości stawiania kroków – WSST w czasie 20 minut; - Procentowa zmiana w teście szybkości stawiania kroków – WSST w czasie 20 minut.
Østergaard 1995 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, w układzie naprzemiennym Skala Jadad: 4/5 Wyniki dla populacji ITT: nie Okres obserwacji: faza otwarta – maksymalnie 1 tydz., faza w układzie naprzemiennym - 8 dni, okres obserwacyjny – 8 tyg.; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05 Podejście do testowania hipotezy: w publikacji nie przedstawiono hipotezy badawczej	Interwencja badana: APO SC + OTD 10 mg/ml, średnia dawka 3,4 mg Interwencja kontrolna: OTD + PLC I faza badania – faza otwarta, dopasowywanie dawki; II faza badania - podwójnie zaślepienie badanie w układzie naprzemiennym (4 dni podawania APO SC + OTD, 4 dni podawania OTD + PLC w losowej kolejności w dawkach dobranych indywidualnie). Interwencja kontrolna: OTD + PLC – dawka: 2, 3, 4 mg – podawana losowo. Leczenie towarzyszące: lewodopa (plus karbidopa i benserazyd); dodatkowo stosowano bromokryptynę (12 chorych), selegilinę (9), amitryptylinę (8), baklofen (2), imipraminę (2), amantadynę (1), benzhexol (1), klozapinę (1). W celu unknienia działań niepożądanych stosowano domperidon doustnie 3 razy na dobę 20 mg,	Liczebność: APO SC + OTD/grupa kontrolna (OTD + PLC): 22 Kryteria włączenia: - idiopatyczna choroba Parkinsona; II-IV stopień w skali Hoehna-Yahra stanów on; występujące stany off ze zmianami motoryki w czasie 5 minut i opisane przez chorego, krewnych lub lekarza; - występowanie codziennych, nagłych stanów off o znacznym nasileniu. Kryteria wykluczenia: - pacjenci z dyskinezami sysfasytycznymi.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - Nasilenie stanów off w czasie 4 dni; - Częstość występowania stanów off [n/dobę] w czasie 4 dni; - Czas trwania stanów off [min/dobę] w czasie 4 dni; <u>Drugorzędowe:</u> - Czas trwania ruchów mimowolnych [min/dobę] w czasie 4 dni; - Częstość występowania ruchów mimowolnych [n/dobę] w czasie 4 dni. W AWAnie uwzględniono: - Wyników w skali UPDRS oraz innych danych przedstawionych łącznie dla obydwu grup.
Van Laar 1993 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, skrzyżowane Skala Jadad: 5/5 Wyniki dla populacji ITT: tak Okres obserwacji: 7 dni (w tym czas leczenia: 10 stanów off) Analiza statystyczna: brak danych Podejście do testowania hipotezy: w publikacji nie przedstawiono hipotezy badawczej	Interwencja badana: APO SC + OTD, średnia dawka 2,7 mg Interwencja kontrolna: OTD + PLC, 0,9% roztwór NaCl. Leczenie towarzyszące: domperidon – 20 mg 3 razy/dobę	Liczebność: APO SC + OTD/grupa kontrolna (OTD + PLC): 5 Kryteria włączenia: Do badania zostali włączeni pacjenci w wieku 29-68 lat; Czas trwania ChP wyniósł 7-23 lat; Zaawansowanie ChP mierzone skalą Hoehna-Yahra wyniosło co najmniej 3. Kryteria wykluczenia: - pacjenci z innymi neurologicznymi lub ogólnymi chorobami, - pacjenci, którzy otrzymali < 24 punkty w ocenie stanu umysłowego (MMSE).	<u>Drugorzędowe:</u> - Ocena sprawności manualnej ogółem – uderzenia ręką (ang. hand tapping score), chód oraz przypinanie pinetek na tablicy (ang. pinboard) w czasie 120 minut; - Wynk w skali oceny zaburzeń motorycznych Columbia w czasie 120 minut.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa [na podstawie tabeli 42, 43,44,47 AKL wnioskodawcy oraz publikacji źródłowych].

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania włączone do analizy skuteczności praktycznej oraz poszerzonej analizy bezpieczeństwa				
<p>Trosch 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Mylan Berlek Pharmaceuticals INC. Ponadto autorzy zgłaszali konflikt interesów ze względu na otrzymywanie honorariów od różnych firm farmaceutycznych.</p>	<p>Badanie prospektywne, bez grupy kontrolnej, faza <i>extension</i> badania RCT (APO303) Podtyp badania AOTM: IVA Okres obserwacji: 6 miesięcy Utrata pacjentów z badania: tak (18 pacjentów, głównie z powodu działań niepożądanych – u 13 pacjentów)</p>	<p>Interwencja badana: APO SC+ OTD Leczenie dodatkowe: trimetobenzamid.</p>	<p>Liczebność: 51. Kryteria włączenia: dorośli pacjenci, którzy ukończyli pierwszą fazę badania APO303; idiopatyczna ChP; II-IV H&Y. Kryteria wykluczenia: Wcześniejsze leczenie z użyciem apomorfiny; znacząca klinicznie psychoza lub demencja; niestabilna choroba sercowo-naczyniowa, żołądkowo-jelitowa, endokrynną, hematologiczną, hepatologiczną, metaboliczną, nerek, układu oddechowego lub nowotwór w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania; stosowanie metyldopy; uczulenie na pochodne morfiny, siarkę, leki zawierające siarkę, siarczyny, trimetobenzamid, leki antycholinergiczne, stosowanie leków eksperymentalnych w okresie 30 dni przed włączeniem do badania.</p>	<p>Dawki przyjmowanych leków, nasilenie fluktuacji w skali UPDRS, dyskinezy, działania niepożądane.</p>
<p>Pietz 1998 <u>Źródło finansowania:</u> Swedish Medical Research Council; Medical Faculty of the University of Lund; wsparcie z grantu Deutsche Forschungsgemeinschaft (PI 268/1-1).</p>	<p>Badanie prospektywne pretest/posttest bez grupy kontrolnej Podtyp badania AOTM: IVA Okres obserwacji: 42,2 miesiąca, mediana 22 miesiące Utrata pacjentów z badania: tak</p>	<p>Interwencja badana: APO SC lub APO CSI + OTD (kwalifikacja do leczenia w zależności od stanu ogólnego pacjenta, możliwości pacjenta do radzenia sobie z obsługą urządzenia dawkującego apomorfina, preferencji pacjenta) Leczenie dodatkowe: domperidon.</p>	<p>Liczebność: 24 (wyniki w analizie wnioskodawcy podano tylko dla pacjentów leczonych APO SC). Kryteria włączenia: idiopatyczna choroba Parkinsona, włączając pozytywną odpowiedź na lewodopę i apomorfina; występowanie fluktuacji ruchowych pomimo zoptymalizowanego leczenia doustnego. Kryteria wykluczenia: Choroby sercowo-naczyniowe, nerkowe, hematologiczne lub psychiatryczne.</p>	<p>Czas trwania stanów <i>off</i>, liczba stanów <i>off</i>, nasilenie stanów <i>off</i>, ocena stanów <i>on-off</i> w skali H&Y oraz Schwab & England, dyskinezy, ogólna ocena pacjenta, działania niepożądane.</p>
<p>Hughes 1993 <u>Źródło finansowania:</u> U.K. Parkinson's Disease Society</p>	<p>Badanie retrospektywne pretest/posttest bez grupy kontrolnej Podtyp badania AOTM: IVA Okres obserwacji: 27 (12-57) miesięcy Utrata pacjentów z badania: tak (1 pacjent zmarł z przyczyn niezwiązanych z przyjmowaniem apomorfiny; 6 pacjentów wykluczono).</p>	<p>Interwencja badana: APO SC lub APO CSI + OTD (kwalifikacja do leczenia w zależności od liczby iniekcji koniecznych do kontrolowania stanów <i>off</i> w fazie czuwania, możliwości pacjenta do radzenia sobie z obsługą urządzenia dawkującego apomorfina, preferencji pacjenta) Leczenie dodatkowe: domperidon.</p>	<p>Liczebność: 49 (Wyniki w analizie wnioskodawcy podano tylko dla pacjentów leczonych APO SC). Kryteria włączenia: brak danych. Kryteria wykluczenia: brak danych.</p>	<p>Czas trwania stanów <i>off</i>, powód zaprzestania przyjmowania APO SC, działania niepożądane.</p>

<p>Steiger 1992 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Badanie prospektywne pretest/posttest bez grupy kontrolnej Podtyp badania AOTM: IVA Okres obserwacji: max 19 miesięcy Utrata pacjentów z badania: tak (3 pacjentów po początkowej ocenie: brak możliwości samodzielnego wykonywania zastrzyków, lęk przed wykonywaniem iniekcji, pogorszenie dyskinezy po zastosowaniu apomorfiny; 12 pacjentów ze względu na działania niepożądane).</p>	<p>Interwencja badana: APO SC +OTD (3 pacjentów zostało przestawionych na APO CSI, ze względu na konieczność wykonywania od 6 do 10 iniekcji dziennie). Leczenie dodatkowe: Domperidon.</p>	<p>Liczebność: 25. Kryteria włączenia: ChP. Kryteria wykluczenia: demencja; znaczące schorzenia sercowonaczyniowe, nerkowe, hematologiczne.</p>	<p>Odpowiedź motoryczna z urzyciem skali <i>King's College Hospital</i>, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, nasilenie ruchów mimowolnych w zależności od podanej pojedynczej dawki lewodopy.</p>
<p>Frankel 1990 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych.</p>	<p>Badanie retrospektywne pretest/posttest bez grupy kontrolnej Podtyp badania AOTM: IVA Okres obserwacji: 13,5 (zakres: 5-26) miesięcy Utrata pacjentów z badania: tak (2 pacjentów we wczesnym okresie obserwacji ze względu na występujące dyskinezy).</p>	<p>Interwencja badana: APO SC lub CSI + OTD (U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie APO SC była niewystarczająca, wdrażano leczenie APO CSI z użyciem mini pompy). Leczenie dodatkowe: Domperidon.</p>	<p>Liczebność: 32 (W analizie wnioskodawcy podano wyniki tylko dla pacjentów leczonych APO SC). Kryteria włączenia: choroba Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi pomimo zoptymalizowanego leczenia doustnego Kryteria wykluczenia: istotne choroby sercowonaczyniowe, wątrobowe lub nerkowe; istniejąca choroba psychiczna lub demencja .</p>	<p>Redukcja czasu trwania stanów off, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, występowanie dyskinez, działania niepożądane.</p>
Badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa				
<p>Ondo 2012 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych (1 z autorów zadeklarował konflikt interesów: GSK, TEVA, Allergan, Ipsen, Novartis; Takeda, Xenoport, PSG, HSG.</p>	<p>Badanie prospektywne bez grupy kontrolnej Podtyp badania AOTM: IVA Okres obserwacji: 16 (9,8) miesięcy.</p>	<p>Interwencja badana: APO SC + OTD.</p>	<p>Liczebność: 28. Kryteria włączenia:Wszyscy pacjenci leczeni apomorfina (APO SC) w <i>Baylor College of Medicine Parkinson's Disease Center and Movement Disorder Clinic</i> Kryteria wykluczenia: brak danych.</p>	<p>Zdarzenia niepożądane</p>
<p>Le Witt 2009 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych.</p>	<p>Badanie prospektywne, bez grupy kontrolnej Podtyp badania AOTM: IVA. Okres obserwacji: dla 296 pacjentów okres obserwacji wyniósł ponad 12 miesięcy. Utrata pacjentów z badania : tak (424 pacjentów; najczęstszą przyczyną wykluczenia były działania niepożądane).</p>	<p>Interwencja badana: APO SC + OTD. Leczenie dodatkowe: trimetobenzamid.</p>	<p>Liczebność: 546. Kryteria włączenia: brak danych. Kryteria wykluczenia: brak danych.</p>	<p>Zdarzenia niepożądane</p>
<p>Tyne 2004 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych.</p>	<p>Badanie retrospektywne pretest/posttest bez grupy kontrolnej</p>	<p>Interwencja badana: APO SC lub APO CSI lub APO CSI + APO S.C. Leczenie dodatkowe: brak danych.</p>	<p>Liczebność: 107. Kryteria włączenia: pacjenci z idiopatyczną ChP przyjmujący apomorfina.</p>	<p>Działania niepożądane</p>

	Podtyp badania AOTM: IVA Okres obserwacji: nie podano (okres leczenia 48,2 (24,8) miesięcy).		Kryteria wykluczenia: brak danych.	
--	---	--	---	--

Tabela 14. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [<http://www.isis-innovation.com/>, <http://www.allaboutparkinsons.com/>, <http://www.epda.eu.com/>, <http://www.pdnmg.com/>, <http://www.health.gov.bc.ca/pharmacare/adi/clinician/pdf/ADTI%20SMMSE-GDS%20Reference%20Card.pdf>, <http://www.patient.co.uk/doctor/mini-mental-state-examination-mmse/>].

Nazwa skali / kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Poprawę oznacza wynik
AIMS , ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> – Skala Oceny Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych	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 poziom drabiny 6 lub więcej oznacza znaczne zadowolenie z życia, natomiast wynik poniżej identyfikuje osoby niezadowolone z życia.	malejący
Hoehn&Yahr	Skala ta kwalifikuje stan chorych do 5 różnych stadiów na podstawie 2 zasadniczych kryteriów: - jedno- lub dwustronne objawy; - obecność oraz stopień nasilenia zaburzeń postawy i chodu. Skala H&Y odzwierciedla typowe wzorce zaburzeń występujących w trakcie naturalnego przebiegu choroby oraz u chorych leczonych lewodopą. Służy jednak wstępnej ocenie, gdyż ocenia jedynie rozległość objawów oraz zaburzenia postawy i chodu.	malejący
NMSS , (<i>Non-Motor Symptom Scale</i>)	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 częstotliwość (skala od zera do czterech; 1 = rzadko (<1/tydz.); 2 = często (1/tydz.); 3 = często (ki ka razy w tygodniu); 4 = bardzo często (codziennie lub cały czas).	malejący
PDQ-39 , (<i>Parkinson's Disease Questionnaire</i>)	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 , (<i>Parkinson's Disease Questionnaire</i>)	Skrócona wersja kwestionariusza PDQ-39, oceniającego jakość życia u osób z Ch.P. 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 , (<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>)	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. <i>Mini Mental State Examination</i>)	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 głównej wnioskodawcy, w ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego, zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki nieujęte w zastosowanej skali. Włączone publikacje zostały również sklasyfikowane na podstawie hierarchii jakości badań określonej w Wytycznych AOTM. Dodatkowo ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE.

Wszystkie badania włączone do analizy głównej były badaniami randomizowanymi. Badanie *Rascol 2010*, *Pfeiffer 2007* oraz badanie *van Laar 1993* uzyskały 5 punktów w skali Jadad, natomiast pozostałe 4/5. W badaniach *Østergaard 1995*, *Dewey 2001* i *Hattori 2014* nie przedstawiono opisu zastosowanej metody randomizacji. We wszystkich badaniach zastosowano prawidłowe zaślepienie. Podejście do testowanej hipotezy w większości badań określono jako superiority, poza badaniami *Østergaard 1995* i *van Laar 1993*, gdzie nie przedstawiono testowanej hipotezy badawczej. Badania *Hattori 2014*, *Rascol 2010*, *Van Laar 1993* były badaniami skrzyżowanymi (*cross over*), natomiast badanie *Ostergaard 1995* i *Dewey 2001* przeprowadzono w układzie naprzemiennym. Analiza *ITT* nie została zachowana w badaniach *Dewey 2001* oraz *Østergaard 1995*. We wszystkich badaniach opisano liczebności i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań.

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

- Należy mieć na uwadze, iż badania znacząco różniły się zarówno zastosowaną metodyką, ocenianymi parametrami i sposobem przedstawienia wyników, długością okresu obserwacji, jak i liczbą analizowanych pacjentów.
- Celem badania *Rascol 2010* było porównanie trzech interwencji, natomiast w badaniu *Pfeiffer 2007* podawano apomorfina w różnych dawkach (apomorfina w optymalnej dawce ustalonej indywidualnie dla pacjenta vs optymalna dawka zwiększona o 2 mg).
- Badanie *van Laar 1993* to badanie typu *n-of-1 trial*, w którym randomizacja dotyczyła kolejno podawanej interwencji nie zaś pacjentów.
- Istotnym ograniczeniem badania *Rascol 2010* jest wyłączenie pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na zastosowaną w fazie dopasowywania dawki apomorfina – w efekcie wyniki przedstawione w tym badaniu mogą być przeszacowane na korzyść apomorfiny.
- W badaniu *Hattori 2014* pacjenci byli leczeni apomorfina przez 12 tygodni, ale porównawcza faza *cross-over* obejmowała tylko 2 podania leku/placebo.
- Jako ograniczenie dostępnych danych można również wskazać mało szczegółowy opis postępowania konwencjonalnego. Informacje dotyczące stosowanej OTD we wszystkich badaniach opisane są mało precyzyjnie – leczenie doustne stanowiła lewodopa wraz z: inhibitorem dekarboksylazy (badania *van Laar 1993*, *Østergaard 1995*), agonistą dopaminy (badanie *Dewey 2001*), inhibitorem dekarboksylazy - karbidopą i agonistą dopaminy (badanie *Pfeiffer 2007*) lub agonistą dopaminy, inhibitorem COMT lub MAO-B (badanie *Rascol 2010*, *Hattori 2014*). W większości publikacji nie przedstawiono odsetków pacjentów, u których stosowano poszczególne leki; nie podawano również średnich dawek poszczególnych leków. Opisane ograniczenie może utrudniać porównanie leczenia konwencjonalnego stosowanego w badaniach do aktualnej praktyki w Polsce. Należy jednak mieć na uwadze, że postępowanie polegające na optymalizacji leczenia konwencjonalnego jest wysoce zindywidualizowane.
- W pierwszej fazie badania *Dewey 2001* oraz w badaniu *Rascol 2010* pacjenci byli analizowani w tzw. praktycznie zdefiniowanym stanie *off* osiągniętym przez odstawienie przyjmowanych leków przeciwparkinsonowych w okresie nocy poprzedzającej podanie badanego leku.
- Większość badań RCT charakteryzowała się bardzo krótkim okresem obserwacji – w badaniu *Pfeiffer 2007* obejmował on podanie jednej dawki leku i jednej dawki komparatora, w badaniu *Rascol 2010* na każdy analizowany lek przypadał okres obserwacji wynoszący jeden dzień, w badaniu *Hattori 2014* faza porównawcza *cross-over* obejmowała leczenie stanów *off* w trakcie 2 wizyt natomiast w badaniu *van Laar 1993* czas trwania badania uzależniony był od wystąpienia 10 kolejnych stanów *off*. Okres obserwacji pozostałych badań był dłuższy i wynosił odpowiednio 4 (*Dewey 2001*) i 8 tygodni (*Østergaard 1995*).
- Kolejnym ograniczeniem dostępnych danych są niewielkie liczebności badanych prób (5-32 pacjentów).

Ograniczenia odnoszące się do badań włączonych do analizy głównej wskazane przez Agencję:

- W randomizowanym i podwójnie zaślepionym badaniu *Ostergaard 1995* stwierdzono wysoką utratę chorych z badania (ponad 20%). W publikacji nie została zawarta informacja o okresie wymycia,

możliwe więc, że mógł wystąpić efekt *carry-over*. W związku z powyższym jakość danych z badania *Ostergaard 1995* została oceniona jako bardzo niska.

