

## **ANALIZA RACJONALIZACYJNA**

# **DUODOPA® W LECZENIU ZAAWANSOWANEJ POSTACI CHOROBY PARKINSONA U PACJENTÓW Z PRZECIWWSKAZANIAMI DO GŁĘBOKIEJ STYMULACJI MÓZGU**

Wersja 1.0





## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>5</b>
<b>1. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>7</b>
<b>2. INTERWENCJA OCENIANA .....</b>	<b>9</b>
2.1. Lewodopa z karbidopą w podaniu dojelitowym (Duodopa) [12, 13] .....	9
■ [REDAKCYJNE] .....	12
<b>4. OSZCZĘDNOŚCI PŁATNIKA POZWALAJĄCE NA POKRYCIE WYDATKÓW ZWIĄZANYCH Z REFUNDACJĄ SYSTEMU DUODOPA.....</b>	<b>13</b>
■ [REDAKCYJNE] .....	13
4.1. Wprowadzenie na rynek leku generycznego w ramach grupy limitowej 1082.0 .....	14
<b>5. PODSUMOWANIE .....</b>	<b>16</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>17</b>
<b>7. SPIS TABEL .....</b>	<b>18</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową ( <i>Defined Daily Dose</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PD</b>	Choroba Parkinsona <i>Parkinson's Disease</i>
<b>RSS</b>	Umowa podziału ryzyka ( <i>Risk Sharing Scheme</i> )

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów finansowania leków, wynikającemu z analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, dotyczącej finansowania ze środków publicznych systemu Duodopa® w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona (PD) u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz u których występują przeciwwskazania do przeprowadzenia głębokiej stymulacji mózgu (DBS).

### ■ Metodyka

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet refundacji Duodopy w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. W analizie przedstawiono rozwiązania, których wprowadzenie w okresie styczeń 2017– grudzień 2019 spowoduje oszczędności w ramach budżetu na refundację pozwalające pokryć koszty refundacji wnioskowanej terapii. [REDACTED]

Źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją Duodopy stanowić będzie proponowana przez podmiot odpowiedzialny umowa podziału ryzyka (RSS) oraz wprowadzenie na rynek leku generycznego zawierającego trastuzumab.

### ■ Wyniki

Pozytywna decyzja o refundacji systemu Duodopa w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona (PD) u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz u których występują przeciwwskazania do przeprowadzenia głębokiej stymulacji mózgu (DBS), spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w ramach budżetu na refundację leków w pierwszych latach finansowania. [REDACTED]



## ■ Wnioski

Proponowana umowa podziału ryzyka oraz wprowadzenie na rynek leku generycznego w grupie limitowej 1082.0 mogą wygenerować w całym horyzoncie analizy oszczędności dla płatnika publicznego pozwalające na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z refundacją systemu Duodopa®.

## 1. PROBLEM ZDROWOTNY

Choroba Parkinsona (PD) cechuje się zwyrodnieniem struktur mózgu, w tym jąder podkorowych, o nieznannej etiologii. Jej istotą jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowi, a podstawowymi objawami – spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu i postawy. Objawom tym towarzyszą zwykle zaburzenia wegetatywne. [2]

Klasyfikacja PD ze względu na stopień zaawansowania choroby: [3]

1. Faza przedkliniczna – zmniejszenie liczby neuronów istoty czarnej i obniżenie poziomu dopaminy w strukturach mózgowych, trwa ok. 3–7 lat.
2. Faza kliniczna – poziom dopaminy spada do 20–30% wartości wyjściowej i pojawiają się objawy parkinsonowskie:
  - postać wczesna, niepowikłana – efekt leczenia jest dobry (tzw. „miesiąc miodowy”, trwa kilka lat;
  - postać późna, zaawansowana faza choroby – pojawienie się nowych objawów i problemów, takich jak upadki, zaburzenia snu, depresja, zaburzenia psychiczne. Działanie leków słabnie, pojawiają się objawy niepożądane związane z długoletnim stosowaniem lewodopy. [4]

Pierwsze objawy PD pojawiają się w chwili obniżenia poziomu dopaminy o 80% wartości prawidłowych. [5] Obecnie uważa się PD za uogólnioną synukleinopatię z objawami ruchowymi (zespół parkinsonowski) i pozaruchowymi (zaburzenia węchu, depresja, otępienie, zaburzenia wegetatywne). [2]