Mimo ww. ograniczeń, można stwierdzić, iż w badaniach włączonych do analizy klinicznej oceniano istotne punkty końcowe z uwzględnieniem skal walidowanych i rekomendowanych do stosowania u pacjentów z rozpoznaniem ChP. Dawkowanie leków odbywało się zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Postępowania diagnostyczno-lecznicze, nie odbiegało od przyjętej praktyki. Mimo, iż badania włączone do AKL charakteryzują się niewielką liczebnością prób, należy mieć na uwadze, że analizowane wskazanie należy do rzadkich, a ponadto populacja docelowa AKL jest zgodna z populacją zawartą w ChPL produktu APO-go PEN.

Badania włączone do analizy skuteczności praktycznej oraz poszerzonej analizy bezpieczeństwa zostały ocenione przez wnioskodawcę jako podtyp IVA zgodnie z Wytycznymi AOTM, w związku z czym badania nie zostały ocenione w żadnej ze skal, natomiast metodyka badań została pobieżnie opisana w analizie wnioskodawcy.

Wnioskodawca poza niską jakością metodologiczną oraz niską wiarygodnością wewnętrzną, nie wskazuje na ograniczenia badań włączonych do analizy skuteczności praktycznej oraz poszerzonej analizy bezpieczeństwa. Badania znacznie różnią się pod względem metodologicznym. Liczebność populacji waha się od 24 do 546. W 3 badaniach włączonych do analizy skuteczności praktycznej (*Frankel 1990, Hughes 1993, Pietz 1998*) oraz w jednym z badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (*Tyne 2004*) pacjenci otrzymywali apomorfina we wstrzyknięciach podskórnych lub w ciągłym wlewie podskórnym. Kwalifikacja do leczenia zależała głównie od stanu pacjenta, liczby koniecznych do wykonania iniekcji, ale także odpreferencji pacjenta. Badania charakteryzowały się również różnymi okresami obserwacji – od 6 do 48 miesięcy. W badaniach nie są podane pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe, niejednokrotnie brakuje kryteriów włączenia do badania. Mimo ograniczeń, badania te charakteryzują się jednak wysoką wiarygodnością zewnętrzną.

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 ich 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 - w jednodniowym okresie obserwacji dla dwóch badań klinicznych (*Pfeiffer 2007, Rascol 2010*). Nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych. 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 heterogeniczność metodologiczną i kliniczną ograniczającą wykonanie metaanalizy tylko w odniesieniu do niektórych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem oraz fakt, iż analiza bezpieczeństwa w oparciu o badania RCT sprowadza się w dużej mierze do wyników uzyskanych w trzech badaniach – *Dewey 2001* o okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie oraz dwóch badania o 1-dniowym okresie obserwacji – *Pfeiffer 2007* i *Rascol 2010*.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczna

W obu badaniach, w których ocenianym punktem końcowym było wystąpienie stanu *on* (*Rascol 2010, Hattori 2014*) uzyskano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie apomorfiny w porównaniu z placebo.

W obydwu badaniach, w których ocenianym punktem końcowym był czas trwania stanów *off*, stosowanie apomorfiny wiązało się z istotnym statystycznie skróceniem czasu trwania stanu *off* w grupie pacjentów leczonych apomorfina w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo o 2 godziny w badaniu *Dewey 2001* oraz o 167 min – w ocenie badacza i o 313 min – w ocenie pacjenta w badaniu *Ostergaard 1995*.

Liczba stanów *off* była oceniana w badaniu *Ostergaard 1995*, w którym nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (zarówno w ocenie pacjenta, jak i w ocenie badacza).

Liczbę przerwanych stanów *off* oceniano w badaniu *Dewey 2001*, z którego wynika, że liczba ta zmniejszyła się istotnie statystycznie na korzyść apomorfiny w porównaniu z placebo.

Nasilenie stanów *off* mierzono w badaniu *Østergaard 1995*. Średnie nasilenie stanów *off* było niższe w grupie otrzymującej apomorfina w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (zarówno w fazie *cross over 1*, jak i *cross over 2*), niemniej różnice nie zostały poddane testowi statystycznemu.

W badaniu *Rascol 2010* oraz *Hattori 2014* oceniano czas trwania stanu *on* po przyjęciu dawki leku. Stosowanie APO-PEN skutkowało istotnym statystycznie wydłużeniem czasu trwania *on* o 54 min. w porównaniu do wartości wyjściowej przy jednoczesnym braku zmiany czasu trwania stanu *on* w grupie kontrolnej (*Rascol 2010*). Czas trwania stanu *on* był dłuższy o 11 min w grupie pacjentów otrzymujących apomorfina w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo (*Hattori 2014*), jednak różnica nie została poddana testowi statystycznemu. W badaniu *van Laar 1993* średni czas odpowiedzi na leczenie wynosił 96 min w grupie pacjentów otrzymujących apomorfina, nie podano jednak czasu dla grupy otrzymującej placebo.

W 3 z 5 badań oceniających latencję stanu *on*, czas do wystąpienia tego punktu końcowego był istotnie statystycznie dłuższy u pacjentów otrzymujących PLC+OTD w porównaniu do pacjentów leczonych APO-go PEN+OTD (*Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010*). W badaniu *Hattori 2014* czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie był w przybliżeniu o 3 minuty dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących apomorfina w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, różnica nie została jednak poddana testowi statystycznemu. Natomiast w badaniu *van Laar 1993* czas do wystąpienia stanu *on* wyniósł średnio 7,3 minuty w grupie apomorfina, nie podano jednak czasu dla grupy placebo.

We wszystkich 4 badaniach oceniających poprawę funkcji motorycznych w skali UPDRS cz. III wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść apomorfina w porównaniu z placebo (*Hattori 2014, Rascol 2010, Pfeiffer 2007, Dewey 2001*). Pomiędzy grupami różnice znamienne statystycznie utrzymywały się po 10 minutach, 20 minutach i 1 dniu po podaniu leku, natomiast nie wykazano takich różnic w 90 min po podaniu leku. W 1 badaniu (*Dewey 2001*) wyniki istotne statystycznie uzyskano także na korzyść różnych dawek apomorfina w porównaniu z placebo, poza dawką 10 mg SC – dla której wynik nie był istotny statystycznie.

W badaniu *Dewey 2001* odnotowano istotne statystyczne różnice w nasileniu dyskinez na korzyść grupy placebo w pierwszej fazie badania ($p < 0,001$) oraz brak takich różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w drugiej fazie badania ($p = 0,81$). W badaniu *Østergaard 1995* wykazano 67% ($p < 0,02$) wzrost w średniej czasu trwania ruchów mimowolnych w grupie apomorfina w porównaniu z placebo. Dodatkowo w ww. badaniu podano, że średnia liczba okresów mimowolnych ruchów w grupie APO wzrosła o 35% w porównaniu z grupą PLC (średnia geometryczna: 2,19 vs 1,62, $p < 0,05$) [wyników nie przedstawiono w poniższej tabeli].

Poprawę funkcjonowania motorycznego w skali WSST oceniano w dwóch badaniach (*Dewey 2001, Pfeiffer 2007*). W obu badaniach wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść apomorfina w porównaniu z placebo.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść apomorfina w porównaniu z placebo uzyskano również oceniając poprawę funkcjonowania motorycznego w skali *hand-tapping* (*Dewey 2001*).

Jakość uzyskanej odpowiedzi na leczenie oceniano tylko w 1 badaniu (*Dewey 2001*), w którym nie wykazano różnic pomiędzy badanymi grupami.

Zestawienie wszystkich ocenianych w AKL wnioskodawcy punktów końcowych znajduje się w poniższych tabelach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych dyskretnych [wg tabl. 18 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
		APO-PEN + OTD	OTD + PLC		
Wystąpienie stanu <i>on</i>	<i>Rascol 2010</i>	29/30 (97)	8/30 (27)	3,63 (2,00;6,59); p<0,0001	1(1,2)
	<i>Hattori 2014</i>	25/28 (89,3)	5/28 (17,9)	5,00 (2,24;11,18); p=0,001	1(1,2)

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych ciągłych i dyskretnych [wg tabl. 10-17, 19,20, 22-32 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Punkt końcowy	Badanie		Średnia (SD); n [jednostka miary]		Różnica (95% CI/SD); p
			APO-PEN+OTD	PLC+OTD	
Czas trwania stanów <i>off</i>	<i>Dewey 2011</i>		-2,0 (b/d) [h], n=18	0,0 (b/d) [h], n=8	-2,0# (b/d)#, p<0,02
	<i>Østergaard 1995</i>	Ocena badacza – faza <i>cross over</i>	120 (91) [min]; n=17	287(128) [min]; n=17	-167# (95%, -242; -92)#, p=0,0001#
		Ocena pacjenta – faza <i>cross over</i>	303 (151) [min]; n=16	616 (286) [min]; n=16	-313# (95%, -496; -155)#, p=0,0005#

		Ocena pacjenta – cross over 1	336 (128-581)* [min]; n=6	681 (315-1005)* [min]; n=10	nie podano w AKL wnioskodawcy	
		Ocena badacza - cross over 1	113 (30-173)* [min]; n=7	346 (128-480)* [min]; n=10		
		Ocena pacjenta – cross over 2	284 (60-608)* [min]; n=10	509 (165-1188)* [min]; n=6		
		Ocena badacza – cross over 2	126 (19-416)* [min]; n=10	203 (30-333)* [min]; n=7		
Liczba stanów off	Østergaard 1995	W fazie cross over – ocena pacjentów	4,7 (1,1-20,4)* SD=18,11; n=16	4,26 (1,1-16,1)* SD=14,07; n=16	0,44# CI (- 10;80;11,67) #; p=0,94#	
		W fazie cross over – ocena badacza	2,61 (0,6-11,2)* SD=10,31; n=17	1,95 (0,4-9,4)* SD=8,75; n=17	0,66# (-5,76;7,08) #; p=0,84#	
		Ocena pacjenta – cross over 1	5,7 (1,0-9,8)*; n=6	4,7 (2,2-8,0)*; n=10	nie podano w AKL wnioskodawcy	
		Ocena badacza – cross over 1	3,3 (0,8-5,0)*; n=7	2,7 (0,8-5,7)*; n=10		
		Ocena pacjenta – cross over 1	5,5 (1,0-9,8)*; n=10	5,5 (0,8-13,5)*; n=6		
		Ocena badacza – cross over 2	3,1 (0,5-5,0)*; n=10	2,0 (0,2- 3,0)*;n=7		
Nasilenie stanów off	Østergaard 1995	Ocena badacza – cross over 1	1,9 (1-4)*; n=7	2,4 (1-4)*; n=10		
		Ocena badacza – cross over 2	1,9 (1-4)*; n=10	2,3 (1-4)*; n=7		
Liczba przerwanych stanów off	Dewey 2001	Liczba przerwanych stanów off na pacjenta	95; SEM=2,4; n=18	23; SEM=13, n=8	72,00# CI (61,83;82,16) #; p<0,0001	
		Średni odsetek przerwanych stanów off – pierwsza dawka dziennie	96,5; SEM=9,9	Nie określono	-	
		Średni odsetek przerwanych stanów off – ostatnia dawka dziennie	95,3; SEM=12,7	Nie określono	-	
		Średnia zmiana liczby stanów off na dobę	-0,1; n=18	-0,3; n=8	0,2# (b/d), p=0,02	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Van Laar 1993		96 (20-120)	bd	-	
Czas trwania stanu on po przyjęciu dawki leku	Rascol 2010		54^ (0-325)* [min], n=30	0^ (0-312)* [min], n=30	p=0,0011	
	Hattori 2014		62,6 (30-127)* [min]; n=28	51,4 (25-73)* [min]; n=28	11,2 (b/d); bd	
Latencja stanu on	Van Laar 1993		7,3 (1,5-15) [min]*	bd	-	
	Dewey 2001		22 (10,18)[min]; n=18	45 (16,12) [min]; n=8	-23# CI (-35,12;- 10,8) #; p=0,0002#	
	Pfeiffer 2007		7,26 [min]; n=35	11,44 [min]; n=27	-4,1#(b/d); p=0,0058	
	Rascol 2010		16^ (7-180)* [min];n=30	180^ (15- 189)*[min]; n=30	11,3 CI (4,9;26,0)@; p<0,001 [min]	
	Hattori 2014		14,2 (2-34)* [min]; n=25	11,4 (2- 25)*[min]; n=5	2,8#(b/d);b/d [min]	
Zmiana wyników w skali UPDRS	10 min	Pfeifer 2007	Zmiana ilościowa	-19,9 (b/d), n=35	-5,6(b/d); n=27	-14,30# (b/d), p<0,0001
			Zmiana procentowa	-48,9 (b/d); n=35	-19,3(b/d); n=27	-29,6#(b/d), p<0,0001
	20 min	Hattori 2014	Zmiana ilościowa	-24,5 CI(-28,5;- 20,4)	-2,3 CI(-6,4;1,7)	-22,1 CI (-27,8;- 16,4); p<0,001
			Dewey 2001	Zmiana ilościowa	-23,9(8,5) #; n=20	-0,1(3,9) #; n=9
		Pfeifer 2007	Zmiana ilościowa	-24,2(b/d); n=35	-7,4(b/d); n=27	-16,80#(b/d); p<0,0001
			Zmiana procentowa	-58,7(b/d); n=35	24,1(b/d); n=27	-82,8#(b/d); p<0,0001

90 min	Pfeifer 2007	Zmiana ilościowa	-5,3(bd);n=35	-5,05(b/d);n=27	-0,25 [#] (b/d); p=0,8558
		Zmiana procentowa	b/d(b/d); n=35	bd(b/d); n=27	b/d(b/d); p=0,9031
1 dzień***	Rascol 2010	Zmiana ilościowa	-24,3 (12,40); n=30	-7,2 (9,00); n=30	-17,10[#] CI(-22,58; -11,62)[#]; p<0,001
		Zmiana procentowa	-66,0 (23,00); n=30	-19,0 (21,00); n=30	-47,00[#] CI(35,86; 58,14)[#]; p<0,001
Maksymalna dawka APO SC	Dewey 2001	Zmiana procentowa	-62,0 (19,68) [#] ; n=20	-1,0 (11,10) [#] ; n=9	-61,00[#] CI(-72,27; -49,73)[#]; p<0,001
Przedostatnia dawka APO SC			-42,0 (24,60) [#] ; n=20	-4,5 (7,20) [#] ; n=9	-37,50[#] CI(-49,26; -25,74)[#]; p<0,001
APO SC 2mg			-32,0 (26,83) [#] ; n=20	-6,3 (21,00) [#] ; n=9	-25,70[#] CI(-43,77; -7,63)[#]; p=0,017[#]
APO SC 4mg			-40,0 (28,86) [#] ; n=17	-3,0 (11,40) [#] ; n=9	-37,00[#] CI(-52,61; -21,39)[#]; p=0,0012[#]
APO SC 6mg			-43(25,5) [#] ; n=10	1,0 (20,40) [#] ; n=9	-44,00[#] CI(-65,64; -22,36)[#]; p=0,0011[#]
APO SC 8mg			-64,0(16,77) [#] ; n=5	-4,8(7,64) [#] ; n=8	-59,20[#] CI(-74,82; -43,58)[#]; p<0,001[#]
APO SC 10mg			-32(41,01) [#] ;n=2	-1,5(11,6) [#] ;n=8	-30,50 [#] CI(-87,90; 26,90) [#] ; p=0,065 [#]
Zmiana nasilenia dyskinez			Dewey 2001	Średnia zmiana median – pierwsza faza badania	1(1,5) ^{&} ;n=20
	Średnia – 4 tydzień	1,6 (b/d);n=18		1,2(b/d);n=8	0,4 [#] (b/d) [#] ; p=0,81
Czas trwania dyskinez [min/dzień]	Østergaard 1995		164 (132), b/d	98 (102), b/d	67 (bd), p<0,02
Liczba punktów w WSST	Dewey 2001	Średnia zmiana liczny punktów	-402 [^] (9701) ^{&} ; n=20	0 [^] (29) ^{&} ; n=9	b/d,(b/d); p<0,001
		Procentowa średnia zmiana punktów	-65 [^] (65) ^{&} ; n=20	0 [^] (14);n=9	b/d(b/d); p<0,001
	Pfeiffer 2007	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej po 7,5 min	-269,5 (b/d);n=35	-58,0(b/d);n=27	-211,5[#](b/d)[#]; p=0,0230
		Średnia zmiana względem wartości wyjściowej po 10 min	-400,5(b/d);n=35	-78,0(b/d);n=27	-322,5[#](b/d)[#]; p=0,0050
		Średnia zmiana względem wartości wyjściowej po 15 min	-426,5(b/d);n=35	-66,0(b/d);n=27	-360,5[#](b/d)[#]; p=0,0005
		Średnia zmiana względem wartości wyjściowej po 20 min	-462,5(b/d);n=35	-39,9(b/d);n=27	-396[#](b/d)[#]; p<0,0001
Średnia zmiana względem wartości wyjściowej po 40 min	-445,0(b/d);n=35	-62,5(b/d);n=27	-382,5[#](b/d)[#]; p=0,0004		
Liczba punktów w skali hand-tapping	Dewey 2001	Średnia zmiana liczny punktów	109 (23);n=20	-12(14);n=9	121[#] CI (107,4;134,6)[#] p<0,001
		Procentowa średnia zmiana liczby punktów	88(51); n=20	-4(5,3);n=9	92[#] CI(69,4;114,6)[#] p<0,001
Jakość uzyskanej odpowiedzi na leczenie (skala 1,2,3)	Dewey 2001		1,9 (b/d); n=20	1,8 (b/d); n=9	1,0 [#] (b/d) [#] ; p=0,41

* zakres wartości; ^ mediana; & (Q3-Q1) różnica pomiędzy 75 i 25 percentylem; # obliczenia własne; ® HR (95% CI);** informacja podana w publikacji, *** najlepsza odpowiedź na leczenie w ciągu jednego dnia (zmiany w skali UPDRS były mierzone co 15 min w ciągu pierwszej godziny po przyjęciu leku i co 30 min w ciągu kolejnych 5 godzin).

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla kilku punktów końcowych, które ze względu na brak wyników dla grupy kontrolnej oraz brak możliwości oceny istotności statystycznej ani klinicznej, nie zostały uwzględnione w powyższej tabeli. Wyniki te krótko omówiono poniżej:

- W badaniu Østergaard 1995 przedstawiono następujące informacje dotyczące jakości życia – zgodnie z wynikami kwestionariusza 11 z 14 pacjentów uznało, iż korzystanie z apomorfiny wzmocniło ich uczucie wolności. Po 8 tygodniach badania 13 z 14 pacjentów samodzielnie wykonywało iniekcje, natomiast 11 z 13 pacjentów uznało wykonywanie iniekcji z użyciem pena za bardzo łatwe, łatwe lub raczej łatwe. Większość pacjentów (11 z 14) nie obawiała się wykonywania wstrzyknięć.

- W badaniu *Østergaard 1995* podano informację, iż niewielką zmianę dawki przyjmowanej lewodopy w fazie *cross over* badania odnotowano u 1 pacjenta z 17 (5,8%), natomiast w fazie podtrzymującej badania u 8 pacjentów z 14 (57%).
- W badaniu *Østergaard 1995* przedstawiono również informacje dotyczące oceny dokonywanej przez personel medyczny (*global clinical impression*). U 12 z 14 pacjentów, którzy ukończyli fazę podtrzymującą badania raportowano dużą lub bardzo dużą poprawę podczas ostatniej wizyty. 2 pacjentów raportowało jedynie minimalną poprawę. Żaden pacjent nie odnotował pogorszenia swojego stanu zdrowia podczas fazy podtrzymującej.
- W badaniu *van Laar 1993* analizowana odpowiedź na apomorfine lub placebo w oparciu o wynik uzyskany w skali Columbia, na którą składa się ocena drżenia, sztywności, chodu oraz bradykinezy w 5-punktowej skali. Średnia zmiana liczby punktów uzyskanych w skali Columbia osobno, dla każdej z domen wskazuje na istotną poprawę po przyjęciu apomorfiny ($p < 0,001$), z największą poprawą widoczną dla drżenia i stabilności w porównaniu z placebo. Średnia suma liczby punktów uzyskanych w skali Columbia analizowana, dla każdego z pacjentów osobno wskazuje, iż jedynie u 1 pacjenta nie wystąpiła istotna statystycznie poprawa po przyjęciu apomorfiny w porównaniu do placebo ($p = 0,29$), natomiast u 4 pacjentów wystąpiła istotna statystycznie poprawa ($p = 0,00-0,03$).
- W badaniu *van Laar 1993* 4/5 (80%) pacjentów (APO-PEN/PLC) doświadczyło dyskinez jednocześnie z maksymalną dawką na odpowiedź. W badaniu *Rascol 2010* 76% (22/29) pacjentów otrzymujących apomorfine, po przejściu do stanu *on* doświadczyło dyskinez. W badaniu *Pfeiffer 2007* pacjenci, którzy otrzymywali apomorfine odnotowali znaczący wzrost w skali oceniającej nasilenie dyskinez w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, zarówno w 10 min ($p = 0,0021$), jak i 20 min ($p < 0,0001$) po podaniu analizowanego leku. W 90 min po podaniu analizowanego leku nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów. W badaniu *Østergaard 1995* nie odnotowano istotnych różnic w nasileniu ruchów mimowolnych pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów.

Skuteczność praktyczna

Z badania *Frankel 1990* i *Hughes 1993* wynika, że stosowanie apomorfiny w postaci powtarzalnych iniekcji skutkowało redukcją czasu trwania stanu *off* o średnio 2,6-4 godziny w porównaniu z wartościami początkowymi. W badaniu *Frankel 1990* różnica była istotna statystycznie, natomiast w badaniu *Hughes 1993* nie podano informacji o znamienności statystycznej.

W badaniu *Pietz 1998* zaobserwowano, że apomorfina wiąże się także z istotnie statystycznym zwiększeniem o średnio 1 stan *off* na dzień, a także redukcją czasu trwania w stanie *off* o średnio 20,5% dnia względem wartości wyjściowych.

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosił od 7,5 – 12 min, natomiast czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 40 – 60 min (*Frankel 1990*, *Steiger 1992*, *Pietz 1998*).

W badaniu *Pietz 1998* nie odnotowano istotnych zmian w odniesieniu do: oceny stanu pacjenta w skali H&Y w stanie *on* (brak zmiany) i stanie *off* (redukcja stanu o 0,5 względem wartości wyjściowej), a także nasilenia i trwania dyskinez po przyjęciu apomorfiny (brak danych o znamienności statystycznej wyników). Dodatkowo podano, że w badaniu *Trosch 2008* również nie odnotowano istotnych zmian w ocenie nasilenia dyskinez po zastosowaniu leczenia apomorfina, natomiast w badaniu *Frankel 1990* poinformowano, iż stosowanie zwiększonej dawki apomorfiny wiązało się z dłuższą odpowiedzią na leczenie z jednoczesnym zwiększeniem nasilenia dyskinez [danych nie przedstawiono w tabelach poniżej].

Z badania *Pietz 1998* wynika, iż stosowanie apomorfiny wiązało się z poprawą stanu ogólnego (znacząca i łagodna poprawa), zarówno w ocenie pacjenta (75%), jak i badacza (84%). Brak zmian w stanie ogólnym pacjenta zaobserwowano u 21% pacjentów w ocenie pacjenta i u 17% w ocenie badacza. Łagodne pogorszenie stanu ogólnego obserwowano u 4%, ale tylko w ocenie pacjenta. Nie obserwowano znaczącego pogorszenia stanu ogólnego w ocenie badacza ani pacjenta.

Ponadto poinformowano, że z badania *Trosch 2008* wynika, iż 20, 40 i 90 min po podaniu apomorfiny w sposób istotny statystycznie ($p < 0,01$) redukcji ulegała liczba punktów w skali UPDRS w porównaniu do stanu wyjściowego i wahała się od 10,5-15,5 punktów [danych nie przedstawiono w tabelach poniżej].

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności praktycznej – zmienne ciągłe i dyskretne [wg tabl. 45 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Punkt końcowy [jednostka miary]	Badanie	Średnia (SD) n – APO-PEN+OTD		Różnica (95% CI/SD); p
		Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	
Czas trwania czasów <i>off</i> w fazie czuwania [godziny]	<i>Frankel 1990</i>	6,9 (b/d), n=30	2,9 (b/d), n=30	-4,0 (b/d), p<0,02[^]
	<i>Hughes 1993</i>	6,2 (b/d), n=49	3,6 (b/d), n=49	-2,6 (b/d), bd
Łączna liczba stanów <i>off</i>	<i>Pietz 1998[#]</i>	4,0 (1-8)*, n=24	5,0 (3-8)*, n=24	1,0 (b/d), p<0,001[^]

Część dnia w stanie off [%]	Pietz 1998 [#]	50,0 (25-80)*, n=24	29,5(5-60)*, n=24	-20,5 (b.d), p<0,01[^]
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie [min]	Frankel 1990	7,5 (3,5-12,5)*, n=32		-
	Steiger 1992	12 (7-16)*, n=22		-
	Pietz 1998 [#]	10 (3-30)*, n=24		-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie [min]	Frankel 1990	60 (20-120)*		-
	Steiger 1992	47,5 (25-90)*		-
	Pietz 1998 [#]	40 (1)		-
Ocena w skali H&Y – stan on	Pietz 1998 [#]	2,5 (b/d), n=24	2,5 (b/d), n=24	-
Ocena w skali H&Y – stan off	Pietz 1998 [#]	4,0 (b/d), n=24	3,5 (b/d), n=24	-0,5 (b/d), b/d
Nasilenie dyskinez, [liczba punktów]	Pietz 1998 [#]	1,7 (0-4)*, n=24	1,6 (0-4)*, n=24	-0,1 (b/d) b/d
Czas trwania dyskinez, [liczba punktów]	Pietz 1998 [#]	1,3 (0-3)*, n=24	1,4 (0-3)*, n=24	0,1(b.d) b/d

* zakres; ^ dane z publikacji; # mediana (zakres).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności praktycznej – zmienne dyskretne [wg tabl. 46 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Punkt końcowy	Badanie	n/N(%) – APO-PEN+OTD	
Ocena stanu ogólnego – ocena pacjentów	Pietz 1998	Znacząca poprawa	10/24 (42)
		Łagodna poprawa	8/24 (33)
		Brak zmian	5/24 (21)
		Łagodne pogorszenie	1/24 (4)
		Znaczne pogorszenie	0
Ocena stanu ogólnego – ocena badaczy		Znacząca poprawa	11/24 (46)
		Łagodna poprawa	9/24 (38)
		Brak zmian	4/24 (17)
		Łagodne pogorszenie	0/24 (0)
		Znaczne pogorszenie	0/24 (0)

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zestawienie wszystkich ocenianych w AKL wnioskodawcy punktów końcowych znajduje się w poniższych tabelach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla zmiennych dyskretnych [wg tabl. 33, 34 , 36-40AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI), p-value	Metaanaliza RR (95% CI)	
		APO SC + OTD	OTD + PLC			
Zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem						
1 dzień	Pfeiffer 2007	8/19 (42,1)	9/27 (33,3)	1,2632 (0,57;2,67), p=0,5415	1,2 (0,69;2,07)	
	Rascol 2010	9/30 (30,0)	8/30 (26,7)	1,13 (0,50;2,52), p=0,774		
4 tygodnie	Dewey 2001	17/20 (85,0)	8/9 (88,9)	0,96 (0,71;1,28), p=0,76	-	
12 tygodni	Hattori 2014	ZN ogółem		27/31 (87,1)	-	-
		Ciężkie ZN		0/31 (0)	-	-
		ZN o średnim nasileniu		4/31 (12,9)	-	-
		ZN → wycofanie z badania		1/31 (3,2)	-	-
		ZN → redukcja dawki		6/31 (19,4)	-	-
Nudności						
10 stanów off	Van Laar 1993	1/5 (20)		-	-	
1 dzień	Pfeiffer 2007	0/19 (0)	0/27 (0)	Peto OR=1,00 (0,06;15,99)	-	
	Rascol 2010	1/30 (3,3)	1/30(3,3)	OR= 1,00 (0,06;16,76) RR=1,00 (0,07;15,25)	-	
4 tygodnie	Dewey 2001	6/20 (30)	1/9 (11)	2,7 (0,38;19,27) p=0,1974	-	
8 tygodni	Østergaard 1995	16/22 (73)		-	-	
12 tygodni	Hattori	Nudności i wymioty		7/31 (22,6)	-	

	2014	Nudności i wymioty wymagające leczenia	3/31 (9,7)	-	-
Zawroty głowy					
1 dzień	Pfeiffer 2007		2/19 (10,5)	1/27(3,7)	2,84 (0,27;29,14) p=0,38
	Rascol 2010		2/30 (6,6)	0/30 (0)	5,00 (0,25;99,95) p=0,29
4 tygodnie	Dewey 2001		4/20(20)	0/9(0)	4,29 (0,25;72;11)p=0,31
12 tygodni	Hattori 2014	Zawroty głowy związane z wycofaniem z badaia	1/31(3,23)		-
		Zawroty głowy związane ze zmniejszeniem dawki	1/31(3,23)		-
Niedociśnienie ortostatyczne					
1 dzień	Pfeiffer 2007		11/35(31)	8/27(30)	1,06 (0,50;2,27) p=0,88
	Rascol 2010		2/30 (6,6)	1/30 (3,3)	2,0 (0,19;20,90) p=0,56
Wodnisty wyciek z nosa					
1 dzień	Pfeiffer 2007		0/19(0)	0/27(0)	Peto OR=1,00 (0,006;15;99)
4 tygodnie	Dewey 2001		4/20(20)	0/9(0)	4,29 (0,25;72,12) p=0,3
Ziewanie					
1 dzień	Pfeiffer 2007		3/19 (15,8)	2/27(7,4)	2,13 (0,39;11,55) p=0,38
4 tygodnie	Dewey 2001		8/20(40)	0/9(0)	8,10 (0,52;126,75), p=0,14
12 tygodni	Hattori 2014	Ziewanie	5/31(16,1)		-
		Ziewanie → redukcja dawki	1/31(3,2)		-
Senność lub ospałość					
1 dzień	Pfeiffer 2007		3/19 (15,8)	0/27 (0)	9,80 (0,54;179,38), p=0,12
4 tygodnie	Dewey 2001		7/20(35)	0/9(0)	7,14 (0,45;113,07), p=0,16
12 tygodni	Hattori 2014	Senność lub ospałość	6/31(19,4)		-
		Senność lub ospałość → redukcja dawki	2/31(6,5)		-
Halucynacje lub splątanie					
4 tygodnie	Dewey 2001		2/20(10)	0/9(0)	2,38 (0,13;45,11) p=0,56
Występowanie dyskinez					
4 tygodnie	Dewey 2001		7/20(35)	1/9(11)	3,15 (0,45;21,96) p=0,25
12 tygodni	Hattori 2014	Dyskinezy	5/31(16,1)		-
		dyskinezy → redukcja dawki	1/31(3,2)		-
Zaburzenia sercowo-naczyniowe					
Zwiększenie długości odcinka QT (20 min)	Pfeiffer 2007		b/d /35 (b/d)	b/d /27 (b/d)	b/d (b/d); p=0,0438#
Zwiększenie długości odcinka RR	Pfeiffer 2007		b/d /35 (b/d)	b/d /27 (b/d)	b/d (b/d); p=0,0517
Nieprawidłowości w zapisie EKG	Pfeiffer 2007	1 dzień	2/35(5,7)	1/27(3,7)	1,54 (0,14;16,13) p=0,36
	Rascol 2010		2/30 (6,7)	0/30 (0)	5,0 (0,25;99,95) p=0,29
	Dewey 2001	4 tygodnie	b/d /20 (b/d)	b/d /9 (b/d)	b/d wyn k nieistotny statystycznie*
	Hattori 2014	12 tygodni	0/31(0)		-
Ból w klatce piersiowej lub dusznica bolesna (4 tygodnie)	Dawey 2001		3/20 (15)	1/9 (11)	1,35 (0,16;11,27) p=0,78
Obniżone ciśnienie krwi (12 tydzień)	Hattori 2014		3/31 (9,7)		-
Obniżone ciśnienie krwi → redukcja dawki (12 tydzień)	Hattori 2014		1/31 (3,2)		-
Obniżone ciśnienie krwi	Hattori 2014		1/31 (3,2)		-

Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji					
Związane z wycofaniem z badania (12 tygodni)					
Zdarzenia niepożądane ogółem (4 tygodnie)	<i>Dewey 2001</i>	9/20(45)	5/9(56)	0,81 (0,38;1,73), p=0,58	-
Podrażnienie w miejscu iniekcji ogółem (8 tygodni)	<i>Østergaard 1995</i>	10/16 (63) [#]		-	-
Podrażnienie – łagodny stopień nasilenie (8 tygodni)		5/16 (31) [#]		-	-
Podrażnienie – umiarkowany (8 tygodni)		5/16 (31) [#]		-	-
Pozostałe zdarzenia niepożądane					
Obrzęk lub obrzęk kończyn (4 tygodnie)	<i>Dewey 2001</i>	2/20 (10)	0/9 (0)	2,38 (0,13;45,11) p=0,56	-
Pogorszenie objawów ChP (1 dzień)	<i>Rascol 2010</i>	0/30 (0)	2/30 (6,6)	0,2 (0,01;4,0), p=0,29	-
Zwiększona liczba eozynofiliów (12 tygodni)	<i>Hattori 2014</i>	8/31 (25,8)		-	-
Inne nieprawidłowości kliniczne w innych badaniach laboratoryjnych (12 tygodni)		0/31(0)		-	-
Ból głowy związany z wycofaniem z badania (12 tygodni)		1/31 (3,2)		-	-

* Informacje z publikacji, # Brak możliwości wykonania obliczeń dla NNT.

W badaniu *Pfeiffer 2007* wykazano istotne statystycznie zwiększenie długości odcinka QT z przed dawki do stanu w 20 minucie w grupie APO SC w porównaniu z grupą OTD (p=0,0438).

Pomiędzy apomorfina podawaną z OTD w porównaniu do placebo podawanego z OTD nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stosunku do:

- zdarzeń niepożądanych łącznie zarówno w okresie jednego dnia obserwacji (*Pfeiffer 2007*, *Rascol 2010*, metaanaliza 2 RCT), jak i 4 tygodni (*Dewey 2001*). W badaniu *Hattori 2014* zdarzenia niepożądane wystąpiły u 87% pacjentów biorących udział w badaniu (w obu grupach łącznie) w 12-tygodniowym okresie obserwacji, z czego u 13% pacjentów wystąpiły zdarzenia o średnim nasileniu, u 3,2% - zdarzenia prowadzące do wycofania z badania, a u 19,4% - zdarzenia prowadzące do redukcji dawki, u żadnego z pacjentów nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.
- nudności zarówno w okresie jednego dnia obserwacji (*Pfeiffer 2007*, *Rascol 2010*), jak i 4 tygodni (*Dewey 2001*). W badaniu *van Laar 1993* w czasie obserwacji odpowiadającym wystąpieniu 10 stanów off nudności doświadczyło 20% pacjentów (1/5), a w badaniu *Hattori 2014* w 12 tygodniowej obserwacji nudności i wymioty obserwowano u 22,6% pacjentów, zaś nudności i wymioty wymagające leczenia u 10% pacjentów.
- zawrotów głowy zarówno w 1-dniowym (*Pfeiffer 2007*, *Rascol 2010*), metaanaliza 2 RCT jak i 4-tygodniowym (*Dewey 2001*) okresie obserwacji. W badaniu *Hattori 2014* zawroty głowy związane z wycofaniem z badania, jak i związane ze zmniejszeniem dawki leku wystąpiły u takiego samego odsetka pacjentów (3,23%).
- niedociśnienia ortostatycznego w 1-dniowym okresie obserwacji (*Pfeiffer 2007*, *Rascol 2010*, metaanaliza 2 RCT).
- wodnistego wycieku z nosa zarówno w 1-dniowym (*Pfeiffer 2007*), jak i 4-tygodniowym (*Dewey 2001*) okresie obserwacji.
- ziewania zarówno w 1-dniowym (*Pfeiffer 2007*), jak i 4-tygodniowym (*Dewey 2001*) okresie obserwacji. W 12-tygodniowej obserwacji w badaniu *Hattori 2014* ziewanie obserwowano u 16% pacjentów, zaś ziewanie prowadzące do redukcji dawki u 3,2% pacjentów.
- senności lub ospałości zarówno w 1-dniowym (*Pfeiffer 2007*), jak i 4-tygodniowym (*Dewey 2001*) okresie obserwacji. W 12-tygodniowej obserwacji w badaniu *Hattori 2014* senność lub ospałość obserwowano u 19% pacjentów, zaś senność lub ospałość prowadzącą do redukcji dawki u 6,5% pacjentów.
- halucynacji lub splątania w 4 tygodniowym okresie obserwacji (*Dewey 2001*).

- dyskinez w 4-tygodniowym okresie obserwacji (Dewey 2001). W 12-tygodniowej obserwacji w badaniu Hattori 2014 dyskinezy wystąpiły u 16% pacjentów, zaś dyskinezy prowadzące do redukcji dawki u 3,2% pacjentów.
- zwiększeniu długości odcinka RR (Pfeiffer 2007), nieprawidłowości w zapisie EKG w 1-dniowym (Pfeiffer 2007, Rascol 2010), jak i 4-tygodniowym (Dewey 2001) okresie obserwacji, bólu w klatce piersiowej w 4 tygodniowej obserwacji (Dewey 2001). W badaniu Hattori 2014 w 12 tygodniowej obserwacji nie zaobserwowano nieprawidłowości w zapisie EKG, a obniżone ciśnienie krwi zanotowano u 9,7% pacjentów, obniżone ciśnienie prowadzące do redukcji dawki u 3,2% pacjentów, a obniżone ciśnienie krwi związane z wycofaniem z badania u 3,2% pacjentów.
- zdarzeń niepożądanych ogółem w miejscu iniekcji w 4 tygodniowym okresie obserwacji (Dewey 2001). W badaniu Østergaard 1995 podrażnienie w miejscu iniekcji w 8 tygodniowym okresie obserwowano u 63% pacjentów (z czego u połowy wystąpiły podrażnienia o łagodnym nasileniu, a u drugiej połowy o umiarkowanym nasileniu).
- obrzęku lub obrzęku kończyn w 4-tygodniowym okresie obserwacji (Dewey 2001), pogorszenia objawów ChP w 1-dniowym okresie obserwacji (Rascol 2010). W badaniu Hattori 2014 w 12-tygodniowej obserwacji zwiększoną liczbę eozynofiliów obserwowano u 25,8% pacjentów i nie zanotowano innych nieprawidłowości klinicznych w badaniach laboratoryjnych, a ból głowy związany z wycofaniem z badania wystąpił u 3,2% pacjentów.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla zmiennych ciągłych [wg tabl. 35 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Punkt końcowy [jednostka miary]	Badanie	Średnia (SD); n		Różnica (95% CI)
		APO + OTD	PLC + OTD	
Średnia liczba iniekcji, po których wystąpiły nudności [%]	Dewey 2001	4 (8,5) [#] ; n=20	0,6 (1,8) [#] ; n=9	-2,0 [#] ; p=0,49 [#]
Nasilenie nudności*		1,5 (b/d); n=20	1,2 (b/d); n=9	b/d (b/d); p=0,9
Zmiana czasu QTc po 20 min	Pfeiffer 2007	b/d (b/d); n=35	b/d (b/d); n=26	4,00 (b/d); p=0,3577
Zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji stojącej (20 min) [mmHg]		-4,2 (b/d); n=35	-0,3 (b/d); n=27	-3,9[#] (b/d), p=0,0481
Zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji siedzącej (20 min) [mmHg]		-3,4 (b/d); n=35	0,7(b/d); n=27	-4,1 [#] (b/d), p=0,0681
Zmiana ciśnienia skurczowego w pozycji stojącej (20 min) [mmHg]		-14,1 (b/d); n=35	-0,8 (b/d); n=27	-13,3[#] (b/d), p=0,0066
Zmiana ciśnienia skurczowego w pozycji siedzącej (20 min) [mmHg]		-10,9 (b/d); n=35	4,6 (b/d); n=27	-15,5[#] (b/d), p=0,0021
Zmiana tętna w pozycji siedzącej (20 min) [uderzenia/min]		1,2 (b/d); n=35	-3,4(b/d); n=27	4,6[#] (b/d), p=0,045
Zmiana stężenia kwasu moczowego we krwi (4 tygodnie) [mg/dl]	Dewey 2001	0,27(b/d); n=20	-0,34(b/d); n=9	0,61[#] (b/d), p=0,02

obliczenia własne; * Informacje zawarte w publikacji. × ocena nasilenia nudności była oceniana zgodnie z następującą skalą: 0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – wymioty.

Pomiędzy apomorfina podawaną z OTD w porównaniu do placebo z OTD wykazano istotne statystycznie:

- obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w pozycji stojącej oraz obniżenie ciśnienia skurczowego w pozycji siedzącej w 20 min po podaniu leku (Pfeiffer 2007);
- podwyższenie tętna w pozycji siedzącej 20 min po podaniu leku (Pfeiffer 2007);
- podwyższenie stężenia kwasu moczowego we krwi (Dewey 2001).

Pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano znamiennych statystycznie różnic dla następujących punktów końcowych: średnia liczba iniekcji, po których wystąpiły nudności, nasilenie nudności (Dewey 2001), zmiana czasu OT po 20 minutach po podaniu leku, zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji siedzącej po 20 min po podaniu leku (Pfeiffer 2007).

Analiza dodatkowa

W badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa po leczeniu apomorfina podawaną w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 92-93% pacjentów, z czego 27-36% stanowiły ciężkie zdarzenia niepożądane (Trosch 2008, LeWitt 2009). Ponadto w badaniach obserwowano:

- miejscowe zdarzenia niepożądane dotyczące zmian skórnych (0-100%; Ondo 2012, Tyne 2004, Frankel 1990, Hughes 1993), sinienia w miejscu iniekcji (0-15%; Ondo 2012, LeWitt 2009, Trosch 2008), wybroczyn (0-11,8%; Ondo 2012, LeWitt 2009, Trosch 2008);
- zdarzenia neuropsychiatryczne (0-14%; Frankel 1990, Hughes 1993), splątanie (2,8-4%; Tyne 2004, Pietz 1998), sedacja (13,7%; Trosch 2008), halucynacje wzrokowe (0-19%, Frankel 1990, Hughes 1993, Tyne

2004, Pietz 1998, LeWitt 2009), hiperseksualność (3-5%; Frankel 1990, Steiger 1992), koszmary nocne (6%; Hughes 1993), depresja (13%; LeWitt 2009);

- inne, takie jak: senność (w badaniu Frankel 1990 początkowo u większości pacjentów, w Ondo 2012, LeWitt 2009, Trosch 2008, Hughes 1993 od 17,9-22%, w tym ciężkie u 2%; Trosch 2008), zaburzenia snu (8-13%; Pietz 1998, LeWitt 2009); nudności (0,9-33,3%; Tyne 2004, Steiger 1992, Hughes 1993, Pietz 1998, LeWitt 2009, Trosch 2008), wymioty (12%; LeWitt 2009), biegunka (4%; Pietz 1998); ciężka biegunka (4%; Trosch 2008); niedociśnienie ortostatyczne (17-35,7%, Pietz 1998, Ondo 2012), niedociśnienie (1,9; Tyne 2004), ciężkie niedociśnienie (2%; Trosch 2008), bóle głowy (8-10,7%; Pietz 1998, LeWitt 2009, Ondo 2012), zawroty głowy (8-22%; Pietz 1998, Ondo 2012, Trosch 2008, LeWitt 2009); ziewanie (w badaniu Frankel 1990 początkowo u większości pacjentów, w Pietz 1998, LeWitt 2009, Trosch 2008, Ondo 2012 u 4-46,6%); upadki (19,6-33%; Trosch 2008, LeWitt 2009); ciężkie omdlenia (1,5%; LeWitt 2009), ciężkie osłabienie (2%; Trosch 2008), ciężkie zaburzenia chodu (2%; Trosch 2008), ciężkie zaburzenia mowy (2%; Trosch 2008), ciężkie kurcze mięśni (2%; Trosch 2008); pogorszenie dyskinez (17,9-24%; Ondo 2012, Trosch 2008, LeWitt 2009), w tym ciężkie (2%; Trosch 2008); nasilenie objawów choroby (13%; LeWitt 2009); szpiczak mnogi o ciężkim nasileniu (2%; Trosch 2008), rak podstawnomórkowy o ciężkim nasileniu (1,1%; LeWitt 2009); ból kończyn (12%; LeWitt 2009), ciężki ból kończyn (2%; Trosch 2008), ból stawów (14%; LeWitt 2009), obrzęk kończyn dolnych (11%; LeWitt 2009); ból pleców (11%; LeWitt 2009), ciężki ból w klatce piersiowej (1,3%; LeWitt 2009); wodnisty wyciek z nosa (11,8%; Trosch 2008); przekrwienie błony śluzowej (7-8%; Frankel 1990, Pietz 1998); ciężkie zapalenie płuc (2-4%; Trosch 2008, LeWitt 2009), zapalenie płuc zagrażające życiu pacjenta (2%; Trosch 2008), ciężkie zachyłkowe zapalenie płuc (1,3%; LeWitt 2009); uczucie ciężkości w stopniu ciężkim (2%; Trosch 2008); ciężka bradykardia (2%; Trosch 2008), tachykardia (3,6%; Ondo 2012), ciężka zastoinowa niewydolność serca (1,3%; LeWitt 2009), ciężka choroba tętnic wieńcowych (1,3%; LeWitt 2009), ciężkie migotanie przedsionków (1,1%; LeWitt 2009), zatrzymanie akcji serca w stopniu ciężkim (1,6%; LeWitt 2009); zakażenia układu moczowego (14%; LeWitt 2009), w tym ciężkie (3,1%; LeWitt 2009); ciężkie odwodnienie (3,3%; LeWitt 2009); ciężkie złamanie szyjki kości udowej (2%; LeWitt 2009); ciężka duszność (1,6%; LeWitt 2009); uderzenia gorąca (21,4%; Ondo 2012); eozynofilia (14%; Steiger 1992), odczyn Coombsa (1%; Tyne 2004); zgon niezwiązany z leczeniem (2-8%; Trosch 2008, Hughes 1993, Steiger 1992, Tyne 2004, LeWitt 2009); inne (7%; Frankel 1990).

Nie zaobserwowano przypadków bólu w klatce piersiowej (Ondo 2012).

Wśród przyczyn przerwania leczenia za pomocą apomorfiny podwanej w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych, poza zdarzeniami niepożądanymi, wymieniono również brak efektu terapeutycznego, zmianę sposobu leczenia, trudności w obsłudze urządzenia dawkującego apomorfine, niedostateczną skuteczność oraz utratę z okresu *follow-up*.

Zgodnie z **ChPL Apo-go PEN** stosowanie ocenianego produktu leczniczego wiąże się z następującymi działaniami niepożądanymi:

- występującymi bardzo często ($\geq 1/10$): reakcje w miejscu podania (guzki podskórne, stwardnienie, rumień, bolesność uciskowa, zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej), inne reakcje miejscowe (podrażnienie, świąd, powstawanie siniaków);
- występującymi często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zaburzenia neuropsychiatryczne (w tym przypadki przemijającej łagodnej dezorientacji i omamów wzrokowych), sedacja, senność, zawroty głowy/uczucie zbliżającego się omdlenia, ziewanie, nudności i wymioty;
- występującymi niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, dyskinezy w okresach *on*, niekiedy bardzo nasilone prowadzące do przerwania leczenia, epizody nagłych zaśnięć, niedociśnienie ortostatyczne, problemy z oddychaniem, miejscowe i uogólnione wysypki, martwica i owrzodzenia w miejscu podania, dodatni test Coombsa;
- występującymi rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): eozynofilia, reakcje alergiczne (anafilaksja i skurcz oskrzeli),
- występującymi 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) Agencja nie odnalazła dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostały przedstawione przez wnioskodawcę. Nie odnalazła również żadnych nowych komunikatów, które mogły pojawić się po dacie złożenia wniosku.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPL:

W wyniku przeszukiwania strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), 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 (EMA) 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 jej ostrożne stosowanie u pacjentów, którzy są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes* oraz należy unikać jednoczesnego jej stosowania z lekami wydłużającymi odstępowanie QT;
- U pacjentów leczonych lewodopą i/lub agonistami dopaminy (w tym apomorfiną) 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* (FDA) 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 1 z RCT (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 obniżyć skuteczność Apokynu (FDA/wrzesień 2010).
- z 2010 roku o przeciwwskazaniach do jednoczesnego stosowania apomorfiny i ondansetronu 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. ondansetron) 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;
- Niedokrwiłość hemolityczna (nie podjęto specyficznych działań regulacyjnych);
- Zespół rozlanego 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 powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych u pacjentów z chorobą Parkinsona, z fluktuacjami ruchowymi, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego literatury odnaleziono 6 badań RCT, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu (*Hattori 2014* – 4 punkty w skali Jadad, *Rascol 2010* – 5 punktów w skali Jadad, *Pfeiffer 2007* – 5 punktów w skali Jadad, *Dewey 2001* – 4 punkty w skali Jadad, *Østergaard 1995* – 4 punkty w skali Jadad, *van Laar 1993* – 5 punktów w skali Jadad). W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono 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 znaczna heterogeniczność badań włączonych do analizy głównej, 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 kliniczna

W wyniku przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej stwierdzono istotną statystycznie przewagę APO SC + OTD nad OTD + PLC w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: obniżenie wyniku w skali UPDRS III w czasie 10, 20 minut, 1 dnia (*Hattori 2014*, *Rascol 2010*, *Pfeiffer 2007*, *Dewey 2001*), częstość przełączeń na stan *on* (*Hattori 2014*, *Rascol 2010*), czas trwania stanów *on* (*Rascol 2010*), czas trwania opóźnienia przełączenia na stan *on* (*Rascol 2010*, *Pfeiffer 2007*, *Dewey 2001*), częstość uniknięcia stanów *off* (badanie *Dewey 2001*), zmiana czasu trwania stanów *off* (*Dewey 2001*, *Ostergaard 1995*), czas trwania ruchów minowolnych (*Østergaard 1995*), zmniejszenie zaburzeń motorycznych ocenianych w skali *hand-tapping* (*Dewey 2001*), a sprawność oceniana w teście szybkości stawiania kroków – WSST w czasie 7,5, 10, 15, 20 i 40 minut (*Pfeiffer 2007* oraz *Dewey 2001*). Ponadto nie można stwierdzić wpływu ocenianego leczenia na nasilenie dyskinez, ponieważ w pierwszej fazie badania *Dewey 2001* odnotowano istotne statystyczne różnice na korzyść placebo, a drugiej fazie badania brak takich różnic.

Nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami dla następujących punktów końcowych: liczba stanów *off* zarówno w ocenie pacjenta, jak i badacza (*Østergaard 1995*); obniżenie wyniku w skali UPDRS III w czasie 90 minut (*Dewey 2001*), jakość uzyskanej odpowiedzi na leczenie (*Dewey 2001*).

Skuteczność praktyczna

Stosowanie apomorfiny w postaci powtarzalnych iniekcji skutkowało istotną statystycznie redukcją czasu trwania stanu *off* o średnio 4 godziny (*Frankel 1990*) lub o średnio 20,5% (*Pietz 1998*) w porównaniu z wartościami początkowymi. W badaniu *Hughes 1993* także obserwowano redukcję w ww. punkcie końcowym (średnio 2,6 godzin), jednak nie podano informacji o znamienności statystycznej wyniku. Ponadto leczenie apomorfina związane było z istotnie statystycznym: zwiększeniem o średnio 1 stan *off* na dzień (*Pietz 1998*), lepszą oceną sprawności ruchowej w skali UPDRS po 20, 40 i 90 min w porównaniu do stanu wyjściowego (*Trosch 2008*).

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosił od 7,5-12 min, natomiast czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 40-60 min (Frankel 1990, Steiger 1992, Pietz 1998). Nie odnotowano istotnych zmian w odniesieniu do: oceny stanu pacjenta w skali H&Y w stanie *on* i stanie *off* (Pietz 1998), a także nasilenia (Pietz 1998, Trosch 2008) i trwania dyskinez (Pietz 1998) po przyjęciu apomorfiny (brak danych o znamienności statystycznej wyników). Natomiast stosowanie zwiększonej dawki apomorfiny wiązało się z dłuższą odpowiedzią na leczenie z jednoczesnym zwiększeniem nasilenia dyskinez (Frankel 1990). Stosowanie apomorfiny wiązało się z poprawą stanu ogólnego (znacząca i łagodna poprawa) w 75-84%, brakiem zmian w 21-17%, łagodnym pogorszeniem w 0-4% odpowiednio w ocenie pacjenta i badacza (Pietz 1998).

Bezpieczeństwo

W badaniach RCT w grupie stosującej APO SC + OTD w porównaniu z PLC+OTD stwierdzono istotnie statystycznie różnice w stosunku do: zwiększenia długości odcinka QT z przed dawki do stanu w 20 minucie, obniżenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w pozycji stojącej, obniżenia ciśnienia skurczowego w pozycji siedzącej, podwyższenia tętna w pozycji siedzącej w 20 min po podaniu leku (Pfeiffer 2007), podwyższenia stężenia kwasu moczowego we krwi (Dewey 2001).

Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane (Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Dewey 2001), nudności i wymioty (Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Dewey 2001), zawroty głowy (Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Dewey 2001), niedociśnienie ortostatyczne (Pfeiffer 2007, Rascol 2010), wodnisty wyciek z nosa (Pfeiffer 2007, Dewey 2001), ziewanie (Pfeiffer 2007, Dewey 2001), senność lub ospałość (Pfeiffer 2007, Dewey 2001), halucynacje lub splątanie (Dewey 2001), dyskinezy (Dewey 2001), zwiększenie długości odcinka RR (Pfeiffer 2007), nieprawidłowości w zapisie EKG (Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Dewey 2001), ból w klatce piersiowej (Dewey 2001), zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji (Dewey 2001), obrzęk lub obrzęk kończyn (Dewey 2001), pogorszenie objawów ChP (Rascol 2010).

W badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa po podaniu APO (wstrzyknięcia) obserwowano następujące działania niepożądane występujące u >10% pacjentów: ciężkie działania niepożądane, miejscowe działania niepożądane dotyczące zmian skórnych (w tym: sinienie w miejscu iniekcji, wybroczyny), działania neuropsychiatryczne (w tym: sedacja, halucynacje wzrokowe, depresja) oraz senność, zaburzenia snu, nudności, wymioty, niedociśnienie ortostatyczne, bóle głowy, zawroty głowy, ziewanie, upadki, pogorszenie dyskinez, nasilenie objawów choroby, ból kończyn, ból stawów, obrzęk kończyn dolnych, ból pleców, wodnisty wyciek z nosa, zakażenia układu moczowego, uderzenia gorąca, eozynofilia.

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

Według komunikatów bezpieczeństwa FDA, EMA oraz URPL wynika, iż stosowanie apomorfiny może się wiązać ze zwiększoną skłonnością do gier hazardowych, zwiększonym libido, podwyższoną aktywnością seksualną, wydłużeniem odstępu QT, ryzykiem wystąpienia zdarzeń psychiatrycznych, nadmiernej senności, niedokrwistości hemolitycznej oraz zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

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 nie odnaleziono badań ekonomicznych, które oceniałyby apomorfinę podawaną w postaci wstrzyknięć.

W dniu 12.11.2014 r. w AOTM w ww. bazach i portalu przeprowadzono aktualizująco-kontrolne wyszukiwanie badań ekonomicznych, w wyniku którego nie odnaleziono analiz oceniających wnioskowaną technologię medyczną.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena opłacalności zastosowania produktu leczniczego APO-go PEN, 10 mg/ml (apomorfina) roztwór do wstrzykiwań (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

Ocenę opłacalności przeprowadzono w ramach analizy kosztów użyteczności, gdzie ostatecznym wynikiem był inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu przez technologię wnioskowaną technologii opcjonalnej.

Porównywane interwencje

Analizę przeprowadzono dla porównania zastosowania produktu leczniczego APO-go PEN (apomorfina) 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dodanego do optymalnej terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi w porównaniu z optymalną terapią doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi.

Perspektywa

Obliczenia przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (NFZ i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analiza została przeprowadzona w 10-letnim horyzoncie czasowym.

Dyskontowanie

Koszty dyskontowano na poziomie 5% rocznie, a wyniki zdrowotne na poziomie 3,5% rocznie zgodnie z wytycznymi HTA.

Koszty

Uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty leków (apomorfina, optymalne leczenie doustne - OTD), koszt podania apomorfiny, koszt hospitalizacji w ramach, której następuje ustalanie dawki progowej leku, koszty monitorowania stanu chorego, koszty związane z zaawansowaniem choroby Parkinsona (zależne od łącznego czasu trwania stanów *off* w ciągu dnia oraz stadium zaawansowania w skali Hoehn-Yahra).

Wnioskodawca nie zidentyfikował kosztów niemedycejskich, które potencjalnie mogłyby stanowić koszty różniące oraz pominął koszty pośrednie. Nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów związanych ze świadczeniami realizowanymi przez lekarza poz oraz pielęgniarkę poz w ramach kosztów ogólnych choroby, gdyż uznano je za nieróżniące porównywane opcje terapeutyczne.

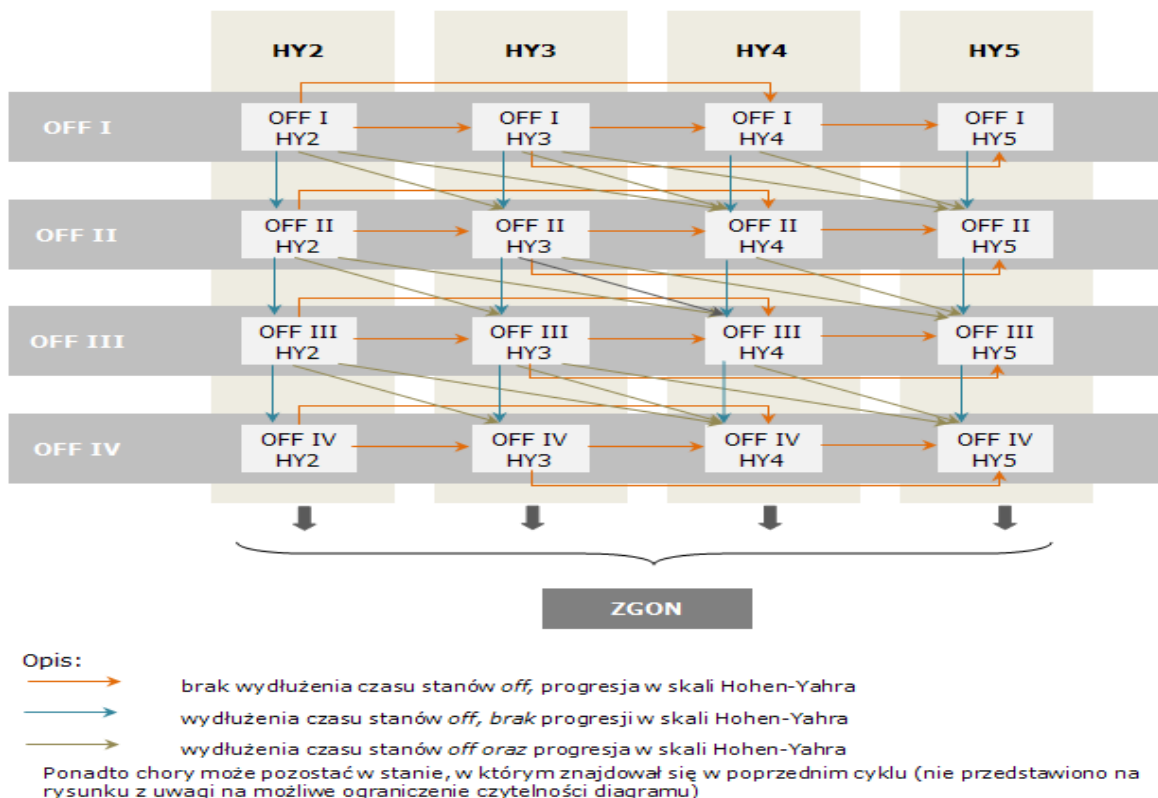
Model

Obliczenia przeprowadzono w oparciu o model Markowa (model kohortowy), służący wymodelowaniu przebiegu choroby Parkinsona. Skonstruowano go w programie *Microsoft Excel 2007*.

W modelu rozpatrywano stany:

- 1) zależne od łącznego czasu stanów *off* w ciągu dnia (stany określane jako „OFF”)
 - o OFF I – łączny czas stanów *off* wynosi co najwyżej 25% czasu czuwania w ciągu dnia,

- o OFF II – pacjent znajduje się w stanie *off*, przez 26-50% czasu czuwania w ciągu dnia,
 - o OFF III – łączny czas stanów *off* wynosi co najwyżej 51-75% czasu czuwania w ciągu dnia,
 - o OFF IV – pacjent znajduje się w stanie *off*, przez co najmniej 76% czasu czuwania w ciągu dnia,
- 2) zależne od stopnia zaawansowania choroby Parkinsona określonego skalą Hoehn-Yahr (HY). W modelu rozpatrywano stopnie 2 do 5 nasilenia choroby Parkinsona (HY2-HY5).
- 3) zgon (stan terminalny, pochłaniający).



Założenia:

- Ustalono, że długość cyklu w modelu, odpowiadająca częstości zmian stanu zdrowia chorego, wynosi ok 1 roku na podstawie badań: *Hughes 1993* oraz *Frankel 1990*.
- Ze względu na długość cyklu w modelu (1 rok) uwzględniono korektę połowy cyklu zarówno dla efektów zdrowotnych, jak i kosztów (niniejszej korekty nie zastosowano dla kosztów związanych z wprowadzeniem leczenia apomorfina i ustalaniem dawki progowej leku).
- Na podstawie wyników badania *Hughes 1993* założono, że skuteczność terapii apomorfina (skrócenie czasu trwania stanów *off*) u pacjentów leczonych w postaci przerywanych bolusów podskórnych utrzyma się przez co najmniej 4 lata terapii. W tym czasie wszyscy chorzy znajdujący się w stanie OFF II po zastosowaniu terapii apomorfina trafiają do stanu OFF I. Po tym okresie dla ramienia apomorfina przyjęto stałe roczne prawdopodobieństwo progresji do kolejnego gorszego stanu OFF.
- Wyjściowy rozkład stanów *off* w ramieniu komparatora przyjęto na takim samym poziomie jak dla apomorfina. Następnie założono stałe roczne prawdopodobieństwo progresji choroby (występuje zarówno możliwość pogorszenia w stanach OFF i/lub stadiach zaawansowania choroby w skali HY) – na podstawie publikacji *Davey 2001* i *Lowin 2011*.
- Analizowane badania kliniczne nie dostarczają informacji o wpływie leczenia apomorfina na stadium zaawansowania choroby Parkinsona w skali HY, dlatego przyjęto, że niezależnie od stosowania leczenia aktywnego u chorych może nastąpić progresja zaawansowania choroby (pacjent może pozostać w tym samym stadium lub przejść do gorszego stadium zaawansowania w skali HY).
- 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 terapią doustną.
- Badania *Hughes 1993* oraz *Frankel 1990* określają zużycie jedynie lewodopy w ramach leków optymalnej terapii doustnej. Przyjęto zatem, że wydatki poniesione na doustne leki przeciwparkinsonowe stanowią jedynie koszty preparatów lewodopy. Podejście takie jest założeniem

konserwatywnym z uwagi na niższy koszt lewodopy (z inhibitorem dekarboksylazy) w odniesieniu do kosztów agonistów receptorów dopaminowych (pirybedyl, ropinirol), biperidenu, amantadyny, selegiliny czy bromokryptyny obecnie refundowanych w ramach wykazu leków refundowanych we wskazaniu: choroba Parkinsona.

- Koszt zastosowania lewodopy dla pierwszego roku oszacowano przy uwzględnieniu dawki wyjściowej, natomiast w kolejnych cyklach modelu przyjęto stałą dzienną dawkę lewodopy uwzględniającą procentową zmianę dawkowania wynikającą z zastosowania apomorfiny. W analizie podstawowej dawkowanie lewodopy w ramieniu komparatora przyjęto na poziomie 883 mg/dzień, czyli wartości dla okresu przed zastosowaniem leczenia apomorfiną. Dodatkowo założono, utrzymanie się przyjętej dawki w całym horyzoncie analizy. Pacjenci przerywający leczenie apomorfiną, wracają do początkowej zwiększonej dawki lewodopy. Utrzymanie stałej dawki lewodopy w ramieniu komparatora jest założeniem konserwatywnym, na niekorzyść interwencji. W rzeczywistości można przypuszczać, że wraz ze wzrostem zaawansowania choroby Parkinsona zużycie doustnych leków przeciwparkinsonowych będzie rosnąć.
- Przyjęto, że przez pierwsze dwa miesiące terapii apomorfiną (wg publikacji Bogucki 2013) pacjenci przyjmują pełną, zgodną z ChPL APO-go PEN dawkę domerydonu, w dziennej dawce równej 60 mg (3 × 20 mg). Po tym okresie przyjęto możliwość obniżenia dawki domperidonu – średnie zużycie leku po stabilizacji leczenia apomorfiną zaczerpnięto z publikacji Hughes 1993 oraz Frankel 1990.

Tabela 21. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

Parametr		Wartość					Źródło
Parametry dotyczące skuteczności							
Czas w stanie off u pacjentów leczonych apomorfiną (rozkład pacjentów pomiędzy stany OFF rozważane w modelu)	Cykl modelu	OFF I	OFF II	OFF III	OFF IV	Czas trwania stanów off przed oraz w trakcie leczenia apomorfiną oszacowano jako średnią ważoną liczebnością próby: Hughes 1993, Frankel 1990. Długość terapii przyjęto na podstawie badania Hughes 1993.	
	0	0	1	0	0		
	1	1	0	0	0		
	2	1	0	0	0		
	3	1	0	0	0		
4	1	0	0	0			
Czas w stanie off u pacjentów leczonych OTD	Stan modelu		Wyjściowo			Przyjęto taki sam rozkład wyjściowy jak dla ramienia apomorfiny.	
	OFF I		0				
	OFF II		1				
	OFF III		0				
OFF IV		0					
Zaawansowanie choroby Parkinsona wg skali Hoehn-Yahra		HY2: 0,171 HY3: 0,229 HY4: 0,600 HY5: 0,000					Charakterystyka wyjściowa z RCT: van Laar 1993, Rascol 2010, dla których raportowano dany parametr (średnia ważona liczebnością próby)
Progresja choroby (roczne prawdopodobieństwo)		OFF I → OFF II: 0,238 OFF II → OFF III: 0,143 OFF III → OFF IV: 0,084 HY2 → HY3: 0,144 HY2 → HY4: 0,040 HY3 → HY4: 0,163 HY3 → HY5: 0,010 HY4 → HY5: 0,107					Oszacowano na podstawie 6-miesięcznego prawdopodobieństwa z badań: Lowin 2011 i/lub Davey 2001
Przerwanie leczenia w trakcie:	ustalania dawki progowej apomorfiny	0,058					Odsetki przerwania z RCT: Rascol 2010, Østergaard 1995, Dewey 2001, Hattori 2014 oszacowane jako średnia ważona liczebnością próby
	stabilizacji leczenia apomorfiną	0,099					Oszacowano na podstawie badania Hughes 1993
Prawdopodobieństwo zgonu (roczne ryzyko zgonu)		H&Y2 → zgon: 0,020 H&Y3 → zgon: 0,040 H&Y4 → zgon: 0,135 H&Y5 → zgon: 0,399					Oszacowano na podstawie 6-miesięcznego prawdopodobieństwa z badań: Lowin 2011 i/lub Davey 2001
Użyteczność stanów zdrowia							
Użyteczności stanów zdrowia	Czas trwania stanów off w ciągu fazy czuwania	ChP wg skali Hoehn-Yahra				Publikacja Lowin 2011 dla 3-5 st. wg Hoehn-Yahra (z nieopublikowanymi badaniami dla produktu Duodopa – kwestionariusz EQ-5D) i Palmer 2000 dla 2 st. wg ww. skali (metoda loterii)	
		2 st.	3 st.	4 st.	5 st.		
		0-25%	0,720	0,643	0,387		0,131
		26-50%	0,720	0,555	0,299		0,043
		51-75%	0,660	0,467	0,211		-0,045
>75%	0,490	0,379	0,123	-0,133			
Koszty z perspektywy NFZ / wspólnej							

Roczny koszt apomorfiny we wstrzyknięciach [PLN]		bez RSS: [redacted] z RSS: [redacted]	Na podstawie informacji od wnioskodawcy i dawkowania z badań: <i>Hughes 1993 i Frankel 1990</i> (średnia ważona liczebnością próby)			
Roczny koszt doustnego leczenia standardowego [PLN]	w ramieniu apomorfiny	1 cykl: 1 723,22 / 1 837,08 Kolejne cykle: 1 644,64 / 1 753,32	Średni koszt za mg lewodopy wg obwieszczenia MZ z dnia 24.06.2014 r. ważony udziałem opakowań wg danych NFZ I-IV 2014 r., zużycie leku na podstawie: <i>Hughes 1993 i Frankel 1990</i>			
	w ramieniu komparatora	1 cykl: 1 723,22 / 1 837,08 Kolejne cykle: 1 723,22 / 1 837,08				
Roczny koszty podania apomorfiny [PLN]		0,00 / 903,34	Koszt wyznaczony w oparciu o koszt opakowań igieł do piór insulinowych dostępnych w aptekach internetowych, zużycie igieł określono na podstawie badań: <i>Frankel 1990 i Pietz 1998</i>			
Roczny koszt ustalania dawki progowej leku [PLN]		1 144 / 1 144	Hospitalizacja w ramach grupy JGP: A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN wg zarządzenia nr 23/2014/DSOZ Prezesa NFZ + cena za punkt (52 PLN)			
Roczny koszt domperydony [PLN]		1 cykl: 0,00 / 1 138,28 Kolejne cykle: 0,00 / 936,03	Cenę preparatu Oropereidys wg danych IMS Health z 2013 r. dla Łotwy (doliczono VAT, marżę hurtową i detaliczną), zużycie wg badań: <i>Hughes 1993 i Frankel 1990</i>			
Roczny koszt opieki specjalistycznej [PLN]		APO-PEN+OTD: 1 rok: 234,68 / 234,68 kolejne lata: 203,39 / 203,39 OTD: 1 rok: 135,59 / 135,59 Kolejne lata: 135,59 / 135,59	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu i W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu wg załącznika nr 7 do zarządzenia nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ + średnia cena punktu w poradniach neurologicznych w Polsce w 2014 r., zużycie zasobów na podstawie 2 opinii ekspertów medycznych			
Roczny koszty ogólne choroby Parkinsona [PLN]		Stan		Średni łączny koszt		Koszt oszacowano w oparciu o publikację <i>Findley 2011</i> (zużycie zasobów) oraz polskie dane kosztowe: dotyczące hospitalizacji, badań diagnostycznych oraz porad ambulatoryjnych*. W związku z brakiem danych w badaniu <i>Findley 2011</i> dla stanu OFF IV/H&Y 3 i (brak pacjentów) jego koszty oszacowano jako średnią z kosztów ponoszonych dla stanów: OFF I/H&Y 3, OFF II/H&Y 3, OFF III/H&Y 3. Taki sam sposób postępowania przyjęto dla obliczenia kosztu dla stanu OFF IV/H&Y 2 - średnia z kosztów dla stanów OFF I/H&Y 2, OFF II/H&Y 2 i OFF III/H&Y 2.
		OFF I	2 H&Y	767,12		
			3 H&Y	1 139,09		
			4 H&Y	1 729,92		
			5 H&Y	2 540,11		
		OFF II	2 H&Y	710,20		
			3 H&Y	1 474,25		
			4 H&Y	4 742,25		
		OFF III	5 H&Y	7 908,36		
			2 H&Y	371,37		
			3 H&Y	973,65		
		OFF IV	4 H&Y	3 291,81		
			5 H&Y	7 477,71		
			2 H&Y	616,23		
3 H&Y	1 195,66					
4 H&Y	678,50					
	5 H&Y	9 041,42				

*najwyższa cena za 1 mg leku z uwzględnionych krajów o zbliżonym do Polski PKB i z regionu Europy Środkowo-Wschodniej, tj.: Estonii, Grecji, Litwy, Łotwy i Rumunii. ** w koszcie hospitalizacji uwzględniono: świadczenie JGP A35C: Choroby zwyrodnieniowe OUN wg zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa NFZ + cenę za punkt (52 PLN), w koszcie porad specjalistycznych: W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu wg zarządzeniu nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ + średnią cenę za punkt w poradniach neurologicznych w Polsce – stan na dzień 17.03.2014 r. (8,94 PLN), w koszcie badań diagnostycznych (RM, TK, SPECT) wg katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK), stanowiącego załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ.

Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników podstawowej analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, oceniającą wpływ niepewności oszacowań parametrów modelu.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Brak możliwości wykorzystania jednego źródła danych dla użyteczności, z powodu braku wystarczających informacji dotyczących wszystkich branych pod uwagę stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z chorobą Parkinsona. Przyjęte w analizie dane dotyczące użyteczności dla rozważanych stanów modelu pochodzą z wiarygodnych źródeł, jednak należy mieć na uwadze, że wykorzystywanie danych z różnych źródeł może prowadzić do wniosków obarczonych błędem.
- 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). Jego koszt oszacowano wybierając największą cenę preparatu Oropereidys (zarejestrowany w Polsce) dostępnego w krajach o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Polski (Estonia, Grecja, Łotwa, Litwa) oraz z kraju z regionu Europy Środkowo-Wschodniej (Rumunia). Założenie takie może

stanowią pewne ograniczenie, z uwagi na niepewność rzeczywistych kosztów terapii domperidonem w sytuacji jego dostępności na rynku polskim.

- 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 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* wzięło udział 60 lekarzy (40 neurologów i 20 geriatrów) z Wielkiej Brytanii. Ocenie poddano 302 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (3-5 w skali HY). 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. Wnioskodawca uznał 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. Ponadto badanie *Findley 2011* nie dostarcza informacji o 2 stadium zaawansowania w skali Hoehn-Yahra (HY 2), dlatego koszty dla tych stanów oszacowano na podstawie kosztów dla pozostałych stadiów zaawansowania: 3-5 w skali HY w odpowiednich stanach OFF.
- Naliczanie 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, wnioskodawca uznał, 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 22. 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	Uzasadnienie podano w roz. 3.1.2. niniejszej AWA
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK/?	Przyjęto perspektywę płatnika i wspólną, ale należy zauważyć, że zaawansowana choroba Parkinsona wiąże się również z wysokimi kosztami z perspektywy społecznej, ze względu na konieczność częściowej lub całodziennej opieki nad pacjentami, w związku z czym wnioskodawca mógł przeprowadzić analizę także z perspektywy społecznej.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie)	TAK	W AKL wnioskodawcy wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść APO-go PEN+OTD w porównaniu do PLC+OTD w stosunku do klinicznie istotnych punktów końcowych (patrz roz. 3.4. niniejszej

zostały wykazane w analizie klinicznej?		AWA).
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Analizę przeprowadzono w 10 letnim horyzoncie, wnioskodawca twierdzi, że jest on „wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi zarówno w zakresie kosztów oraz efektów zdrowotnych”. Wartym zaznaczenia jest fakt, że skrócenie horyzontu czasowego analizy znacząco podwyższa współczynnik ICUR (patrz. Roz. 4.5.3. niniejszej AWA).
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?	TAK	Należy mieć na uwadze, że wnioskodawca nie szacował kosztów pośrednich dotyczących m.in. samych pacjentów, jak i ich opiekunów, które są tak ważne w leczeniu chorób przewlekłych, takich jak ChP.
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 AWA).

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca poinformował o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej w celu ujawnienia ewentualnych błędów. Walidację tę wykonał poprzez wprowadzenie do modelu zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Podał również, iż nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej, ponieważ w modelu wykorzystano już dane z praktyki klinicznej apomorfiny oraz walidacji konwergencji, ponieważ nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla apomorfiny w postaci wstrzyknięć podskórnych we wnioskowanym wskazaniu.

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

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

Weryfikacja Agencji wykazała, że model działa prawidłowo, nie odnaleziono błędów w obliczeniach i w ekstrakcji danych.

Należy mieć jednak na uwadze, że autorzy AE wnioskodawcy w analizie wrażliwości pomimo, że testowali parametry, które mogłyby wpłynąć na zmianę wyników z analizy podstawowej, nie uwzględnili najbardziej skrajnych wyników z dostępnych badań dotyczących, np. dawkowania leków, w związku z czym Agencja przeprowadziła wyczenia własne (patrz roz. 4.5.4.).

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.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania APO-go PEN+OTD vs OTD w 10-letnim horyzoncie czasowym [wg tab. 47 AE wnioskodawcy].

Efekty zdrowotne	APO-go PEN+OTD	OTD
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	2,039	1,672

Tabela 24. Zestawienie kosztów dla porównania APO-go PEN+OTD vs OTD w 10-letnim horyzoncie czasowym [wg tab. 47 AE wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	APO-go PEN+OTD	OTD
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Łączny koszt apomorfiny		0
Koszty podania apomorfiny	0	0
Koszty ustalania dawki progowej	1 144	0
Koszty doustnych leków przeciwparkinsonowych	7 978	
Koszty premedykacji domperidonem	0	0
Koszty monitorowania	888	642
Koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona	11 494	16 605
Koszty łączne		
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Łączny koszt apomorfiny		0
Koszty podania apomorfiny	2 917	0
Koszty ustalania dawki progowej	1 144	0
Koszty doustnych leków przeciwparkinsonowych	8 505	
Koszty premedykacji domperidonem	3 196	0
Koszty monitorowania	888	642
Koszty ogólne leczenia choroby Parkinsona	11 494	16 605
Koszty łączne		

*wyniki bez RSS / z RSS.

Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [wg tab. 48-49 AE wnioskodawcy].

Parametr	APO-go PEN+OTD vs OTD
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 0,367
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG]	140 162 /
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG]	157 679 /

*wyniki bez RSS / z RSS.

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej przez autorów AE wnioskodawcy dla porównania APO-PEN/OTD vs OTD wskazują, że dodanie apomorfiny w postaci przerywanych bolusów podskórnych do optymalnej terapii doustnej lekami przeciwparkinsonowymi jest strategią droższą zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej (bez względu na zastosowanie lub nie zastosowanie RSS), jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem.

Z analizy wynika, że z perspektywy NFZ koszt zyskania 0,37 QALY przy zastąpieniu komparatora interwencją wynosi 140,16 tys. zł bez uwzględnienia RSS oraz z zastosowaniem RSS. Z perspektywy wspólnej współczynnik ICUR wyniósł 157,68 tys. zł bez uwzględnienia RSS oraz z zastosowaniem RSS.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W związku z faktem, że nie zachodzi art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera RCT dowodzące wyższości leku nad technologią dotychczas refundowaną w danym

wskazaniu, poniżej przedstawiono wartość progową ceny zbytu netto produktu leczniczego APO-go PEN, przy której wartość ICUR jest równa progowi opłacalności (3xPKB).

Tabela 26. Cena progowa APO-go PEN [wg tab. 48-49 AE wnioskodawcy].

Perspektywa	Progowa cena zbytu netto APO-go PEN
podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	362,58 / []
wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	309,38 / []

*wyniki bez RSS / z RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego APO-go PEN wynosi **362,58 zł** (z RSS: []) z perspektywy NFZ oraz **309,38 zł** (z RSS: []) z perspektywy wspólnej.

Należy mieć na uwadze, że od dnia 05.11.2014 r. obowiązuje nowa wysokość progu opłacalności (119 577 zł), w związku z czym w obliczeniach własnych Agencji przedstawiono progową cenę zbytu netto dla wnioskowanej technologii medycznej zgodną z nowym progiem.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [wg tab. 46, 50-51 AE wnioskodawcy, uzupełnienia i modelu ekonomicznego].

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna			
		ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do ICUR w analizie podstawowej [%]	Progowa CZN dla danego ICUR [zł/opakowanie]	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do ICUR w analizie podstawowej [%]	Progowa CZN dla danego ICUR [zł/opakowanie]	
Analiza podstawowa		140 162 / █████	-	362,58 / █████	157 679 / █████	-	309,38 / █████	
Utrzymanie efektu leczenia apomorfina [założenie]		2 lata	166 014 / █████	18% / █████	307,28 / █████	186 380 / █████	18% / █████	254,07 / █████
Średnia dawka apomorfiny	średnia ważona z 3 badań ^A	12,4 mg	130 768 / █████	-7% / █████	387,20 / █████	148 229 / █████	-6% / █████	330,65 / █████
	min wg Frankel 1990	10,2 mg	105 543 / █████	-25% / █████	473,02 / █████	122 852 / █████	-22% / █████	404,77 / █████
	max wg Hughes 1993	15,10 mg	161 357 / █████	15% / █████	316,93 / █████	179 002 / █████	14% / █████	269,93 / █████
Koszt apomorfiny - zużycie wg ChPL APO-go PEN (1 wstrzykiwacz/48 godz.)		15	160 218 / █████	14% / █████	319,08 / █████	177 856 / █████	13% / █████	271,80 / █████
Roczny koszt podania apomorfiny (liczba wstrzyknięć)	min. wg Hughes 1993	0 / 364,99 ^B zł	140 162 / █████	0% / █████	362,58 / █████	152 946 / █████	-3% / █████	323,77 / █████
	max. wg Hughes 1993	0 / 1 277,45 ^B zł	140 162 / █████	0% / █████	362,58 / █████	160 969 / █████	2% / █████	299,39 / █████
Dawka OTD - lewodopy (w ramieniu interwencji / komparatora)	min wg Frankel 1990	1 cykl: 854 / 854 mg; Kolejne cykle: 815 / 854 mg	140 177 / █████	0% / █████	362,54 / █████	157 696 / █████	0% / █████	309,34 / █████
	max wg Hughes 1993	1 cykl: 900 / 900 mg; Kolejne cykle: 859 / 900 mg	140 152 / █████	0% / █████	362,62 / █████	157 669 / █████	0% / █████	309,42 / █████
Koszt OTD [średnia ważona z 3 RCT] ^A (1 cykl / kolejne cykle)		APO-PEN: 1 697,04 / 1 745,53 ^B zł; OTD: 1 697,04 / 1 697,04 ^B zł	140 983 / █████	1% / █████	360,09 / █████	158 555 / █████	1% / █████	306,72 / █████
Dawka domperydony - rocznie	min wg Hughes 1993	1 cykl: 7 747 mg Kolejne cykle: 6 481 mg	140 162 / █████	0% / █████	362,58 / █████	156 482 / █████	-1% / █████	313,03 / █████
	max wg Frankel 1990	1 cykl: 11 151 mg, Kolejne cykle: 9 001 mg	140 162 / █████	0% / █████	362,58 / █████	159 514 / █████	1% / █████	303,81 / █████
Koszt domperydony	Zużycie - średnia ważona z 3 badań ^A	1 cykl: 0 / 1 069,59 ^B zł; Kolejne cykle: 0 / 826,53 ^B zł	140 162 / █████	0% / █████	362,58 / █████	156 812 / █████	-1% / █████	312,02 / █████

	-50%	1 cykl: 0 / 569,14 ^B zł; Kolejne cykle: 0 / 468,02 ^B zł	140 162 /	0% /	362,58 /	153 329 /	-3% /	322,59 /
	+100%	1 cykl: 0 / 2 276,55 ^B zł; Kolejne cykle: 0 / 1872,06 ^B zł	140 162 /	0% /	362,58 /	166 381 /	6% /	282,96 /
Koszty opieki specjalistycznej (1 cykl / kolejne cykle)		APO-PEN: 125,16 / 125,16 OTD: 83,44 / 83,44 zł	139 860 /	0% /	363,50 /	157 377 /	0% /	310,30 /
		APO-PEN: 344,19 / 281,61 OTD: 187,74 / 187,74 zł	140 464 /	0% /	361,68 /	157 982 /	0% /	308,46 /
Zmiana kosztów ogólnych ChP		Wariant 1 ^C	139 845 /	0% /	363,55 /	157 363 /	0% /	310,34 /
		Wariant 2 ^D	139 916 /	0% /	363,33 /	157 434 /	0% /	310,13 /
		Wariant 3 ^E	139 367 /	-1% /	365,00 /	156 885 /	-1% /	311,80 /
Koszty ogólne ChP [założenie]		-50%	147 121 /	5% /	341,45 /	164 638 /	4% /	288,25 /
		+100%	126 244 /	-10% /	404,86 /	143 761 /	-9% /	351,66 /
Alternatywne użyteczności dla 2 stopnia zaawansowania ChP w skali H&Y ^F			134 732 /	-4% /	376,21 /	151 571 /	-4% /	323,02 /
Użyteczności ≥0 ^G			146 012 /	4% /	349,03 /	164 261 /	4% /	295,82 /
Zaawansowanie ChP wg skali Hoehn-Yahra	wg Laar 1993	HY2: 0,0; HY3: 0,4; HY4: 0,6; HY5: 0,0	128 312 /	-8% /	394,42 /	144 531 /	-8% /	341,18 /
	wg Rascol 2010	HY2: 0,2; HY3: 0,2; HY4: 0,6; HY5: 0,0	142 258 /	1% /	357,45 /	160 005 /	1% /	304,25 /
Przerwanie leczenia w fazie ustalania dawki progowej	min. wg Hattori 2014	0,032	140 078 /	0% /	362,84 /	157 596 /	0% /	309,64 /
	max. wg Ostergaard 1995	0,105	140 325 /	0% /	362,09 /	157 843 /	0% /	308,89 /
Przerwanie leczenia w trakcie stabilizacji leczenia apomorfina [na podst. Deleu 2004]		0,116	136 626 /	-3% /	371,41 /	153 738 /	-2% /	318,15 /
Dyskontowanie		0% efekty, 0% - koszty	140 108 /	0% /	362,85 /	157 591 /	0% /	309,81 /
		0% efekty, 5% - koszty	124 373 /	-11% /	405,53 /	139 917 /	-11% /	352,32 /
		5% efekty, 5% - koszty	147 043 /	5% /	346,75 /	165 421 /	5% /	293,56 /
Horyzont czasowy (okres obserwacji z	wg Hughes 1993	4 lata	178 433 /	27% /	289,90 /	200 935 /	27% /	236,18 /

badań dot. skuteczności apomorfiny)	wg Frankel 1990	1 rok	454 173 / []	224% / []	94,41 / []	509 211 / []	223% / []	39,95 / []
-------------------------------------	-----------------	-------	---------------	------------	-------------	---------------	------------	-------------

CZN – cena zbytu netto. *wyniki bez RSS / z RSS. ^A Hughes 1993, Frankel 1998, Pietz 1998. ^B odpowiednio z perspektywy NFZ / z perspektywy wspólnej. ^C stanom OFF I/H&Y 2, OFF II/H&Y 2, OFF III/H&Y 2 oraz OFF IV/H&Y 2 przypisano odpowiednio koszty stanów OFF I/H&Y 3, OFF II/H&Y 3, OFF III/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 3. ^D przyjęto równowartość 50% kosztów stanów OFF I/H&Y 3, OFF II/H&Y 3, OFF III/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 3. ^E z uwagi na ograniczoną liczbę lub brak chorych w stanach OFF IV/H&Y 3 oraz OFF IV/H&Y 4, ww. stanom przypisano odpowiednio koszty stanów OFF III/H&Y 3 oraz OFF III/H&Y 4, uznając je za stany o zbliżonej charakterystyce (ten sam H&Y, sąsiadujący OFF). ^F wartości użyteczności dla chorych z liczbą punktów w skali Hoehn-Yahra: 1,5, oceniane za pomocą metody loterii na podstawie Palmer 2000. ^G wykorzystano wartości użyteczności dla chorych z liczbą punktów w skali Hoehn-Yahra: 1,5 oceniane za pomocą metody loterii (Palmer 2000) oraz założono, że użyteczności stanów zdrowia mogą przyjmować wartości jedynie w zakresie od 0 do 1, tj. dla wartości ujemnych przyjęto wartość 0.

Biorąc pod uwagę próg opłacalności = 119 577 zł. analiza wrażliwości wykonana przez autorów AE wnioskodawcy wykazała, że produkt leczniczy APO-go PEN we wnioskowanym wskazaniu stawał się technologią kosztowo-efektywną przy zastosowaniu najniższej średniej dziennej dawki apomorfiny z perspektywy NFZ w wariacie zarówno z, jak i bez RSS (↓ []% w stosunku do analizy podstawowej) oraz z perspektywy wspólnej w wariacie z RSS (↓ [] w stosunku do analizy podstawowej), a także przy zmianie parametrów takich jak: zmiana kosztów ogólnych ChP o +100%, dyskontowanie 0% dla efektów i 5% dla kosztów (dla obu parametrów ↓ o []% w stosunku do analizy podstawowej), stadium zaawansowania pacjentów z ChP wg skali H&Y na podstawie danych z badania van Laar 1993 (↓ o [] w stosunku do analizy podstawowej), średnia dawka apomorfiny (ważona liczebnością pacjentów z 3 badań; ↓ o [] w stosunku do analizy podstawowej) z perspektywy NFZ w wariacie z RSS.

Uwzględniając próg opłacalności = 111 381 zł/QALY wyniki analizy wrażliwości pokazały, że wnioskowana technologia medyczna stawała się opłacalna z perspektywy NFZ w wariacie z/bez RSS jedynie przy zmianie średniej dziennej dawki apomorfiny na najniższą.

Wartym zaznaczenia jest fakt, że w analiz wrażliwości współczynnik ICUR był najwyższy przy skróceniu horyzontu czasowego na 4 lata i 1 rok (odpowiednio ↑ o [] []% w porównaniu z analizą podstawowa) zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

Dodatkowe wyniki analizy wrażliwości przy testowaniu skrajnych wartości dla parametrów uwzględnionych w powyższej tabeli przedstawiono w roz. 4.5.4. niniejszej AWA.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze wzrostem wysokość progu opłacalności z 111 381 do 119 577 zł za QALY, przeprowadzono wyliczenia Agencji z wykorzystaniem modelu ekonomicznego wnioskodawcy, które przedstawiono poniżej.

Tabela 28. Cena progowa APO-go PEN [oszacowania własne].

Perspektywa	Progowa cena zbytu netto APO-go PEN
podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	387,48/ []
wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	334,28 / []

*wyniki bez RSS / z RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego APO-go PEN wynosi **387,48** (z RSS: []) z perspektywy NFZ **oraz 334,28 zł** (z RSS: []) z perspektywy wspólnej.

Ponadto w związku z brakiem testowania w analizie wrażliwości najbardziej skrajnych dostępnych danych dla: dziennej dawki apomorfiny, kosztów podania apomorfiny z uwzględnieniem liczby wstrzyknięć na dobę, dziennej dawki lewodopy, dziennej dawki domperidonu wykonano także wyliczenia Agencji, które przedstawiono poniżej. W niniejszych oszacowaniach wzięto pod uwagę maksymalne wartości dla ww. parametrów wg ChPL APO-go i/lub wg badań oceniających skuteczność praktyczną apomorfiny: *Hughes 1993, Frankel 1990 lub Pietz 1998* (górne wartości zakresu) lub wg opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTM (maksymalne wartości).

Dodatkowo do oszacowania parametrów dotyczących wyjściowej charakterystyki populacji, tj.: stadium zaawansowania ChP wg HY, które określono w analizie podstawowej wnioskodawcy na podstawie badania *van Laar 1993 i Rascol 2010* – dodano dane z badania *Hattori 2014* oraz testowano je osobno.

Wg oszacowań AOTM największy wpływ na wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy miało przyjęcie maksymalnej dziennej dawki apomorfiny, co powodowało wzrost współczynnika ICUR o 136-[]% z perspektywy NFZ i o 122-[]% z perspektywy wspólnej odpowiednio bez/z zastosowania RSS (wg opinii eksperckich) oraz o 370-[]% z perspektywy NFZ i o 330-[]% z perspektywy wspólnej odpowiednio bez/z zastosowania RSS (średniej ważonej z górnych wartości zakresu).

Wnioskowana technologia stawała się opłacalna przy zmianie dziennej dawki lewodopy na maksymalną (górną wartość zakresu z badania *Pietz 1998*) z perspektywy NFZ w wariancie z RSS.

Pozostałe testowane wartości parametrów nie wpływały na zmianę wnioskowania z analizy podstawowej, przy czym należy zwrócić uwagę, że przy uwzględnieniu wartości wyjściowych dotyczących stadium zaawansowania wg HY z badania *Hattori 2014*, wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ z zastosowanym RSS była niewiele wyższa niż aktualnie obowiązującego progu opłacalności.

Tabela 29. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [obliczenia własne].

Zmieniony parametr		Wartość w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
			ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do ICUR w analizie podstawowej [%]	Progowa CZN dla danego ICUR [zł/opakowanie] ^B	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do ICUR w analizie podstawowej [%]	Progowa CZN dla danego ICUR [zł/opakowanie] ^B
Analiza podstawowa			140 162 /	-	387,48 /	157 679 /	-	334,28 /
Dzienna dawka apomorfiny	Górna wartość zakresu wg Hughes 1993	58,67 mg ^A	657 648 /	369,2 /	82,65 /	678 277 /	330,2 /	68,93 /
	wg ekspertów klinicznych (max)	30 mg	331 009 /	136,2 /	166,56 /	349 671 /	121,8 /	141,55 /
Koszt podania apomorfiny (max liczba wstrzyknień/dzień)	Górna wartość zakresu wg Frankel 1990	18	140 162 /	0 /	387,48 /	178 620 /	13,3 /	270,68 /
	wg ChPL APO-go PEN	10	140 162 /	0 /	387,48 /	165 783 /	5,1 /	309,67 /
Dzienna dawka lewodopy (w ramieniu interwencji / komparatora)	Dolna wartość zakresu wg Hughes 1993	100 / 150 mg	139 811 /	-0,3 /	388,55 /	157 306 /	-0,2 /	335,42 /
	Górna wartość zakresu wg Pietz 1998	2050 / 3000 mg	124 359 /	-11,3 /	435,46 /	140 832 /	-10,7 /	385,44 /
Dzienna dawka domperidonu	Górna wartość zakresu wg Frankel 1990	41,1 mg	140 162 /	0 /	387,48 /	165 493 /	5,0 /	310,55 /
	wg ChPL APO-go PEN	60 mg	140 162 /	0 /	387,48 /	173 087 /	9,8 /	287,49 /
Roczna zużycie domperidonu	Przez pierwsze 2 m-ce wg ChPL APO-go PEN, a następnie wg Frankel 1990 (górna wartość zakresu)	1 cykl: 16 151,25 mg Kolejne cykle: 15 001,5 mg	140 162 /	0 /	387,48 /	165 828 /	5,2 /	309,53 /
Stadium zaawansowania wg HY	wg Hattori 2014	HY2:0,00; HY3: 0,00; HY4: 0,82; HY5: 0,18	132 602 /	-5,4 /	410,77 /	150 386 /	-4,6 /	357,24 /
	wg Laar 1993, Rascol 2010, Hattori 2014 (średnia ważona liczebnością prób)	HY2:0,09; HY3: 0,13; HY4: 0,70; HY5: 0,08	137 298 /	-2,0 /	396,38 /	154 925 /	-1,7 /	343,05 /
Analiza wielokierunkowa (maksymalna dawka apomorfiny=30 mg, liczba wstrzyknień=10, utrzymanie się efektu leczenia=2 lata, stadium zaawansowania wg HY na podstawie 3 RCT			382 307 /	16 /	145,43 /	413 308 /	16 /	110,24 /

^A średnia z dawek po wstępnej stabilizacji terapii apomorfina wynosi 11,7 (zakres:1-38), po 1. roku stosowania apomorfiny – 15 mg (zakres: 1-63), na zakończenie leczenia – 18,6 (zakres: 0,4-75). ^B wg progę opłacalności wynoszącego 119 577 zł.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności zastosowania produktu leczniczego APO-go PEN 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.

Wykonano analizę kosztów użyteczności w 10 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ i wspólnej. Uwzględniono koszty medyczne: leków, podania apomorfiny, hospitalizacji (w ramach, której następuje ustalanie dawki progowej leku), monitorowania stanu chorego, związane z zaawansowaniem choroby Parkinsona. Efekty kliniczne zaczerpnięto z badań dotyczących skuteczności praktycznej apomorfiny. Przeprowadzono dyskontowanie kosztów i efektów o odpowiednio 5% i 3,5% rocznie.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że dodanie apomorfiny (przerwywane bolusy podskórne) do optymalnej terapii doustnej lekami przeciwparkinsonowymi jest strategią droższą zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej z/bez RSS, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem.

Z analizy wynika, że z perspektywy NFZ koszt zyskania 0,367 QALY przy zastąpieniu komparatora interwencją wynosi 140,16 tys. zł bez uwzględnienia RSS oraz [redacted] z zastosowaniem RSS. Z perspektywy wspólnej współczynnik ICUR wyniósł 157,68 tys. zł bez uwzględnienia RSS oraz [redacted] z zastosowaniem RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego APO-go PEN wynosi 387,48 (z RSS: [redacted]) z perspektywy NFZ oraz 334,28 zł (z RSS: [redacted]) z perspektywy wspólnej.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazały, że wnioskowana technologia stawała się opłacalna przy zmianie średniej dziennej dawki apomorfiny na najniższą z perspektywy NFZ z/bez RSS oraz z perspektywy wspólnej z RSS oraz zmianie kosztów ogólnych ChP o +100%, dyskontowania 0% dla efektów i 5% dla kosztów, danych dotyczących stadium zaawansowania pacjentów z ChP wg skali HY na podstawie badania van Laar 1993, średniej dawki apomorfiny (średnia ważona z 3 badań) z perspektywy NFZ w wariancie z RSS. Współczynnik ICUR był najwyższy przy testowaniu krótszego horyzontu czasowego niż w analizie podstawowej zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości AOTM wykazały, że wnioskowana technologia stawała się opłacalna przy zmianie dziennej dawki lewodopy na maksymalną z perspektywy NFZ w wariancie z RSS, a największy wpływ na wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy miała zmiana dziennej dawki apomorfiny na maksymalną.

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 (BIA) wnioskodawcy wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji leku APO-go PEN (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 przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

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

Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania leku APO-go PEN, 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 PEN i całej populacji docelowej tym leczeniem od 2016 roku.

Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszt apomorfiny;
- koszt podania leku;
- koszt doustnych leków przeciwparkinsonowych;
- koszty monitorowania terapii;
- koszt domperidonu.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie wskazał żadnych ograniczeń analizy.

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 PEN przez okres 2 lat. W modelu przyjęto cykl miesięczny, w którym to część pacjentów (około 4,2%) stosujących dotychczas OTD zostanie objęta terapią. 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 (na podstawie *LeWitt 2009 i Hughes 1993*).

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 PEN + 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 PEN (pacjent może kontynuować terapię OTD lub umrzeć),
- Zgon – stan terminalny.

Dawkowanie apomorfiny przyjęto wg badania *LeWitt 2009* (15 mg/dobę), a współczynnik *compliance* na poziomie 100%.

Analiza scenariuszy skrajnych

W scenariuszu minimalnym uwzględniono: liczebność populacji chorych na Parkinsona wyznaczoną w oparciu o współczynnik chorobowości na poziomie 120 przypadków na 100 000 osób w populacji ogólnej na podstawie analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4351/5/2012 dotyczącej produktu leczniczego Duodopa oraz 3-letni okres objęcia leczeniem apomorfina wszystkich (100%) pacjentów z ChP kwalifikujących się do terapii APO-go PEN.

W scenariuszu maksymalnym uwzględniono: liczebność populacji chorych na Parkinsona wyznaczoną w oparciu o nieskorygowane współczynniki chorobowości podane w publikacji GUS 2004 (współczynnik chorobowości 0/100 000 ≤49 lat, 163,2/100 000 w grupie 50-59 lat, 575,9/100 000 w grupie 60-69 lat i 1 842,9/100 000 w grupie ≥70 lat) oraz 1 roczny okres objęcia leczeniem apomorfina wszystkich (100%) pacjentów z ChP kwalifikujących się do terapii APO-go PEN.

Wariant dodatkowy

W ramach wariantu dodatkowego wnioskodawca przedstawił oszacowania w przypadku refundacji zarówno produktu leczniczego APO-go PEN, jak i APO-go PFS we wnioskowanym wskazaniu. Produkty miałyby być dostępne w nowych, oddzielnych grupach limitowych. Założono, że 50% pacjentów (na podstawie *Hughes 1993*) przerywających leczenie APO-go PEN (niewystarczająca liczba dziennych wstrzyknięć by w pełni kontrolować objawy choroby i/lub niemożliwość kontynuowania samodzielnego podania leku ze względu na postęp choroby) będzie stosowało produkt APO-go PFS. Kontynuacja leczenia APO-go PFS uwzględnia także możliwość stosowania dodatkowych wstrzyknięć APO-go PEN (u 17% pacjentów na podstawie *Garcia-Ruiz 2008*).

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. 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?	TAK	-
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 powtarzalnych iniekcjach podskórnych) z doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi w porównaniu do doustnych leków przeciwparkinsonowych we wnioskowanym wskazaniu jest związane z dodatkowym efektem zdrowotnym. Ponadto produkt leczniczy APO-go PEN 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?	NIE	-
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?	NIE	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	-

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,

Weryfikacja Agencji wykazała, że model działa prawidłowo, nie odnaleziono błędów w obliczeniach i w ekstrakcji danych.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej.

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 1: 1 833 Rok 2: 1 857
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 3: 1 882
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	↑
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: 135 Rok 2: 314 Rok 3: 309

* dane za 2013 r.

Oszacowania dotyczące liczby populacji docelowej są zgodne z obliczeniami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez AOTM. ██████████ stwierdził, że liczba pacjentów stosujących produkt leczniczy APO-go PEN będzie wynosić „ok 1000 w pierwszych 2-3 latach stosowania terapii, w pierwszym roku terapii byłoby to zapewne nie więcej niż 200-300 chorych.” ██████████ podał, że „ok 3% (1080) wymaga leczenia podskórnymi iniekcjami”. Prof. D. Ryglewicz poinformowała, że określenie niniejszej liczby jest trudne do oceny, a ██████████ że jest to lek stosowany w wąskiej grupie pacjentów.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [wg 27-29 BIA wnioskodawcy i modelu].

Kategoria kosztów [zł]	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt refundacji APO-go PEN	0,00	0,00	0,00
Koszt terapii OTD	464 613,00	522 621,24	641 821,62
Koszt monitorowania terapii OTD	36 557,75	41 122,09	50 501,29
ŁĄCZNIE	501 170,76	563 743,33	692 322,92
Perspektywa pacjenta			
Koszt refundacji APO-go PEN	0,00	0,00	0,00
Koszt terapii OTD	30 701,01	34 534,11	42 410,72
Koszt monitorowania terapii OTD	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	30 701,01	34 534,11	42 410,72

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [wg 27-29 BIA wnioskodawcy i modelu].

Kategoria kosztów [zł]	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt refundacji APO-go PEN	1 210 087,64 /	3 489 443,62 /	4 383 405,50 /
Koszt podania APO-go PEN	154 222,55	244 370,49	96 763,25
Koszt monitorowania terapii APO-go PEN	14 614,55	40 945,28	49 226,75
Koszt terapii OTD (pacjenci otrzymujący także APO-go PEN)	107 314,41	306 447,41	379 410,78
Koszt domperydony	0,00	0,00	0,00
Koszt terapii OTD (pacjenci po rezygnacji z APO-go PEN)	17 702,36	110 422,12	253 087,31
Koszt monitorowania terapii OTD (pacjenci po rezygnacji z APO-go PEN)	1 392,90	8 688,49	19 914,00
Koszt terapii OTD (pacjenci nie poddani terapii APO-go PEN)	339 596,23	102 744,19	0,00
Koszt monitorowania terapii OTD (pacjenci nie poddani terapii APO-go PEN)	26 720,90	8 084,36	0,00
ŁĄCZNIE	1 871 651,54 /	4 311 145,95 /	5 181 807,59 /
Perspektywa pacjenta			
Koszt refundacji APO-go PEN	7 273,80	20 974,94	26 348,52
Koszt podania APO-go PEN	56 256,05	162 221,57	203 781,18
Koszt monitorowania terapii APO-go PEN	0,00	0,00	0,00
Koszt terapii OTD (pacjenci otrzymujący także APO-go PEN)	7 091,19	20 249,64	25 070,96
Koszt domperydony	70 886,87	196 670,34	232 781,83
Koszt terapii OTD (pacjenci po rezygnacji z APO-go PEN)	1 169,75	7 296,55	16 723,67
Koszt monitorowania terapii OTD (pacjenci po rezygnacji z APO-go PEN)	0,00	0,00	0,00
Koszt terapii OTD (pacjenci nie poddani terapii APO-go PEN)	22 440,07	6 789,20	0,00
Koszt monitorowania terapii OTD (pacjenci nie poddani terapii APO-go PEN)	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	165 117,73	414 202,24	504 706,15

*wyniki bez RSS / z RSS.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [wg 27-29 BIA wnioskodawcy].

WARIANT PODSTAWOWY	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Koszt refundacji APO-go PEN [zł]	+1 210 087,64 /	+3 489 443,62 /	+4 383 405,50 /
	ŁĄCZNIE	+1 370 480,78 /	+3 747 402,61 /	+4 489 484,67 /
Perspektywa pacjenta				
	Koszt refundacji APO-go PEN [zł]	+7 273,80	+20 974,94	+26 348,52
	ŁĄCZNIE	+134 416,72	+379 668,12	+462 295,43

*wyniki bez RSS / z RSS.

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PEN 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. 1,37 mln zł w 2015 roku, ok 3,75 mln zł w 2016 roku oraz ok. 4,49 mln zł w 2017 r. oraz o [] w trzech kolejnych latach refundacji w przypadku uwzględnienia RSS. Wzrost wydatków budżetu NFZ związany jest w głównej mierze z kosztem refundacji leku APO-go PEN, który wyniesie 1,2 mln zł w pierwszym roku, 3,49 mln zł w drugim roku i 4,38 mln zł w trzecim roku refundacji oraz [] w trzech kolejnych latach refundacji w przypadku uwzględnienia RSS.

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PEN 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: 134,42 tys. zł w 2015 roku, 379,67 tys. zł w 2016 roku i 462,29 tys. zł w 2017 roku.

W tym koszt refundacji leku APO-go PEN wyniesie: 7,27 tys. zł w pierwszym roku, 20,97 tys. zł w drugim roku i 26,35 tys. zł w trzecim roku refundacji.

Tabela 35. 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			
	Koszt refundacji APO-go PEN [zł]	+418 124,96 / []	+1 336 133,06 / []	+2 197 812,52 / []
	ŁĄCZNI	+473 546,05 / []	+1 442 648,82 / []	+2 302 871,87 / []
	Perspektywa pacjenta			
	Koszt refundacji APO-go PEN [zł]	+2 513,34	+8 031,46	+13 210,99
	ŁĄCZNI	+46 445,38	+145 674,40	+234 772,21
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Koszt refundacji APO-go PEN [zł]	+3 620 133,86 / []	+5 846 606,79 / []	+5 999 857,92 / []
	ŁĄCZNI	+4 099 970,69 / []	+6 008 579,89 / []	+6 152 144,97 / []
	Perspektywa pacjenta			
	Koszt refundacji APO-go PEN [zł]	+21 760,52	35 143,78	36 064,97
	ŁĄCZNI	402 125,02	625 689,01	622 891,80

*wyniki 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 PEN, będą wynosić od 473,55 tys. zł w 2015 r. do 2,30 mln zł w 2017 r. (z RSS odpowiednio od [] w wariantcie minimalnym oraz od 4,10 mln w pierwszym roku do 6,15 mln zł w trzecim roku finansowania (z RSS odpowiednio od []) w wariantcie maksymalnym.

Dodatkowe całkowite koszty leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem z perspektywy pacjenta, w związku z refundacją produktu leczniczego APO-go PEN, będą wynosić od 46,46 tys. zł w 2015 r. do 234,77 tys. zł w 2017 r. w wariantcie minimalnym oraz od 402,13 tys. zł w pierwszym roku do 622,89 tys. zł w trzecim roku finansowania.

Wariant dodatkowy

Tabela 36. 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 PEN	+1 548 289,65 / []	+4 457 751,41 / + []	+5 597 374,10 []
Koszt refundacji APO-go PFS	+7 518 129,33	+21 525 191,97	+26 986 158,16
ŁĄCZNI	+9 375 305,20 / []	+26 250 692,64 / []	+32 386 955,23 / []
Perspektywa pacjenta			
Koszt refundacji APO-go PEN	+9 306,72	+26 795,41	+33 645,65
Koszt refundacji APO-go PFS	+40 424,80	+115 740,45	+145 103,94
ŁĄCZNI	+928 096,80	+1 936 801,94	+1 603 728,73

*wyniki bez RSS / z RSS.

W przypadku jednoczesnego wprowadzenia do refundacji produktu APO-go PEN i APO-go PFS roczne wydatki na leczenie fluktuacji ruchowych u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych zwiększą się o 9,38 mln zł w 2015 roku, o 26,25 mln zł w 2016 roku oraz o 32,39 mln zł w 2017 r. (z uwzględnieniem RSS tylko dla produktu APO-go PEN odpowiednio o [] w trzech kolejnych latach refundacji⁴).

⁴ Wyniki dla APO-go PFS uwzględniające RSS podano w AWA AOTM-OT-4350-38/2014 (patrz tab. 37).

W przypadku wprowadzenia refundacji zarówno produktu APO-go PEN, jak i APO-go PFS roczne wydatki z perspektyw pacjenta na leczenie ww. choroby w pierwszych trzech latach zwiększą się o: 928,10 tys. zł w 2015 roku, 1,94 mln zł w 2016 roku i 1,60 mln zł w 2017 roku.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

AOTM nie zidentyfikowała błędów w modelu, w związku z czym nie wykonała obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ w przypadku refundacji leku APO-go PEN stosowanego w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, 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 PEN, 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, domperydonu.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, że wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PEN spowoduje wzrost wydatków NFZ w leczeniu pacjentów z wnioskowanym wskazaniem od 1,37 mln zł w 2015 roku do 4,49 mln zł w 2017 r. bez RSS oraz od [redacted] w trzech latach refundacji z RSS. W ww. wydatkach koszt refundacji leku APO-go PEN wyniesie od 1,2 mln zł w pierwszym roku do 4,38 mln zł w trzecim roku refundacji oraz [redacted] w trzech latach refundacji z RSS. Natomiast wydatki pacjenta wzrosną od 134,42 tys. zł w 2015 roku do 462,29 tys. zł w 2017 roku. W ww. wydatkach koszt refundacji leku APO-go PEN wyniesie od 7,27 tys. zł w pierwszym roku do 26,35 tys. zł w trzecim roku refundacji.

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych wykazały, że wydatki NFZ będą wynosiły: od 473,55 tys.-4,10 mln zł w 2015 r. do 2,30-6,15 mln zł w 2017 r. bez RSS oraz od [redacted] w 2015 r. do [redacted] w 2017 r. z RSS. Natomiast wydatki płatnika wyniosą od 46,45-402,13 tys. zł w 2015 r. do 234,77-622,89 tys. zł w 2017 r.

Wyniki wariantu dodatkowego wskazały, że refundacja zarówno produktu APO-go PEN, jak i APO-go PFS będzie związana ze wzrostem wydatków NFZ na leczenie pacjentów z wnioskowanym wskazaniem od 9,38 mln zł w 2015 roku do 32,39 mln zł w 2017 r. (odpowiednio od [redacted] z uwzględnieniem RSS tylko dla produktu APO-go PEN). Natomiast wydatki z perspektyw pacjenta zwiększą się od 928,10 tys. zł w 2015 roku do 1,60 mln zł w 2017 roku.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

AOTM nie zgłasza uwag do zaproponowanego RSS, [redacted]

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 PEN.

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 Olanzapin (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 37. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 1 roku)*
Upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od limitu w grupie 178.2	60 480 017 zł
ŁĄCZNIE	60,48 mln zł

* założono 2 letni horyzon czasowy oraz taki sam koszt inkrementalny wynikający z zastosowania zaproponowanego rozwiązania.

W wyniku zastosowania powyższego rozwiązania zostaną uwolnione środki w wysokości 60,48 mln zł w pierwszym i drugim roku analizy, co przewyższa wydatki, które ponosiłby NFZ w związku z refundacją leku APO-go PEN.

Należy jednak zauważyć, że zaproponowane rozwiązanie 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. Wydaje się, że rzeczywiste zastosowanie takiego założenia jest wątpliwe.

Warto zwrócić uwagę, że niniejszą analizę wykonano dla 2 letniego horyzontu czasowego, natomiast w analizie wpływu na budżet przyjęto 3-letni horyzont. W związku z czym autorzy analizy nie odnieśli się do wydatków NFZ ponoszonych w 3. roku finansowania wnioskowanej technologii/

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 PEN w przedmiotowym wskazaniu, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych.

9.1. Rekomendacje kliniczne

W poniższych tabelach przedstawiono rekomendacje dotyczące stosowania apomorfiny we wstrzyknięciach w leczeniu ciężkich fluktuacji ruchowych (typu on-off) w zaawansowanej chorobie Parkinsona.

Tabela 38. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
SNS 2014	W leczeniu zaawansowanej postaci ChP u pacjentów, którzy po operacji nie są w stanie przełykać, może być zastosowana lewodopa (za pośrednictwem sondy nosowo-żołądkowej) m.in.z powtarzalnymi wstrzyknięciami apomorfiny podskórnie, przez krótki okres czasu.
SEN 2013	Podskórne wstrzyknięcia apomorfiny skutecznie redukują czas trwania stanów off u pacjentów z zaawansowaną ChP z powikłaniami ruchowymi.
EFNS/MDS-ES 2013	Apomorfina we wstrzyknięciach rekomendowana jest w leczeniu ciężkich fluktuacji ruchowych u pacjentów z ChP nieodpowiadających na zoptymalizowaną terapię doustną.
NHS Dudley 2012	W przypadku ciężkich pow kłań ruchowych ChP można rozważyć zastosowanie m.in. apomorfiny. Apomorfina podawana okresowo w iniekcjach jest wskazana w przypadku opornych fluktuacji ruchowych (stanów off) niewystarczająco kontrolowanych przez lewodopę z inh bitorem dopa-dekarboksylazy lub innymi dopaminergicznymi.
APDS 2012	Pacjenci z nasilonymi fluktuacjami ruchowymi z ChP są kandydatami do leczenia „inwazyjnego”, np: podskórnego podawania apomorfiny we wstrzyknięciach.
NHS Calderale and Huddersfield 2011	Apomorfina jest stosowana w szeregu wskazań: 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, 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 oraz u pacjentów ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
SIGN 2010	Powtarzalne iniekcje apomorfiny – można rozważyć w celu redukcji czasu w fazach <i>off</i> u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.
BSN 2007	Apomorfina we wstrzyknięciach może być zastosowana u pacjentów z ChP w celu złagodzenia stanów <i>off</i> .
NCCC 2006	Powtarzalne iniekcje apomorfiny mogą być stosowane w celu redukcji czasu trwania fazy <i>off</i> u pacjentów z ciężkimi powikłaniami ruchowymi w ChP (u pacjentów leczonych lewodopą).
NICE 2006	Apomorfina w przerywanych iniekcjach może być stosowana w celu redukcji czasu trwania okresów „ <i>off</i> ” u pacjentów z ChP z zaawansowanymi fluktuacjami ruchowymi.
ANN 2006	Stosowanie apomorfiny (we wstrzyknięciach) można rozważyć w leczeniu pacjentów z ChP i fluktuacjami ruchowymi jako leczenie dodane do lewodopy w celu redukcji czasu trwania faz <i>off</i> .

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 25 listopada 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania leku APO-go PEN we wnioskowanym wskazaniu. Wykorzystano słowa kluczowe: „APO-go PEN” i „apomorphine”.

Przeszukano następujące źródła danych:

- National Institute for Health and Care Excellence, NICE - www.nice.org.uk
- Haute Autorité de Santé, HAS - www.has-sante.fr
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH – www.cadth.ca
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC - www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac
- Scottish Medicines Consortium, SMC - <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home>

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla wnioskowanego leku, natomiast odnaleziono 2 rekomendacje dla leków zawierających apomorfina w postaci roztworu do wstrzykiwań. Francuski HAS wydał w 2012 roku pozytywną rekomendację odnośnie stosowania apomorfiny w leczeniu skojarzonym ciężkich fluktuacji (zjawisk on-off) związanych z leczeniem lewodopą w chorobie Parkinsona, a australijski PBAC w 2012 roku wydał pozytywną rekomendację odnośnie stosowania apomorfiny w chorobie Parkinsona.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 39. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące APO-go PEN w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona – podsumowanie.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Szwajcaria	SNS 2014	+			Zaawansowana ChP po operacji razem z lewodopą
	Hiszpania	SEN 2014	+			-
	Europa	EFNS/MDS-ES 2013	+			-
	Wielka Brytania	NHS Dudley 2012	+			-
	Niemcy	APDS 2012	+			-
	Wielka Brytania	NHS CH 2011	+			-
	Szkocja	SIGN 2010	+			-
	Stany Zjednoczone	BSN 2007	+			-
	Wielka Brytania	NCCC 2006	+			-
	Anglia, Walia	NICE 2006	+			-
	Stany Zjednoczone	ANN 2006	+			-

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA [[wg wniosku refundacyjnego dla APO-go PEN].

Kraj	Refundacja (Tak/Nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (Tak/Nie)
Austria	Tak	Oplata ryczałtowa	Gdy długotrwała terapia lekami doustnymi nie przynosi oczekiwanego efektu klinicznego	Nie
Belgia	Brak dystrybucji	Brak dystrybucji	Brak dystrybucji	Brak dystrybucji
Bulgaria	Brak dystrybucji	Brak dystrybucji	Brak dystrybucji	Brak dystrybucji
Cypr	Brak dystrybucji	Brak dystrybucji	Brak dystrybucji	Brak dystrybucji
Chorwacja	Brak danych			
Czechy	Brak dystrybucji	Brak dystrybucji	Brak dystrybucji	Nie dotyczy
Dania	Tak	Wyznaczany indywidualnie	Ordynacja lekarza-specjalisty	Nie
Estonia	Brak dystrybucji	Brak dystrybucji	Brak dystrybucji	Brak dystrybucji
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	Wyznaczany indywidualnie	Brak ograniczeń	Tak
Holandia	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	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	Oplata ryczałtowa	Brak ograniczeń	Nie
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	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	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 PEN jest refundowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej poziom refundacji jest wyznaczany indywidualnie. W większości krajów refundacja APO-go PEN nie jest w żaden sposób ograniczona. W 2 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka.




Rozpatrywany lek jest refundowany w 1 kraju (Grecja) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁵ (w tabeli oznaczone czcionką bold), w 7 krajach nie jest finansowany ze środków publicznych (brak dystrybucji leku), a dla 1 (Chorwacja) nie przedstawiono informacji. W Grecji stosowany jest instrument podziału ryzyka.

⁵ Na podstawie komunikatu opublikowanego na stronie AOTM <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 41. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania APO-go PEN w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

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. med. Danuta Ryglewicz	„Metoda z zastosowaniem penów jak wynika z przeprowadzonych badań może być stosowana u chorych z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona celem leczenia fluktuacji jako terapia pośrednia, przed podjęciem decyzji dotyczącej zastosowania DBS-u.”	„Poza ewentualnym aspektem finansowym nie ma żadnych innych merytorycznych danych, które wskazywałyby, że apomorfina nie powinna być finansowana ze środków publicznych.”	„Leczenie apomorfiną powinno być refundowane, tak żeby w przypadku braku efektów terapii po zastosowaniu leków doustnych, lekarz miał do wyboru alternatywne metody leczenia. Obecnie refundowana jest tylko procedura DBS. Koniecznie potrzebna jest alternatywna metoda dla chorych, u których stwierdza się przeciwwskazania do DBS-u. Wskazania i przeciwwskazania dla obu metod powinny być ściśle określone.”
	„Zaawansowana choroba Parkinsona nie musi zatem oznaczać izolacji chorego związanej ze słabym działaniem tradycyjnej farmakoterapii, ani skutkować kosztami leczenia powkłań (np. złamania). Nie wszyscy chorzy kwalifikują 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 europejskich, także o podobnym statusie ekonomicznym jak Polska), stanowiąc szansę dla pewnej grupy chorych w stadium znacznego zaawansowania choroby.” „Metoda z zastosowaniem penów, powinna poprzedzać kwalifikację pacjenta do wlewów bądź głębokiej stymulacji mózgu. Wg doświadczenia i ChPL, jeśli chory stosuje doraźne wstrzyknięcia w liczbie >10 dziennie powinno się u niego rozważyć przejście na wlewy lub zastosowanie DBS. Przesłanką rozpoczęcia terapii za pomocą penów powinna być niska skuteczność tradycyjnej terapii doustnej (ciężkie i długo trwające epizody wyłączenia tzw. stany off).”	„Nie dotyczy.”	Uważam stosowanie technologii za zasadne.
	„Podskórne iniekcje apomorfiny stosowane są do przerywania stanów off u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Nie istnieje żadna inna metoda leczenia pozwalająca w tak krótkim czasie (po upływie ok. 10-15 min. od iniekcji) i z tak dużą skutecznością (ok. 95%) uzyskać przejście chorego do stanu on.”	„Nie dotyczy.”	„Zgodnie z charakterystyką produktu apomorfina w postaci iniekcji podskórnych przeznaczona jest do „leczenia fluktuacji ruchowych (zjawisk on-off) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowskich”. Istnieje niebezpieczeństwo, że przy tak ogólnikowo sformułowanych wskazaniach do tej terapii będzie ona nadużywana. Charakterystyka produktu mówi również, że „Apomorfinę należy wprowadzać w kontrolowanym otoczeniu specjalistycznej kliniki, Nadzór nad pacjentem poeinien sprawować lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu choroby Parkinsona (np. neurolog). Ponieważ w Polsce – w przeciwieństwie do innych krajów – nie funkcjonują ośrodki referencyjne lub wysokospecjalistyczne dla pacjentów z chorobą Parkinsona, to należy rozważyć prowadzenie terapii w warunkach programu lekowego.”
	1. „Najsilniejszy agonista dopaminergiczny	„Bez przeciwwskazań.	„Mało jest możliwości leczenia zaawansowanej postaci choroby

[REDAKTOWANE]	2. Skuteczność porównywalna z lewodopą 3. Podskórnie podana wchłania się szybko i całkowicie 4. Doraźnie przerywa nieprzewidywalne stany „off” w zaawansowanej ChP 5. Szybki czas działania 6. Nie zaburza funkcji poznawczych w długoterminowej obserwacji”.	Lek należy brać pod uwagę, iż metody te wymagają zapewnienia pacjentom wielospecjalistyczną opiekę, a całkowita liczba zdarzeń niepożądanych jest większa niż w przypadku DBS.”	Parkinsona, a apomorfina jest rozważana w przypadku braku możliwości zastosowania leczenia neurochirurgicznego oraz nieprzewidywalnych stanów on/off mimo maks. dawek leków przeciwparkinsonowych typu lewodopa, inhCOMT, biperidol, amantadyna, agoniści dopaminy.”
---------------	---	---	--

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 aspekt finansowy oraz wymóg zapewnienia pacjentom wielospecjalistycznej opieki podczas terapii wnioskowanym lekiem.

Jeden z ekspertów podkreślił, że wskazania i przeciwwskazania do leczenia apomorfina powinny zostać dokładnie określone. Natomiast inny ekspert zwrócił uwagę, że wnioskowane wskazanie (tożsame z zarejestrowanym) jest zbyt ogólniokowe i może prowadzić do nauży.

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

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano opinii.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego APO-go PEN, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml, kod EAN: 5909991000233 we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona (wg art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji). 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 (OTD). Jest to technologia aktualnie refundowana, stosowana w docelowej populacji pacjentów, najtańsza. W związku z powyższym zaproponowany przez wnioskodawcę komparator został wybrany prawidłowo.

Skuteczność kliniczna

Pomiędzy APO (wstrzyknięcia) + OTD w porównaniu do PLC + OTD wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w stosunku do punktów końcowych, tj.: obniżenie wyniku w skali UPDRS III w czasie 10, 20 minut, 1 dnia (*Hattori 2014, Rascol 2010, Pfeiffer 2007, Dewey 2001*), częstość przełączeń na stan *on* (*Hattori 2014, Rascol 2010*), czas trwania stanów *on* (*Rascol 2010*), czas trwania opóźnienia przełączenia na stan *on* (*Rascol 2010, Pfeiffer 2007, Dewey 2001*), częstość uniknięcia stanów *off* (*Dewey 2001*), zmiana czasu trwania stanów *off* (*Dewey 2001, Ostergaard 1995*), czas trwania ruchów minowolnych (*Ostergaard 1995*), zmniejszenie zaburzeń motorycznych ocenianych w skali *hand-tapping* (*Dewey 2001*), sprawność oceniana w teście szybkości stawiania kroków – WSST w czasie 7,5, 10, 15, 20 i 40 minut (*Pfeiffer 2007* oraz *Dewey 2001*). Ponadto nie można stwierdzić wpływu ocenianego leczenia na nasilenie dyskinez, ponieważ w pierwszej fazie badania *Dewey 2001* odnotowano istotne statystyczne różnice na korzyść placebo, a drugiej fazie badania nie wykazano takich różnic.

Pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: liczby stanów *off* zarówno w ocenie pacjenta jak i badacza (*Ostergaard 1995*), obniżenia wyniku w skali UPDRS III w czasie 90 minut, jakości uzyskanej odpowiedzi na leczenie (*Dewey 2001*).

Skuteczność praktyczna

Stosowanie apomorfiny (powtarzalne iniekcje) skutkowało istotną statystycznie redukcją czasu trwania stanu *off* o średnio 4 godziny (*Frankel 1990*) lub o średnio 20,5% (*Pietz 1998*) w porównaniu z wartościami początkowymi lub też obserwowano redukcję o średnio 2,6 godzin, ale nie podano informacji o znamienności statystycznej wyniku (*Hughes 1993*). Ponadto leczenie apomorfina związane było z istotnie statystycznym: zwiększeniem o średnio 1 stan *off* na dzień (*Pietz 1998*), lepszą oceną sprawności ruchowej w skali UPDRS po 20, 40 i 90 min w porównaniu do stanu wyjściowego (*Trosch 2008*).

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosił od 7,5-12 min, natomiast czas trwania odpowiedzi na leczenie 40-60 min (*Frankel 1990, Steiger 1992, Pietz 1998*). Nie odnotowano istotnych zmian w odniesieniu do: oceny stanu pacjenta w skali H&Y w stanie *on* i stanie *off* (*Pietz 1998*), a także nasilenia (*Pietz 1998, Trosch 2008*) i trwania dyskinez (*Pietz 1998*) po przyjęciu apomorfiny (brak danych o znamienności statystycznej wyników). Natomiast stosowanie zwiększonej dawki apomorfiny wiązało się z dłuższą odpowiedzią na leczenie z jednoczesnym zwiększeniem nasilenia dyskinez (*Frankel 1990*). Leczenie apomorfina wiązało się z poprawą stanu ogólnego (znacząca i łagodna poprawa) w 75-84%, brakiem zmian w 21-17%, łagodnym pogorszeniem w 0-4% odpowiednio w ocenie pacjenta i badacza (*Pietz 1998*).

Bezpieczeństwo stosowania

Pomiędzy APO (wstrzyknięcia) + OTD w porównaniu do PLC + OTD wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji w stosunku do: zwiększenia długości odcinka QT z przed dawki do stanu w 20 minucie, obniżenia ciśnienia skurczowego w pozycji stojącej i siedzącej oraz rozkurczowego w pozycji stojącej, podwyższenia tętna w pozycji siedzącej w 20 min po podaniu leku (Pfeiffer 2007) oraz stężenia kwasu moczowego we krwi (Dewey 2001).

Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane, nudności i wymioty, zawroty głowy, nieprawidłowości w zapisie EKG (Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Dewey 2001), niedociśnienie ortostatyczne (Pfeiffer 2007, Rascol 2010), wodnisty wyciek z nosa, ziewanie, senność lub ospałość (Pfeiffer 2007, Dewey 2001), halucynacje lub splątanie, dyskinezy, ból w klatce piersiowej, zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, obrzęk lub obrzęk kończyn (Dewey 2001), zwiększenie długości odcinka RR (Pfeiffer 2007), pogorszenie objawów ChP (Rascol 2010).

W badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa po podaniu APO (wstrzyknięcia) obserwowano następujące działania niepożądane występujące u >10% pacjentów: ciężkie działania niepożądane, miejscowe skórne działania niepożądane (w tym: sinienie w miejscu iniekcji, wybroczyny), działania neuropsychiatryczne (w tym: sedacja, halucynacje wzrokowe, depresja) oraz senność, zaburzenia snu, nudności, wymioty, niedociśnienie ortostatyczne, bóle głowy, zawroty głowy, ziewanie, upadki, pogorszenie dyskinez, nasilenie objawów choroby, ból kończyn, ból stawów, obrzęk kończyn dolnych, ból pleców, wodnisty wyciek z nosa, zakażenia układu moczowego, uderzenia gorąca, eozynofilia.

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza podstawowa wnioskodawcy wskazała, że APO (wstrzyknięcia) + OTD jest technologią kosztowo-nieefektywną, ponieważ ICUR wyniósł 140,16 tys. zł (z RSS: ██████████) z perspektywy NFZ oraz 157,68 tys. zł (z RSS: ██████████) z perspektywy wspólnej.

Przy ww. wartości ICUR i aktualnym progu opłacalności (119 577 zł), cena progowa zbytu netto produktu leczniczego APO-go PEN wynosi 387,48 (z RSS: ██████████) z perspektywy NFZ oraz 334,28 zł (z RSS: ██████████) z perspektywy wspólnej.

Analiza wrażliwości wykazała, że oceniana interwencja we wnioskowanym skaznau stawała się technologią opłacalną przy zmianie takich parametrów jak: koszty ogólne ChP (+100%), dyskontowanie (0% dla efektów i 5% dla kosztów), stadium zaawansowania pacjentów z ChP wg skali HY na podstawie badania van Laar 1993, średniej dawki apomorfiny (12,4 mg), dziennej dawki lewodopy (2050/3000 mg) z perspektywy NFZ w wariancie z RSS oraz średniej dawki apomorfiny (10,2 mg) z perspektywy NFZ z/bez RSS oraz z perspektywy wspólnej z RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, że wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PEN spowoduje wzrost wydatków NFZ w leczeniu pacjentów z wnioskowanym wskazaniem od 1,37 mln zł w 2015 roku do 4,49 mln zł w 2017 r. (z RSS: ██████████). W ww. wydatkach koszt refundacji leku APO-go PEN wyniesie od 1,2 mln zł w pierwszym roku do 4,38 mln zł w trzecim roku refundacji (z RSS: ██████████). Natomiast wydatki pacjenta wzrosną od 134,42 tys. zł w 2015 roku do 462,29 tys. zł w 2017 roku, w tym koszt refundacji leku APO-go PEN wyniesie od 7,27 tys. zł w pierwszym roku do 26,35 tys. zł w trzecim roku refundacji.

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych wykazały, że wydatki NFZ będą wynosiły: od 473,55 tys.-4,10 mln zł w 2015 r. do 2,30 mln-6,15 mln zł w 2017 r. (z RSS: ██████████). Natomiast wydatki płatnika wyniosą od 46,45-402,13 tys. zł w 2015 r. do 234,77-622,89 tys. zł w 2017 r.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 11 wytycznych klinicznych, które zalecają stosowanie apomorfiny w przerywanych iniekcjach w ChP z fluktuacjami ruchowymi. Tylko w 3 z nich podkreślono, że powinno się ją podawać, gdy pacjenci nie odpowiadają na zoptymalizowaną terapię doustną.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji finansowej dotyczącej wnioskowanej technologii.

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, Fahrback 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.
APDS 2012	Auff E., Bosch S., Haubenberger R. et al., Osterreichische 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
Chen 2005	Chen JJ; Obering C; A review of intermittent subcutaneous apomorphine injections for the rescue management of motor fluctuations associated with advanced Parkinson's disease. Clin Ther 2005; 27 (11): 1710-1724.
ChPL APO-go PEN	Charakterystyka produktu leczniczego Apo-go PEN, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 20.09.2013 r.
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.
Dewey 2001	R.B. Dewey, T. Hutton, P.A. LeWitt, S.A. Factor; A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events; Arch Neurol. 2001; 58:1385-1392
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.
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
Fiszer 2013	Fiszer 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
GMMMG 2009	Greater Manchester Interface Prescribing Group 2009, Shared Care Guideline For Apomorphine, http://www.nyrdtc.org/GMMMG/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]
Hattori 2014	Hattori N, Nomoto M; 6500-004 Study Group. Sustained efficacy of apomorphine in Japanese patients with advanced Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014 Aug;20(8):819-23. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.04.008. Epub 2014 Apr 18.
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
LeWitt 2009	P.A. LeWitt, W.G. Ondo, B. Van Lunen, P.B. Bottini; Open-Label Study Assessment of Safety and Adverse Effects of Subcutaneous Apomorphine Injections in Treating "Off" Episodes in Advanced Parkinson Disease; Clin Neuropharm 2009;32: 89Y93
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]
MZ	Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia http://www.mz.gov.pl/
NCCC 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
Ondo 2012	Ondo WG; Hunter C; Ferrara JM; Mostile G; Apomorphine injections: predictors of initial common adverse events and long term tolerability. Parkinsonism Relat Disord 2012 Jun; 619-622.
Ostergaard 1995	Østergaard L., Werdelin I., Odin P. i in., Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study; Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1995, 58: 681-687
Pfeiffer 2007	R.F. Pfeiffer, L. Gutmann, K.L. Hull Jr, P.B. Bottini, J.H. Sherry, The APO302 Study Investigators; Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease; Parkinsonism and Related Disorders 13 (2007) 93–100
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
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
Rascol 2010	Rascol O., Azulay J.P., Blin O. i in., Orodispersible Sublingual Pirbedil to Abort OFF Episodes: A Single Dose Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Cross-Over Study; Movement Disorders 2010, 25 (3): 368-376
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.
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
Steiger 1992	Steiger MJ; Quinn NP; Marsden CD; The clinical use of apomorphine in Parkinson's disease J Neurol 1992 Aug;389-393
Szczekliak 2011	Szczekliak A red., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011
Trosch 2008	Trosch RM; Silver D; Bottini PB; Intermittent subcutaneous apomorphine therapy for 'off' episodes in Parkinson's

	disease: a 6-month open-label study. CNS Drugs 2008;22(6): 519-527. - faza extension do Pahwa 2007
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/
van Laar 1993	T. van Laar, E.N.H. Jansen, A.W.G. Essink, C. Neef, S. Uosterloo and R.A.C. Roes; A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in 'off'-periods in Parkinson's disease; Clinical Neurology and Neurosurgery, 95 (1993) 231-235

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych 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. 2. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego APO-go PEN (apomorfina, roztwór do wstrzykiwań) 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: 13 sierpnia 2014 r. Instytut Arcana, Kraków 2014.
- Zal. 3. [REDACTED] APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych 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. 4. [REDACTED] Analiza ekonomiczna produktu leczniczego APO-go PEN (apomorfina, roztwór do wstrzykiwań) 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. 5. [REDACTED] Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego APO-go PEN (apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych). Instytut Arcana, Kraków 2014.
- Zal. 6. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla preparatu APO-go PEN (apomorfina) zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-4610-647/MS/14.