W wyniku naturalnego rozwoju choroby i powikłań ruchowych związanych także z leczeniem, dochodzi do punktów zwrotnych, które można uznać za objawy wskazujące na początek zaawansowanej fazy PD:

- pojawiają się fluktuacje i dyskinezy, przy dużych dawkach lewodopy (>600 mg/dobę) mogą się pojawiać nawet po okresie krótszym niż jeden rok trwania terapii;
- dochodzi do nasilenia objawów charakterystycznych dla III stadium choroby wg skali H&Y, średnio po 3,8 roku trwania choroby;
- pojawiają się objawy niedopaminergiczne (zespoły on-off, freezing, upadki);
- występuje otępienie (po 10-12 latach choroby u ok. 80%);
- nieskuteczność optymalnej terapii doustnej. [6]

Do powikłań ruchowych późnego okresu choroby Parkinsona należą:

- **fluktuacje:**
  - opóźnienie działania leku (*delayed on*);

- skrócenie działania leku (*wearing off*);
- brak efektu (*dose failure*);
- nagłe pogorszenia niezwiązane z lekiem – tak zwany zespół przełączenia (*on-off*);
- **dyskinezy:**
  - pląsawicze (szczytu dawki, dwufazowe);
  - dystoniczne (*early morning dystonia, off dystonia during day*);
  - nagłe zatrzymanie chodu – w okresie działania leków (*freezing-on*) lub w okresie, kiedy leki już nie działają (*freezing-off*).

Rozpoznanie PD może sprawiać trudności, zwłaszcza we wczesnym okresie choroby, ponieważ objawy pozaruchowe mogą wyprzedzać wystąpienie zaburzeń ruchowych. [2] PD wchodzi w skład szerszego pojęcia, tj. zespołu parkinsonowskiego (parkinsonizmu). Przyczynami rozwinięcia się objawów zespołu parkinsonowskiego, poza PD, mogą być przyjmowanie niektórych grup leków, przejście wielokrotnych zawałów mózgu czy choroby neurodegradacyjne takie jak postępujące porażenie nadjądrowe lub zanik wieloukładowy. [7]

Głównym celem terapeutycznym w zaawansowanej postaci PD jest poprawa sprawności ruchowej poprzez optymalne wydłużenie okresu *on* bez nasilenia dyskinez oraz objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychotycznych). [6]

Leczenie przyczynowe PD nie jest znane, ale możliwe jest leczenie objawowe, łagodzące objawy choroby i minimalizujące działania niepożądane stosowanej farmakoterapii, które obejmuje:

- postępowanie nefarmakologiczne (m.in. edukacja chorego, kinezyterapia),
- postępowanie farmakologiczne (lewodopa, agoniści receptorów dopaminowych, inhibitory COMT, leki cholinolityczne, amantadyna, inhibitory MAO-B),
- leczenie operacyjne. [2]

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej [6–11] u chorych z zaawansowaną postacią PD w pierwszej linii leczenia zalecana jest doustna terapia złożona (lewodopa z lekiem z innej grupy) i/lub modyfikacje dawkowania. W leczeniu zaawansowanej postaci PD, u pacjentów z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi oraz dyskinezami, pomimo stosowania doustnej terapii złożonej, większość wytycznych zaleca zastosowanie jednej z poniższych opcji:

- DBS,
- apomorfinę w postaci ciągłych wlewów podskórnych,

dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą.



## 2. INTERWENCJA OCENIANA

### 2.1. Lewodopa z karbidopą w podaniu dojelitowym (Duodopa) [12, 13]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w chorobie Parkinsona, lewodopa i inhibitor dekarboksylazy (kod ATC: N04BA02)

#### Mechanizm działania

Lewodopa, po zachodzącej w mózgu dekarboksylacji do dopaminy, łagodzi objawy choroby Parkinsona. Karbidopa, która nie przenika przez barierę krew-mózg, hamuje obwodową dekarboksylację lewodopy, dzięki czemu więcej lewodopy może się przedostać do mózgu i ulec przekształceniu do dopaminy. Bez jednoczesnego podania karbidopy konieczne byłoby podanie dużo większych dawek lewodopy w celu osiągnięcia pożądanego działania. Dojelitowy wlew, z indywidualnie dostosowanymi dawkami produktu Duodopa, utrzymuje stężenie lewodopy w osoczu na stałym poziomie, w granicach indywidualnego okna terapeutycznego. Dojelitowe podawanie preparatu Duodopa zmniejsza fluktuacje ruchowe i wydłuża okres działania dawki (faza on) u pacjentów, którzy otrzymywali tabletki z lewodopą i inhibitorem dekarboksylazy przez wiele lat.

#### Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje motoryczne oraz hiperkineza i (lub) dyskineza, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników.

Przed założeniem cewnika na stałe konieczne jest uzyskanie odpowiedniej reakcji klinicznej na preparat Duodopa podczas próbnego podawania przez tymczasowy cewnik nosowo-dwunastniczy.

#### Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na lewodopę, karbidopę lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych;
- jaskra z wąskim kątem przesączania;
- ciężka niewydolność serca;
- ciężkie zaburzenia rytmu serca;
- ostry udar;
- przeciwwskazane jest stosowanie z produktem Duodopa nieselektywnych inhibitorów MAO i selektywnych inhibitorów MAO-A. Należy przerwać podawanie tych inhibitorów co najmniej na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Duodopa. Produkt Duodopa można

podawać równocześnie z zalecaną przez wytwórcę dawką inhibitora MAO o wybiórczym działaniu na MAO typu B (np. chlorowodorek selegiliny);

- przeciwwskazania do stosowania leczenia adrenomimetycznego (guz chromochłonny, nadczynność tarczycy, syndrom Cushinga);
- lewodopa może aktywować czerniaka złośliwego i dlatego nie należy stosować produktu Duodopa u pacjentów z podejrzanymi, nierozpoznanymi zmianami skórnymi lub z czerniakiem w wywiadzie.

## Dawkowanie

Całkowita dawka dobową składa się z trzech indywidualnie dostosowanych dawek: porannej (bolus), ciągłej dawki podtrzymującej oraz dawek dodatkowych (bolus):

- dawka poranna – zazwyczaj 5–10 ml (100–200 mg LD), nie więcej niż 15 ml (300 mg LD),
- dawka podtrzymująca – 1–10 ml/godz. (20 –200 mg LD), zazwyczaj 2–6 ml/godz. (40 –120 mg LD),
- dodatkowe dawki – w razie konieczności, w przypadku występowania zespołów hipokinetycznych w ciągu dnia, zazwyczaj 0,5 –2 ml. W rzadkich przypadkach konieczne może być podanie większej dawki. Jeśli liczba dodatkowych dawek przekroczy 5 na dobę, należy zwiększyć dawkę podtrzymującą.

Dawka powinna być indywidualnie dostosowana, w celu osiągnięcia optymalnej reakcji klinicznej, która oznacza maksymalizację okresu działania dawki (*on*) podczas dnia poprzez minimalizację liczby epizodów końca dawki (*off*) oraz czasu trwania spowolnienia ruchowego końca dawki, oraz minimalizację okresu działania dawki ze znaczną dyskinezą.

Lek stosuje się w ciągłym podaniu dojelitowym (bezpośredni wlew do dwunastnicy) za pomocą przenośnej pompy (Duodopa CADD-legacy). W tym celu pacjentowi zakłada się na stałe cewnik dojelitowy poprzez przeżskórną gastrostomię endoskopową (PEG). U pacjentów, u których nie można wykonać PEG, należy rozważyć wykonanie gastrojejunostomii pod kontrolą radiologiczną. Założenie gastrostomii lub gastrojejunostomii oraz dostosowanie dawki leku należy przeprowadzić przy współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem neurologicznym.

Zalecane jest założenie tymczasowego cewnika nosowo-dwunastniczego w celu ustalenia, czy pacjent pozytywnie reaguje na taką metodę leczenia oraz w celu dostosowania dawki przed rozpoczęciem leczenia przez cewnik założony na stałe.

Preparat Duodopa powinien być początkowo podawany w monoterapii, a w razie konieczności można podawać równocześnie inne leki stosowane w PD.

## Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku:

- występujące bardzo często: zmniejszenie masy ciała, niepokój, depresja, bezsenność, dyskinezy, nasilenie PD, niedociśnienie ortostatyczne, nudności i zaparcia, upadki;
- występujące często: niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia aminokwasów (zwiększenie stężenia kwasu metylomalonowego), zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi, zmniejszenie łaknienia, niedobór witaminy B6, niedobór witaminy B12, nienormalne sny, pobudzenie, stan splątania, omamy, impulsywne zachowanie, zaburzenie psychotyczne, napady snu, zaburzenie snu, zawroty głowy, bóle głowy, hipostezja, zjawisko on-off, parestezje, polineuropatia, senność, omdlenie, drżenie, nieregularna częstość pracy serca, nadciśnienie tętnicze, duszność, ból części ustnej gardła, zachłystowe zapalenie płuc, powiększenie obwodu brzucha, biegunka, suchość w jamie ustnej, zaburzenie smaku, niestrawność, utrudnione połykanie, wzdęcie z oddawaniem gazów, wymioty, kontaktowe zapalenie skóry, nadmierna potliwość, obrzęk obwodowy, świąd, wysypka, skurcze mięśni, ból szyi, nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, zmęczenie, ból, astenia.

Działania niepożądane związane z urządzeniem i zabiegiem:

- występujące bardzo często: zakażenie rany pooperacyjnej, bóle brzucha, nadmierne ziarninowanie, powikłania założenia cewnika, rumień w miejscu nacięcia, wydzielina po zabiegu, ból związany z zabiegiem, odczyn w miejscu zabiegu;
- występujące często: zapalenie tkanki łącznej w miejscu nacięcia, zakażenie po zabiegu, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, bóle w górnej części jamy brzusznej, zapalenie otrzewnej, odma otrzewnowa, przemieszczenie cewnika, zamknięcie światła urządzenia, powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową, ból w miejscu nacięcia, pooperacyjne czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit, powikłania po zabiegu, uczucie dyskomfortu po zabiegu, krwotok po zabiegu.

### **Status rejestracyjny**

Preparat lewodopa/karbidopa przeznaczony do wlewu dojelitowego (Duodopa) został dopuszczony do obrotu na terenie Polski w dniu 17.11.2005 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dokonano dnia 8 czerwca 2010 r.

Decyzją Komisji Europejskiej lewodopa/karbidopa podawana dojelitowo w leczeniu zaawansowanej, idiopatycznej choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi nieodpowiadającymi na leczenie doustne 10 maja 2001 roku uzyskała desygnację leku sierociego (oznaczenie EU/3/01/035). [14] W dniu 18 listopada 2015, desygnacja leku sierociego wygasła ze względu na wygaśnięcie wyłączności rynkowej. [15]

### **Status refundacyjny w Polsce**

Preparat Duodopa nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. [16]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

#### 4. OSZCZĘDNOŚCI PŁATNIKA POZWALAJĄCE NA POKRYCIE WYDATKÓW ZWIĄZANYCH Z REFUNDACJĄ SYSTEMU DUODOPA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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


#### 4.1. Wprowadzenie na rynek leku generycznego w ramach grupy limitowej 1082.0

Kolejnym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją systemu Duodopa stanowić będzie wprowadzenie na rynek leku generycznego zawierającego trastuzumab (grupa limitowa 1082.0). W tabeli poniżej przedstawione zostały podstawowe informacje dotyczące preparatu zawierającego trastuzumab, którego ochrona patentowa wygasła. Podano także założenie terminu możliwego objęcia refundacją jego odpowiednika w Polsce (Tabela 4).

Tabela 4.  
Podstawowe informacje – trastuzumab

Substancja czynna	Preparat oryginalny, podmiot odpowiedzialny	Zakres refundacji	Termin wygaśnięcia ochrony patentowej	Założony termin refundacji odpowiednika leku w Polsce	Źródła danych
Trastuzumab	Herceptin®, Roche	Programach leczenia raka piersi i zaawansowanego raka żołądka	Lipiec 2014	Styczeń 2017	[17–19]

Zgodnie z ustawą dotyczącą refundacji leków z dn. 12 maja 2011 roku, „Urzędowa cena zbytu, [...] z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” [20]. W związku z tym, że preparat Herceptin jest jedynym refundowanym preparatem w grupie limitowej 1082.0, wprowadzenie leku generycznego spowoduje spadek kosztów refundacji leków z wspomnianej grupy limitowej o przynajmniej 25%.

Na podstawie danych dotyczących liczby sprzedanych opakowań preparatu Herceptin w okresie od lipca 2012 do marca 2016 [21], przyjęto że miesięczne zużycie trastuzumabu w okresie kwiecień 2016 – grudzień 2019 będzie równe średniemu zużyciu z ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne były dane sprzedażowe (kwiecień 2015–marzec 2016). Założenie to ma charakter upraszczający i jest jednocześnie rozwiązaniem konserwatywnym, analizowane trendy wskazują na tendencję wzrostową zużycia ocenianych leków (większe zużycie preparatu oznacza potencjalnie większe oszczędności w sytuacji wprowadzenia na rynek odpowiednika preparatu Herceptin). Przy założeniu, że wprowadzenie leku generycznego obniży obecny limit finansowania o 25%, stworzono prognozę wydatków płatnika publicznego. Prognozowane wartości refundacji w obu scenariuszach oraz oszczędności wynikające z wprowadzenia na rynek jednego z leków generycznych, opisano w poniższej tabeli (██████).

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

## 5. PODSUMOWANIE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Pochopień M, Lembas A, Fiałek K, Fundament T. Analiza wpływu na budżet. Duodopa® w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona u pacjentów z przeciwwskazaniami do głębokiej stymulacji mózgu.
2. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2015.
3. Volkmann J. (2008) The Therapeutic Place of Duodopa – Choosing the Right Therapy for Individual Patients. *European Neurological Review* 3(2):29–32.
4. Rudzińska M, Gatkowska I, Mirek A. (2007) Poradnik Choroba Parkinsona Leczenie Farmakologiczne i Rehabilitacja. MSD.
5. (2005) Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. Dostęp: <http://www.phmd.pl/fulltxhtml.php?ICID=259629> (30.5.2016).
6. Bogucki A, Stawek J, Boczarska-Jedynak M. (2014) Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 10(1):15–22.
7. (2006) Wytoczne NICE. Parkinson's disease. Diagnosis and management in primary and secondary care. CG 35. Dostęp: [https://www.ipts.org.il/\\_Uploads/dbsAttachedFiles/parkinsons.pdf](https://www.ipts.org.il/_Uploads/dbsAttachedFiles/parkinsons.pdf).
8. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. (2013) Wytoczne AAFP. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician* 87(4):267–273.
9. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, i in. (2013) Wytoczne. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 20(1):16–34.
10. (2012) Wytoczne. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 39(4):Supl. 4.
11. (2010) Wytoczne SIGN. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. 113. Dostęp: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign113.pdf>.
12. (2016) ChPL. Lewodopa z karbidopą żel dojelitowy (Duodopa).
13. Duodopa intestinal gel - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC). Dostęp: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20786> (27.5.2016).
14. EMA. Public summary of opinion on orphan designation. Levodopa/carbidopa (gastroenteral use) for the treatment of advanced idiopathic Parkinson's disease with severe motor fluctuations and not responding to oral treatment. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006499.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006499.pdf).
15. Community list of not active orphan medicinal products. Levodopa and Carbidopa. Dostęp: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o035.htm>.
16. (2016) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68). Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2016/68/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/68/akt.pdf).
17. Generics and Biosimilars Initiative - Biosimilar trastuzumab candidates in phase III development. Dostęp: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Biosimilar-trastuzumab-candidates-in-phase-III-development> (20.6.2016).
18. Unieważnienie patentów Roche neutralne, Mabion nie rezygnuje z leku MabionHER2. Dostęp: <http://www.bankier.pl/wiadomosc/Uniewaznienie-patentow-Roche-neutralne-Mabion-nie-rezygnuje-z-leku-MabionHER2-3104510.html> (20.6.2016).
19. Generics and Biosimilars Initiative - UK court invalidates Herceptin patents. Dostęp: <http://www.gabionline.net/Pharma-News/UK-court-invalidates-Herceptin-patents> (20.6.2016).
20. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: [isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3](http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3) (20.6.2016).
21. IKARPro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (15.6.2016).



## 8. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 7.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy racjonalizacyjnej

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 4
<b>§ 7.1 Analiza racjonalizacyjna zawiera:</b>	
1. przedstawienie rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań	Rozdz. 4
2. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4
3. wyszczególnienie wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4
4. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...)	Dokument stanowi załącznik do analizy
<b>§ 7.2</b>	
Jeżeli rozwiązania, o których mowa w ust. 1 pkt 1, obejmują tworzenie odrębnych grup limitowych dla refundowanych technologii, analiza racjonalizacyjna zawiera wskazanie dowodów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
<b>§ 7.3</b>	
Jeżeli rozwiązania, o których mowa w ust. 1 pkt 1, obejmują kwalifikację refundowanych technologii do wspólnej grupy limitowej, analiza racjonalizacyjna zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy i wymogu, o którym mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy