



IGNORANTIA NOCET

Dacepton[®] (apomorfina) w postaci ciągłych wlewów podskórnych w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Ewopharma AG Sp. z o.o. oraz EVER Neuro Pharma GmbH

Warszawa, 5 października 2017 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 5 października 2017 r. analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie AOTMiT OT.4351.36.2017.JW.3. Pierwotnie analiza została zakończona 7 kwietnia 2016 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Oszacowanie liczebności populacji; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis wyboru komparatorów; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Opis komparatorów; ⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; ⊗ Projekt programu lekowego.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji finansowych; ⊗ Kontrola merytoryczna.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Ewopharma AG Sp. z o.o. oraz EVER Neuro Pharma GmbH, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	13
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny.....	14
3.1. Definicja.....	14
3.2. Etiologia i patogenezę	16
3.3. Rozpoznawanie i monitorowanie przebiegu choroby.....	16
3.3.1. Ocena przebiegu choroby	19
3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	24
3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	28
3.6. Aktualne postępowanie medyczne	30
3.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	30
3.6.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	51
3.7. Wybór populacji docelowej.....	52
4. Interwencja – apomorfina	53
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym	56
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	56
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	60

5. Komparatory.....	71
5.1. Optymalna terapia doustna	73
5.2. Głęboka stymulacja mózgu	80
6. Efekty zdrowotne	81
7. Rodzaj i jakość dowodów	84
8. Kierunki analiz	85
8.1. Analiza kliniczna	85
8.2. Analiza ekonomiczna	87
8.1. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	88
9. Załączniki	89
9.1. Projekt Programu lekowego	89
9.2. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy dotyczącej leczenia osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych.....	92
9.2.1. dr hab. n. med. prof. nadzw. Andrzej Bogucki (Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi).....	92
9.2.2. prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek (Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha w Gdańsku).....	94
9.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ	96
10. Spis tabel	97
11. Bibliografia	98

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIMS	ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> – Skala Oceny Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
APO	półwodny chlorowoderek apomorfiny
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> – skala oceny depresji Becka
BIA	ang. <i>budget impact analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BPRS	ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> – skala oceny sprawności psychicznej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMT	inhibitory katecholo-o-metylotransferazy
CORSI	ang. <i>Corsi block tapping span test</i> – test pojemności pamięci roboczej (wzrokowo-przestrzennej) wg Corsi'ego
CSI	ang. <i>continuous subcutaneous infusion</i> – ciągły wlew podskórny
CVLT	ang. <i>The California Verbal Learning Test</i> – Kalifornijski Test Uczenia Się Werbalnego
d.	doza
DA	ang. <i>dopamine agonists</i> – agoniści dopaminy
DBS	ang. <i>deep brain stimulation</i> – głęboka stymulacja mózgu
DBS-GPi	(DBS) łac. <i>globus pallidus interna</i> – głęboka stymulacja mózgu części przyśrodkowej gałki bladej
DBS-STN	(DBS) ang. <i>subthalamic nucleus</i> – obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych
DDS	ang. <i>dopamine dysregulation syndrome</i> – zespół dysregulacji dopaminowej
EEG	elektroencefalografia
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GPP	ang. <i>good practice point</i> – stanowisko wydane na podstawie opinii ekspertów
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-9	ang. <i>International Classification of Diseases – 9</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases – 10</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Skrót	Rozwinięcie
JLO	ang. <i>Benton's Judgment of Line Orientation test</i> – test oceniający szacowanie długości odcinków czy ich rozmieszczenia względem siebie w przestrzeni
L-DOPA	lewodopa
MAOB	inhibitory monoaminooksydazy B
MDS-ES	ang. <i>Movement Disorders Society – European Section</i> – Towarzystwo Zaburzeń Ruchu – Sekcja Europejska
MMSE	ang. <i>Mini Mental State Examination</i> – test oceny mentalności
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
n/d	nie dotyczy
NCC-CC	ang. <i>National Collaborating Centre for Chronic Conditions Parkinson's Disease</i> – Narodowe centrum współpracy w chorobach przewlekłych – choroba Parkinsona
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – narodowa służba zdrowia w Wielkiej Brytanii
NMSS	ang. <i>Non Motor Symptoms Scale</i> – skala oceny pozaruchowych objawów choroby
NPI	ang. <i>Neuro-Psychiatric Inventory</i> – Inwentarz Neuropsychiatryczny
OTD	optymalna terapia doustna
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> - Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych, działający w Australii
PD	ang. <i>Parkinson's disease</i> – choroba Parkinsona
PDQ-8 / PDQ-39	ang. <i>The Parkinson's Disease Questionnaire</i> – Kwestionariusz Jakości Życia w Chorobie Parkinsona
PEG	ang. <i>percutaneous endoscopic gastrostomy</i> – przezskórna gastrostomia endoskopowa
PET	ang. <i>Positron Emission Tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PSC	ang. <i>Parkinson Society Canada</i> – kanadyjskie stowarzyszenie osób cierpiących na chorobę Parkinsona
PTChP	Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RAVLT	ang. <i>Rey's Auditory-Verbal Learning test</i> – Test Uczucia się Słowno-Słuchowego Rey'a
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
Rp	łac. <i>recipe</i> – weź; skrót określający kategorię dostępności leku: wydawane z przepisu lekarza
SEDLS	ang. <i>Schwab and England Activities of Daily Living Scale</i> – Skala Oceny Aktywności Życia Codziennego Według Schwaba i Englanda
SEN	hiszp. <i>Sociedad Espanola de Neurologia</i> – hiszpańskie towarzystwo neurologiczne
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – szkocka międzywydziałowa sieć ds. wytycznych
SNS	ang. <i>Swiss Neurological Society</i> – Szwajcarskie Towarzystwo Neurologiczne
SPECT	ang. <i>single-photon emission computed tomography</i> – emisyjna tomografia pojedynczego fotonu
TK	tomografia komputerowa

Skrót	Rozwinięcie
TMT	ang. <i>Trail Making Test</i> – test łączenia punktów
UPDRS	ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> – Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VIM	ang. <i>ventral intermediate thalamic nucleus</i> – jądro brzuszne pośrednie wzgórza
WCST	ang. <i>Wisconsin Card Sorting Task</i> – Test Sortowania Kart z Wisconsin

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Dacepton® (APO, półwodny chlorowodorek apomorfiny) stosowanego w postaci ciągłych wlewów podskórnych w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.*

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

WYNIKI

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona (PD, ang. *Parkinson's disease*) jest przewlekłą, powoli postępującą chorobą układu nerwowego, należąca do chorób układu pozapiramidowego, spowodowaną

stopniowym zanikiem komórek nerwowych w niektórych regionach mózgu. Pierwszy okres choroby określany mianem „miodowego miesiąca” trwa około 3-5 lat i charakteryzuje się dobrą i stabilną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne, przy braku działań niepożądanych. 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, dochodzi do nasilenia objawów obustronnych i zaburzeń równowagi, pojawiają się objawy niedopaminergiczne (zespoły *on/off*, upadki), występuje otępienie, które uniemożliwia praktycznie stosowanie zaawansowanych metod terapii. Momentem zwrotnym PD, zdaje się być nieskuteczność optymalnej terapii doustnej (OTD), powodująca, że chory pozostaje przez istotną część dnia niesprawny z powodu występującego efektu przełączania między stanami *off* i *on* z bardzo nasilonym dyskinezami.

Aktualne postępowanie medyczne

Objawy ruchowe u chorych na zaawansowaną PD (sztywność, drżenie spoczynkowe, sztywność i zaburzenia odruchów postawnych), fluktuacje ruchowe oraz dyskinezy nasilają się i nie poddają się skutecznej kontroli dotychczas stosowanymi lekami przeciwparkinsonowymi. W takich przypadkach stosuje się głęboką stymulację mózgu (DBS, ang. *deep brain stimulation*) jądra niskowzgórzowego lub części wewnętrznej gałki bladej, a także podskórne wlewy apomorfiny i dojelitowe wlewy lewodopy (L-DOPY). Leczenie z zastosowaniem głębokiej stymulacji mózgu i terapii infuzyjnych wymaga zapewnienia choremu stałej opieki ze strony wielospecjalistycznego zespołu i powinno być prowadzone w ośrodkach referencyjnych dla chorych na PD.

Wybór populacji docelowej

Populacja docelowa dla produktu leczniczego Dacepton® została określona na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Dacepton®*). Stanowią ją osoby z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych.

Na podstawie informacji pochodzących ze środowiska chorych oraz z Polskiego Towarzystwa choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych można przyjąć, że liczba chorych leczonych apomorfina podawaną podskórnie nie powinna przekroczyć 60 chorych w pierwszym roku trwania programu lekowego.

Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie półwodny chlorowodorek apomorfiny stosowany w postaci ciągłych wlewów podskórnych (APO-CSI, ang. *continuous subcutaneous infusion*) w analizowanym wskazaniu.

Komparatory

W analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych jest **OTD**. Biorąc pod uwagę rzadkość analizowanej choroby, a przez to potencjalne ograniczenia dotyczące możliwości odnalezienia badań najwyższej jakości w populacji ogólnej, podjęto decyzję o uwzględnieniu **DBS jako dodatkowego komparatora** dla APO-CSI dla poszerzenia zakresu dowodów naukowych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa. DBS nie będzie jednak stanowił komparatora dla APO-CSI w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*), ponieważ kluczowe znaczenie dla wniosków z analizy klinicznej oraz dla przeprowadzenia analizy ekonomicznej i BIA ma porównanie z aktualną praktyką, czyli OTD (DBS jest terapią przeznaczoną tylko dla ściśle wyselekcjonowanej podgrupy chorych).

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do jakości życia, oceny stanów *off* (czas trwania, liczba, nasilenie) i *on* (czas trwania, liczba, stany *on* z/bez dyskinez), oceny funkcji/sprawności ruchowej, powikłań ruchowych, dyskinez, objawów pozaruchowych, funkcji poznawczych, funkcji płata czołowego, oceny pamięci, sprawności wzrokowo-ruchowej, wzrokowo-przestrzennej, oceny objawów neuropsychiatrycznych lub psychiatrycznych, oceny nastroju lub depresji, zmiany dawek leków przeciwparkinsonowych oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między

porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości.

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa APO-CSI względem wybranych komparatorów tj. komparatora głównego – OTD i komparatora dodatkowego – DBS.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że istnieją nieliczne badania umożliwiające porównanie APO-CSI względem OTD lub DBS. Dla porównania APO-CSI z pierwszym komparatorem odnaleziono 2 badania obserwacyjne: *Di Rosa 2003* (publikacja *Di Rosa 2003* oraz *Morgante 2004*) oraz *EUROPAR 2011* (publikacja *Martinez-Martin 2011*). Badania te dotyczą niewielkiej liczby chorych (około 30 chorych), jednak umożliwiają przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI względem OTD. Z kolei dla porównania APO-CSI vs DBS odnaleziono 2 badania obserwacyjne: *Alegret 2004*, *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006*, *Antonini 2007*, oraz *Antonini 2010*), a także nierandomizowane badanie *Elia 2012*, które także charakteryzują się nieliczną populacją (od 16 do 25 chorych).

Biorąc pod uwagę brak dostępnych badań randomizowanych oraz niewielką liczebność populacji w odnalezionych, nielicznych badaniach z grupą kontrolną (co może być związane z niewielką grupą chorych, u których występuje analizowane schorzenie), postanowiono poszerzyć zakres analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa o badania jednoramienne, obejmujące liczniejsze grupy chorych leczonych APO-CSI. Szczegółowe kryteria selekcji badań będą określone w analizie klinicznej, po przeprowadzeniu dokładnej selekcji badań, w tym odnalezionych przeglądów systematycznych.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Dacepton® (półwodny chlorowodorek apomorfiny) stosowanego w postaci wlewów podskórnych w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Dacepton® stosowanego w postaci wlewów podskórnych w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Dacepton® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1]*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Dacepton® (APO, półwodny chlorowodorek apomorfiny) stosowanego w postaci ciągłych wlewów podskórnych (CSI, ang. *continuous subcutaneous infusion*) w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [58]* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT [1]* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊗ proponowana interwencja (I);
-

- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Definicja

Choroba Parkinsona (PD, ang. *Parkinson's disease*), zwana również drżączką porażną, jest przewlekłą, powoli postępującą chorobą układu nerwowego, należąca do chorób układu pozapiramidowego, spowodowaną stopniowym zanikiem komórek nerwowych w niektórych regionach mózgu. Powodem tego zaniku jest zwyrodnienie. Inne uszkodzenia takie jak niedokrwienie, czy zapalenie mózgu, mogą powodować objawy takie same lub bardzo podobne do występujących w PD [59].

Można wyróżnić 3 postacie kliniczne PD: drżączkową, bradykinetyczną i mieszaną. Najczęściej występuje mieszana postać PD, w której spowolnienie, drżenie i zaburzenia postawne mają w przybliżeniu jednakowy udział. Postać z przewagą spowolnienia, sztywności i zaburzeń postawnych nazywana jest bradykinetyczną. Rzadziej PD przybiera postać z dominacją drżenia, wtedy określana jest jako drżączkowa. Osoby chorujące w młodym wieku (<50. r.ż.) mają częściej bradykinetyczną postać PD i są bardziej podatne na wystąpienie dyskinez. Postać drżączkowa występuje częściej u osób chorujących w późniejszym wieku (>70. r.ż.) i postępuje ona wolniej, jednak u osób tych łatwiej występują polekowe zaburzenia psychiczne [60].

Chorobę Parkinsona można sklasyfikować również ze względu na zaawansowanie:

- ⊗ faza przedkliniczna, rozpoczyna się zmniejszeniem się liczby neuronów istoty czarnej i obniżeniem się poziomu dopaminy w prążkowie. Faza ta może trwać ok. 3-7 lat;
- ⊗ faza kliniczna, poziom dopaminy spada do 20-30% wartości początkowej i pojawiają się objawy parkinsonowskie:
 - ⊗ postać wczesna, niepowikłana – efekt leczenia jest dobry, zwany jest „miesiącem miodowym”, okres ten trwa kilka lat;

- * postać późna, zaawansowana faza choroby – działanie leków słabnie, pojawiają się objawy niepożądane związane z długoletnim stosowaniem lewodopy (L-DOPY). Obserwuje się objawy pozaruchowe i powikłania ruchowe, takie jak fluktuacje ruchowe (m.in. skrócenie działania leku (ang. *wearing off*), czy nagłe pogorszenia niezwiązane z lekiem – tzw. efekt przełączania – zjawiska *on/off*) i dyskinezy. Leczenie w tej fazie choroby jest trudniejsze, a jakość życia chorych pogarsza się [59, 60, 64]. Wraz z postępem choroby u chorych często rozwijają się objawy odporne na leczenie L-DOPĄ [74].

Tabela 1.
Charakterystyka postępu PD

Faza przedkliniczna	Faza kliniczna				
	„Miesiąc miodowy”	Powikłania ruchowe			
		Skrócenie działania leku (ang. <i>wearing-off</i>)	Zjawiska <i>on/off</i>		
			Dyskinezy		
Rozpoczęcie leczenia		Kontynuacja leczenia			
3-7 lat	3 lata	3-5 lat	5-10 lat	Oporność na L-DOPE	Zaburzenia poznawcze
				10-20 lat	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [59, 74]

Nasilone otępienie uniemożliwia praktycznie stosowanie zaawansowanych metod terapii, zatem moment ich wdrożenia pojawia się z chwilą wystąpienia fluktuacji i dyskinez, których nie udaje się opanować za pomocą optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej za pomocą leków doustnych (OTD – optymalna terapia doustna). Próby zdefiniowania tego momentu na podstawie skali klinicznych (tzw. punkty odcięcia) są trudne, ponieważ nawet przy umiarkowanych fluktuacjach próba zwiększenia dawek leków doustnych może skutkować bardzo nasilonymi dyskinezami czy innymi powikłaniami pozaruchowymi, np. hipotonią ortostatyczną. Również dawki leków nie są wskaźnikiem zaawansowania PD, ponieważ istnieje osobnicza wrażliwość na leki (niekiedy nasilone dyskinezy występują już przy stosowaniu niskich dawek L-DOPY). **Zatem momentem zwrotnym wydaje się nieskuteczność OTD, powodująca, że chory pozostaje przez istotną część dnia niesprawny z powodu efektu przełączania między stanami *off* i *on* z bardzo nasilonymi dyskinezami [8].**

3.2. Etiologia i patogeneza

Przyczyna zwyrodnienia prowadzącego do choroby Parkinsona nie jest znana [36, 59]. Badania nad etiologią PD opierają się głównie na hipotezach. Prawdopodobnie w jej powstawaniu uczestniczą różne czynniki środowiskowe i genetyczne. Rozważany jest wpływ neurotoksycznych substancji zawartych w środowisku, takich jak pestycydy. Podobne działanie mogą wykazywać niektóre związki chemiczne wytwarzane w ludzkim organizmie. Możliwe, że uwarunkowana genetycznie predyspozycja zmniejsza możliwości obrony organizmu przed substancjami szkodliwymi. Znane jest także genetyczne podłoże choroby, na co wskazują badania epidemiologiczne bliźniąt oraz rodzin, w których na chorobę Parkinsona cierpiało kilka osób. Najnowsze badania dowodzą jednak, że częstość zapadania na chorobę Parkinsona u krewnych chorych jest tylko nieznacznie większa niż w populacji ogólnej [36, 45].

Czynnikami ryzyka wystąpienia choroby Parkinsona może być wiek (>60. r.ż.), płeć (stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 3:2) oraz czynniki genetyczne, lub kombinacja wszystkich tych czynników. Narażenie na czynniki środowiskowe, tj.: pestycydy, herbicydy, rozpuszczalniki organiczne, ołów, cyjanek, mangan, dym tytoniowy i inne toksyny, również może zwiększać ryzyko wystąpienia PD. Rasa nie wydaje się być czynnikiem ryzyka [28].

3.3. Rozpoznawanie i monitorowanie przebiegu choroby

W dużej mierze rozpoznanie choroby ma charakter kliniczny i opiera się na powszechnie dziś uznawanych kryteriach, które powstały na bazie badania korelacji kliniczno-patologicznych w brytyjskim Banku Mózgu PD (ang. *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*). Kryteria te, przedstawione w poniższej tabeli, obejmują objawy osiowe choroby, kryteria wykluczające i objawy dodatkowe (szczegółowe objawy charakterystyczne dla PD przedstawiono w rozdziale 3.4, przy opisie obrazu klinicznego choroby) [62].

Tabela 2.
Kryteria objawowe PD

Kryteria objawowe PD	
Objawy główne (osiowe)	<p>Spowolnienie ruchowe (bradykinezja) oraz co najmniej 1 z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ drżenie spoczynkowe; ⊗ sztywność mięśniowa; ⊗ zaburzenia postawy (niewywołane zaburzeniami wzrokowymi, przedsionkowymi, mózdkowymi, propioceptywnymi).
Objawy wykluczające	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ nawracające udary mózgu; ⊗ częste poważne urazy głowy; ⊗ jednoznacznie potwierdzone zapalenie mózgu; ⊗ leczenie neuroleptykami; ⊗ wodogłowie normotensyjne (zespół Hakima): klasyczna triada objawów, jak zaburzenia chodu — na szerszej podstawie, zaburzenia pamięci i nietrzymanie moczu); ⊗ guz mózgu; ⊗ wczesne pojawienie się otępienia; ⊗ zaburzenia gałkoruchowe; ⊗ zaburzenia mózdkowe; ⊗ objaw Babińskiego (dodatni objaw polega na uniesieniu (zgięcie grzbietowe) palucha po podrażnieniu podeszwy stopy (tęnym przedmiotem, ruchem posuwistym od pięty po stronie zewnętrznej do przodu, a następnie ku paluchowi)) [5].
Objawy dodatkowe (wspomagające rozpoznanie)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ jednostronny początek choroby; ⊗ spoczynkowy charakter drżenia; ⊗ dobra odpowiedź na leki dopaminergiczne (L-DOPA); ⊗ utrzymywanie się dobrej odpowiedzi na leczenie co najmniej przez 5 lat; ⊗ dyskinezy po L-DOPIE.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [62]

PD można podejrzewać, gdy u chorego widoczne są następujące objawy, możliwe do natychmiastowego zaobserwowania: maskowata, pozbawiona emocji twarz, widoczne drżenie (zwykle jednostronne; charakterystyczna dla PD jest asymetria objawów), pochylona do przodu sylwetka, chód drobnymi krokami, brak balansowania jedną kończyną górną podczas chodzenia, niestabilność postawy, powolność ruchów (bradykinezja), czy sztywność mięśniowa. Ponadto, wśród objawów wspomagających rozpoznanie znajduje się także dobra odpowiedź na L-DOPE. Lek ten do dzisiaj stanowi „złoty standard” w leczeniu i objawy powinny się poprawić u chorego po jej zastosowaniu [62].

W rozpoznaniu istotną rolę odgrywa neuroobrazowanie. Jest ono zalecane zarówno przez europejskie, jak i krajowe grupy ekspertów (np. Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych, PTChP) [62].

W PD badania takie jak tomografia komputerowa (TK) mózgu, elektroencefalografia (EEG) i rezonans magnetyczny (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) mózgu nie wykazują

istotnych zmian [60]. Wykonywanie badania TK nie jest konieczne, o ile objawy nie narastają bardzo szybko (np. w ciągu ostatnich 2-3 tygodni) i podejrzewa się występowanie krwiaka przymózgowego, czy guza mózgu. Jeśli chory charakteryzuje się typowym obrazem chorobowym o powolnej dynamice, badanie TK można pominąć, a wykonać jedynie badanie MRI, które może wnieść znacznie więcej do diagnostyki różnicowej. Badanie obrazowe nie służy jednak w tym wypadku do potwierdzenia rozpoznania PD, ale do wykluczenia innych jej przyczyn [62].

Inne badania neuroobrazowe, które mogą wykazać typowe dla PD zmiany, to badanie ultrasonograficzne (USG) przezczaszkowe (ujawnia w PD hiperechogeniczny sygnał w rzucie istoty czarnej śródmózgowia) oraz badania izotopowe z użyciem znaczników specyficznych dla układu dopaminergicznego, umożliwiające uwidocznienie typowej dla PD zmniejszonej zdolności gromadzenia dopaminy w mózgu, takie jak emisyjna tomografia pojedynczego fotonu (SPECT, ang. *Single Photon Emission Computed Tomography*), najczęściej z wykorzystaniem radioizotopowego znacznika – joflupan (^{123}I) o nazwie handlowej DaTSCAN, lub pozytonowa tomografia emisyjna (PET, ang. *Positron Emission Tomography*) z użyciem znakowanej fluorodopy. Dzięki tym badaniom można określić, czy podłożem parkinsonizmu jest rzeczywiste uszkodzenie układu dopaminowego mózgu. Możliwe jest odróżnienie zaburzenia na podłożu psychogennym (emocjonalnym) od uszkodzenia mózgu wywołanego postępującym schorzeniem zwyrodnieniowym. Wymienione badania nie są jednak rutynowo wykonywane z uwagi na trudność badania i małą liczbę wykształconych w tym kierunku osób (USG) lub wysoką cenę (SPECT, PET) [36, 62].

Nie opracowano dotychczas testów diagnostycznych, dzięki którym można byłoby wykryć chorobę. Nie istnieją żadne testy krwi, moczu lub płynu mózgowo-rdzeniowego, które potwierdzają lub wykluczają obecność PD [60].

U chorych <50. r.ż. zawsze należy wykonać badania w celu wykluczenia choroby Wilsona, której istotą jest genetycznie uwarunkowany defekt w gospodarce miedzią, przez co odkłada się ona w nadmiarze w narządach (wątroba, mózg, przedni odcinek oka). W tym celu oznacza się poziom ceruloplazminy i miedzi związanej z białkami (oba parametry są poniżej normy). Wolna, niezwiązana miedź występuje w nadmiarze, odkładając się w mózgu i wątrobie. Większość chorych z objawami neurologicznymi tej choroby ma zmiany

w przednim odcinku oka, najlepiej widoczne w lampie szczelinowej w postaci pierścienia Kayser-Fleischera [62].

3.3.1. Ocena przebiegu choroby

Dzięki zastosowaniu odpowiednich narzędzi badawczych wyniki badań klinicznych stają się bardziej wiarygodne oraz możliwa jest ocena różnic między badanymi grupami chorych. W chorobie Parkinsona stosowane są m.in. następujące skale pozwalające ocenić charakter, nasilenie, czy częstość objawów choroby, a także jakość życia chorych na PD:

Ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona

Ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona (UPDRS, ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) jest międzynarodowym złotym standardem wśród klinicznych skal oceny PD. Skala jest czteroczęściowa: **część I** dotyczy stanu umysłowego, zachowania i nastroju, **część II** ocenia aktywność codzienną, **część III** stanowi obiektywną ocenę motoryczną, natomiast **część IV** ocenia stopień komplikacji po leczeniu. Każdy punkt skali oceniany jest 5-stopniowo: 0 oznacza stan prawidłowy, a 4 najbardziej zaawansowane zmiany [22, 49].

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* [49].

Skala Hoehn i Yahr

Praktycznym, klinicznym narzędziem oceny stopnia zaawansowania choroby Parkinsona jest stosowana od 35 lat skala zaproponowana przez amerykańskich neurologów M. M. Hoehn'a i M. D. Yahr'a [49, 59].

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 Hoehn i Yahr odzwierciedla typowe wzorce zaburzeń występujących w trakcie naturalnego przebiegu choroby oraz u chorych leczonych L-DOPĄ. Służy jednak wstępnej ocenie, gdyż ocenia jedynie rozległość objawów oraz zaburzenia postawy i chodu [49].

Test *Hand Tapping*

Test *Hand Tapping* służy do oceny sprawności manualnej górnych kończyn. Osoba badana jest proszona o uderzanie za pomocą jednej dłoni na przemian dwóch liczników oddalonych od siebie o 30 cm tak szybko, jak to możliwe przez 30 sekund. Oblicza się średnią liczbę uderzeń. Wyższy wynik świadczy o większej sprawności manualnej chorego [32, 39].

Skala Oceny Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych

Skala Oceny Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych (AIMS, ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*) jest najczęściej stosowanym narzędziem do oceny dyskinez. Pełne badanie zajmuje ok. 15-20 minut i pozwala na ocenę zaburzeń ruchu poszczególnych części ciała (dyskinezy ustno-twarzowe, ruchy kończyn i ruchy tułowia), ogólnych zaburzeń ruchu i ocenę stanu uzębienia (ocena ta może być pomocna w określeniu ruchów ust, żuchwy i języka). Każdy element jest oceniany w 5-punktowej skali, od 0 (brak zaburzeń) do 4 (ciężkie zaburzenia) [26, 71].

Skala Obeso

Skala Obeso służy do oceny nasilenia dyskinez. Punktacja uwzględnia ocenę chorego oraz obiektywną ocenę lekarza. Składa się z 5-cio punktowej skali, gdzie 0 oznacza brak nasilenia dyskinez, a 5 oznacza gwałtowne, silne dyskinezy [38].

Skala oceny pozaruchowych objawów choroby

Skala oceny pozaruchowych objawów choroby (NMSS, ang. *Non Motor Symptoms Scale*) składa się z 30 pozycji dotyczących 9 domen: układu krążenia, snu, nastroju/apatii, spostrzegania, uwagi, żołądka i jelit, układu moczowego, aktywności seksualnej, innych/różnych zaburzeń. Skala ta służy ocenie częstości i ciężkości nasilenia objawów pozaruchowych w przebiegu PD [11].

Test oceny mentalności

Oceny zaburzeń funkcji poznawczych można dokonać za pomocą testu oceny mentalności (MMSE, ang. *Mini Mental State Examination*). Test MMSE zawiera 11 pytań zgrupowanych w 2 sekcje: pierwsza dotyczy orientacji, pamięci i uwagi, druga ocenia zdolność do nazywania i wykonywania poleceń słownych i pisemnych, spontanicznego pisanie zdań oraz

kopiowania skomplikowanego rysunku pięciokątów. Uzyskany wynik poniżej ustalonego punktu odcięcia sugeruje obecność procesu otępiennego [19, 68].

Skala oceny sprawności psychicznej

Za pomocą skali oceny sprawności psychicznej (BPRS, ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*) możliwa jest ocena objawów neuropsychiatrycznych. Skala BPRS składa się z 16, 7-punktowych (od braku po ekstremalnie ciężkie występowanie) kategorii obejmujących dziedziny związane ze sprawnością psychiczną, m.in. depresję, lęk, halucynacje, czy niezwykle zachowania [50, 57].

Inwentarz Neuropsychiatryczny

Inwentarz neuropsychiatryczny (NPI, ang. *Neuro-Psychiatric Inventory*) jest wiarygodnym i istotnym narzędziem oceny 10 wymiarów neuropsychicznych u chorych z otępieniem lub innymi zaburzeniami neurologicznymi. Badanymi wymiarami/objawami są urojenia, omamy, pobudzenie, depresja, lęk, euforia, apatia, odhamowanie (utrata zdolności dostosowania zachowań do norm społecznych), drażliwość oraz zaburzenia motoryczne. Dla każdego z wymiarów ocenia się częstość występowania i jego nasilenie, a ostateczny wynik jest rezultatem mnożenia wyniku dla każdego z nich, który wynosi od 0 do 12 dla każdego wymiaru [21, 34, 46].

Ocena funkcji płąta czołowego, szybkości psychomotorycznej oraz sprawności koordynacji wzrokowo-ruchowej

Do oceny funkcji płąta czołowego wykorzystuje się test interferencji Stroopa, test łączenia punktów B (TMT B, ang. *Trail Making Test*), a także testy fluencji słownej. Z kolei test TMT A służy ocenie szybkości psychomotorycznej oraz sprawności koordynacji wzrokowo-ruchowej.

Test interferencji Stroopa składa się z podtestów: kolorów, słów, kolorów/słów oraz interferencji. Polega na prezentacji chorym wyrazów/kolorów, z poleceniem ich przeczytania lub nazwy kolorów, lecz napisanych inną barwą, z poleceniem nazwania barwy czcionki. Wynik stanowi czas potrzebny do wykonania zadania. Z kolei w teście interferencji wynik stanowi różnica pomiędzy wynikiem testu kolor/słowa i testu kolor [66]. W teście tym możliwe jest wykazanie szczególnej roli płątów czołowych mózgu w hamowaniu i kontroli reakcji na specyficzne zadania testu [31, 57].

W teście TMT B, chorzy są proszeni o łączenie kolejnych cyfr z kolejnymi literami alfabetu w porządku rozpoczynającym się od 1-A aż do 13. Z kolei, w teście TMT A, chorzy są proszeni o łączenie w kolejności numerycznej linią ciągłą punktów oznaczonych cyframi 1-25. W każdym z testów mierzy się czas potrzebny do połączenia elementów [57, 69].

Test fluencji słownej polega na wygenerowaniu jak największej liczby słów zgodnie z określonym kryterium w danym czasie – zwykle 60 sek. Test pozwala na zbadanie tzw. płynności słownej semantycznej (kategorialnej) lub literowej (fonemicznej) [53, 57].

Ocena myślenia abstrakcyjnego, funkcji wykonawczych

Test Sortowania Kart z Wisconsin (WCST, ang. *Wisconsin Card Sorting Task*) służy do pomiaru pamięci operacyjnej oraz funkcji wykonawczych. Polega na odgadywaniu zmieniających się kolejno zasad doboru kart przedstawiających wzory złożone z figur geometrycznych w 4 różnych kształtach, kolorach i liczbie na podstawie informacji zwrotnych przekazywanych przez badającego. Test ten mierzy przede wszystkim myślenie abstrakcyjne i umiejętność wyciągania wniosków na materiale wzrokowo-przestrzennym, elastyczność myślenia, umiejętność korzystania z informacji zwrotnych, a także pamięć operacyjną [55, 57].

Ocena zaburzenia pamięci

Test Uczenia się Słowno-Słuchowego Rey'a (RAVLT, ang. *Rey's Auditory-Verbal Learning test*) polega na zapamiętaniu przez chorego jak największej liczby z 15 słów odczytywanych podczas pięciu kolejnych prób – lista A. Następnie badający odczytuje zupełnie nową liczbę 15 słów – lista B. Chory ma podać zapamiętane słowa z listy B, a następnie ponownie słowa czytane na początku (lista A). Badanego prosi się ponownie o podanie listy zapamiętanych wyrazów z listy A po 20 minutach. Test pozwala na wszechstronną ocenę aspektów werbalnych pamięci operacyjnej. Mierzy on sprawność pamięci epizodycznej, natychmiastowej, krótkoterminowej, a nawet długoterminowej, a także zdolność uczenia się materiału słownego i jego rozpoznawanie [42, 57].

Podobny do testu RAVLT jest Kalifornijski Test Uczenia się Werbalnego (CVLT, ang. *The California Verbal Learning Test*). W porównaniu do testu RAVLT, jego dodatkową zaletą jest możliwość sprawdzenia umiejętności korzystania przez osobę badaną z podpowiedzi w postaci kategorii semantycznych podczas przypominania zapamiętanego materiału. Bodźcem do zapamiętania jest lista słów (lista zakupów) należących do 4 kategorii

znaczeniowych. Umiejętność pogrupowania słów pod względem znaczenia powinna ułatwić zapamiętanie oraz późniejsze wydobywanie tych słów z magazynu pamięci. Odroczone odtwarzanie odbywa się po 20-minutowej przerwie, po czym następuje próba rozpoznawania zapamiętanego materiału [24].

Kolejnym testem jest test pojemności pamięci roboczej (wzrokowo-przestrzennej) według Corsi'ego (CORSI, ang. *Corsi block tapping span test*), który służy do pomiaru krótkotrwałej pamięci wzrokowo-przestrzennej. W badaniu tym na ekranie prezentowanych jest 9 sześciątów (kostek), a specjalny wskaźnik w kształcie dłoni wskazuje niektóre z nich. Zadaniem osoby badanej jest, po usłyszeniu sygnału dźwiękowego, odtworzenie, za pomocą pióra świetlnego, dokładnej kolejności wskazanej przez wskaźnik. Liczba wskazanych kostek rośnie w kolejnych seriach zadań. Zadanie przerywane jest w momencie, kiedy respondent nie odtworzy prawidłowej kolejności w ciągu trzech kolejnych zadań danej serii. Jako wskaźniki wyniku testu analizuje się rozpiętość pamięci, tzn. maksymalną liczbę kostek, które badany jest w stanie poprawnie odtworzyć co najmniej jeden raz oraz czas wykonywania testu [55, 57].

Zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej

Test oceniający szacowanie długości odcinków czy ich rozmieszczenia względem siebie w przestrzeni (JLO, ang. *Benton's Judgment of Line Orientation test*) składa się z 30 elementów. Chorzy są proszeni o oszacowanie nachylenia każdej pary linii pokazanych na danej stronie, biorąc jako punkt odniesienia przykłady 11 linii przedstawionych na innej stronie. Test ten pozwala ocenić percepcję przestrzenną chorego [25, 57].

Skale oceny depresji

Skala (BDI, ang. *Beck Depression Inventory*) stosowana w celu oceny depresji składa się z 21 kategorii, gdzie każda z nich opisuje konkretny przejaw zachowań w depresji (m.in. nastrój, zachowanie społeczne, poirytowanie, brak satysfakcji), które chory ma samodzielnie ocenić wg 4/5-cio punktowej skali, z punktacją uporządkowaną od wartości określających brak nasilenia aż do maksymalnego nasilenia [6, 57].

Skala Pomiarowa Depresji Hamiltona (HDRS-17, ang. *Hamilton Depression Rating Scale-17*) została stworzona w 1960 r. przez Hamiltona i do dzisiaj jest jednym z najczęściej używanych narzędzi do oceny nasilenia objawów depresji, a zwłaszcza dynamiki objawów depresji w czasie jej epizodu. Składa się z 21 domen oceniających obniżony nastrój,

pobudzenie psychoruchowe, zahamowanie (spowolnienie myślenia, mowy, upośledzenie koncentracji uwagi, obniżenie aktywności ruchowej), poczucie winy, zaburzenia snu, apetytu, objawy lękowe, myśli samobójcze oraz krytycyzm [27, 33, 57].

Skale oceny globalnej niesprawności i jakości życia

Skala Oceny Aktywności Życia Codziennego Według Schwaba i Englanda (SEDLS, ang. *Schwab and England Activities of Daily Living Scale*) jest skalą oceniającą wrażenie chorego o jego niezależności od otoczenia. Całkowita niezależność od otoczenia oznaczana jest maksymalną liczbą punktów (100%), natomiast stan całkowitego uzależnienia obrazuje wynik 0% [49, 54].

Stosowany jest także Kwestionariusz Jakości Życia w Chorobie Parkinsona (PDQ-39 lub jego krótsza wersja PDQ-8, ang. *The Parkinson's Disease Questionnaire*). Ocenia się za jego pomocą różne aspekty zdrowotne związane z codziennym funkcjonowaniem chorego. Kwestionariusz wypełniany jest przez chorego. Punktacja przedstawia się następująco: 0 – dany stan nie występuje nigdy, 4 – występuje zawsze [23, 49].

Ocena fluktuacji motorycznych

W celu oceny fluktuacji ruchowych (motorycznych) powszechnie stosowane są dzienniczki (np. tzw. dzienniczek Hausera [29, 49]), w których chorzy odnotowują swoje zaburzenia ruchowe. Zazwyczaj rejestrowane są 4 kategorie: zaburzenia snu, stany *off*, stany *on* bez dyskinez, stany *on* z dyskinezami. Stosowane są również zapisy „czasu dobrego” (stan *on* bez dyskinez) oraz „czasu złego” (stan *off* i stan *on* z uciążliwymi dyskinezami) [49].

3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

W początkowym okresie choroby występują objawy ruchowe, natomiast w okresie późnym, wraz z rozszerzaniem się procesu neurodegeneracji na inne struktury mózgowia (poza układ nigrostriatalny), w tym na korę mózgową i układ autonomiczny, dochodzi dodatkowo do wystąpienia uciążliwych objawów pozaruchowych [64].

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

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

Wymienione objawy są typowe dla PD, ale nie są specyficzne, mogą wystąpić także w innych uszkodzeniach i chorobach. Objawy te nazywane są parkinsonizmem lub zespołem parkinsonowskim [59]. Dlatego, dla odróżnienia od zespołu parkinsonowskiego, PD nazywa się czasem idiopatyczną PD, co oznacza schorzenie bez znanej etiologii [62].

Na podstawie samych objawów, bez dodatkowych badań i dłuższej obserwacji, nie można z pewnością rozpoznać PD, a jedynie parkinsonizm [59].

Objawy ruchowe

Choroba u 70% chorych zaczyna się od drżenia jednej ręki, które występuje w spoczynku i ustępuje lub zmniejsza się chwilowo przy zmianie pozycji lub w czasie ruchu [64].

Objawem łatwo zauważalnym przez otoczenie, a trudniej przez samego chorego, jest spowolnienie ruchowe (bradykinezja), polegające na opóźnieniu rozpoczęcia ruchu oraz zwolnieniu jego szybkości i zmniejszeniu zakresu. Spowolnienie ruchowe na twarzy zwane hipomimią widoczne jest jako rzadkie mruganie i zubożenie ekspresyjności twarzy. Mikrografia (zmniejszenie wielkości pisanych liter) oraz cicha, monotonna mowa mogą być również pierwszymi przejawami choroby. Występuje także sztywność mięśniowa, często na początku asymetryczna, dotycząca kończyn po jednej stronie ciała [64].

Występujące zaburzenia stabilności postawy wynikają zarówno z niewłaściwego ułożenia względem siebie różnych części ciała, jak i zaburzeń odruchów regulujących utrzymanie postawy. Brak stabilności postawy prowadzi do utraty równowagi i upadków. Typowe dla PD jest nadmierne pochycenie do przodu głowy i górnej części tułowia oraz zgięcie kończyn w stawach łokciowych i kolanowych. Kończyny górne są zwykle przywiedzione blisko tułowia. Zaburzenia odruchów postawy powodują występowanie upadków. Chorzy nie są również w stanie zamortyzować upadku, np. szybkim wyciągnięciem rąk do przodu. Zaburzeniom stabilności postawy towarzyszą często zaburzenia chodu. Początkowo chód staje się wolniejszy i zmniejsza się długość kroków. Chory chodzi nie unosząc stóp (szurając). Podczas chodu kończyny górne nie balansują wzdłuż tułowia [64].

Z upływem czasu trwania choroby dołączają się kolejne objawy ruchowe, typowe dla zaawansowanego jej okresu. Pogarsza się chód; do opisanych już wyżej zaburzeń dołączają się kolejne, takie jak zastygnięcia (ang. *freezing*) podczas chodu, dreptanie przy początku ruchu lub zmianie jego kierunku ruchu; częściej występują upadki związane z zaburzeniami chodu. Zastygnięcia, polegają na nagłym, kilkusekundowym lub kilkuminutowym znieruchomieniu, niemożności wykonania jakiegokolwiek ruchu. Zastygnięciom towarzyszy nierzadko silny lęk i niepokój, a występujące wówczas zaburzenia postawy i równowagi mogą prowadzić do upadku. Sporadyczne upadki w zaawansowanym okresie PD zdarzają się u większości chorych [64].

Niektóre z późnych objawów PD wiążą się z wieloletnim leczeniem L-DOPĄ lub agonistami receptora dopaminowego. Występują fluktuacje ruchowe typu *on/off*. Fluktuacje te polegają na występowaniu wyraźnych zmian sprawności ruchowej chorych w ciągu doby. W pierwszych latach stosowania L-DOPY, np. trzy razy dziennie, sprawność ruchowa chorego pozostaje zwykle na tym samym poziomie przez cały dzień. Potem, czas skutecznego działania leku zaczyna się stopniowo skracać i występują naprzemienne stany dobrej sprawności ruchowej, zwane *stanami on* i znacznie gorszej sprawności ruchowej, zwane *stanami off*. Stan *on* pojawia się z reguły w jakiś czas po przyjęciu tabletek L-DOPY (30-60 minut) i stopniowo, po kilku godzinach przechodzi w stan *off*. W kolejnych latach choroby czas trwania stanu *on* ulega stopniowemu skracaniu się a stan *off* wydłuża się. Wyraźne zmiany sprawności zaczynają też pojawiać się nagle, w ciągu kilku minut. Tego typu zmiany sprawności są wyraźnie związane z rytmem przyjmowania leku i dają się przewidzieć. U niektórych chorych występują także nagłe stany *off* bez wyraźnego związku z lekiem, a czasem występują zjawiska *on/off* polegające na wielokrotnym, szybkim przejściu z jednego stanu w drugi [64].

Ponadto, wyróżnia się stany pośrednie (ang. *intermediate*), których nie można dokładnie zaklasyfikować do stanów *on* lub *off*. Jest to stan pomiędzy *on* i *off* [56].

Objawy charakterystyczne dla późnego stadium choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Objawy charakterystyczne dla późnej PD

Objawy późnej PD
Powikłania ruchowe
<p style="text-align: center;">Fluktuacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ opóźnienie działania leku (ang. <i>delayed on</i>); ⊕ skrócenie działania leku (ang. <i>wearing off</i>); ⊕ brak efektu (ang. <i>dose failure</i>); ⊕ nagłe pogorszenia niezwiązane z lekiem – zjawiska <i>on/off</i>. <p style="text-align: center;">Dyskinezy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ płasawicze (szczytu dawki (efekt niekontrolowanego, nadmiernego działania leków), dwufazowe (występują w okresach początku lub pod koniec działania leku)); ⊕ dystoniczne (rano i w ciągu dnia – ang. <i>early morning dystonia, off dystonia during day</i>); ⊕ nagłe zatrzymanie chodu – w okresie działania leków (ang. <i>freezing-on</i>) lub w okresie, kiedy leki już nie działają (ang. <i>freezing-off</i>).
Objawy pozaruchowe
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ 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.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [64]

Rokowanie

U około 80-90% chorych, którzy nie są poddawani leczeniu po 15 latach dochodzi do znacznej niepełnosprawności lub zgonu. Leczenie wydłuża okres sprawności o około 7-10 lat. Czynniki pogarszającymi rokowanie (szybsze postępowanie zaburzeń ruchowych i krótszy czas przeżycia) u chorego nowozdiagnozowanego są: zaawansowany wiek w chwili ujawnienia się choroby, choroby współistniejące, sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe będące pierwszymi objawami i gorsza odpowiedź kliniczna na L-DOPE [67].

Choroba nie powoduje bezpośrednio zgonu. Przyczyną zgonu są najczęściej powikłania [67].

Sztywność mięśni oddechowych wiąże się z osłabieniem odruchu kaszlowego i podatnością na zakażenia. Dodatkowo zaburzenia połykania prowadzą do aspiracji treści pokarmowej i zachyłowego zapalenia płuc. Najczęstszą bezpośrednią przyczyną zgonu jest właśnie zapalenie płuc. Do zgonu prowadzą także zakażenia układu moczowego (z powodu zaburzenia czynności pęcherza moczowego i zalegania moczu) oraz następstwa upadków [67].

Należy jednak zauważyć, że od czasu wprowadzenia do leczenia preparatów L-DOPY, PD nie skraca istotnie długości życia chorych [60].

PD ma przebieg przewlekły i postępujący. Pojawiające się objawy narastają powoli. Zwłaszcza w zaawansowanym stadium choroba ta powoduje wiele ograniczeń i obniża jakość życia chorego. Stwierdzono, że poziom jakości życia u chorych na PD nie zależy od płci, lecz od stopnia zaawansowania choroby. Chociaż leczenie osób z PD ze względu na nieznaną etiologię jest jedynie objawowe, to przyczynia się ono do spowalniania procesu chorobowego, co w konsekwencji podwyższa poziom jakości życia [23].

Największy wpływ na obniżenie poziomu jakości życia mają: upośledzenie codziennej aktywności, czas trwania choroby, dyskinezy, czy pogorszenie sytuacji ekonomicznej [23].

W PD na jakość życia znacząco wpływają także objawy pozaruchowe. Jednym z nich jest często współwystępująca z PD depresja. Występowanie depresji w tej chorobie koreluje dodatkowo z szybszą progresją objawów neurologicznych, obniżeniem codziennej aktywności oraz jakości życia chorych [23].

3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Objawy PD pojawiają się najczęściej między 50. a 60. rokiem życia, choć u 5-10% chorych pierwsze objawy pojawiają się przed 40. rokiem życia. PD może wystąpić także u osób znacznie młodszych. PD występuje u 0,15-0,3% populacji ogólnej. W populacji powyżej 65. r.ż. znajduje się ok. 1,5% osób z PD, natomiast po 85. roku życia już 4-5%. Im wyższa grupa wiekowa, tym objawy pojawiają się częściej. Z powodu wydłużania się długości życia przewiduje się, że liczba chorych będzie się zwiększała [36, 61].

W Polsce nie przeprowadzono dokładnych analiz epidemiologicznych dla PD. Szacuje się, że na chorobę Parkinsona choruje średnio 120-180 osób na 100 tys. mieszkańców. Na podstawie różnych źródeł przypuszcza się, że w Polsce chorych jest od 60 000 do 80 000 osób [36, 59, 61, 72].

Liczbę nowozdiagnozowanych chorych na PD szacuje się na 7 600 [59] do 8 000 [72] przypadków rocznie.

Obecnie brakuje danych dotyczących liczby osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych. W dokumencie opracowanym przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) z 2006 r. można odnaleźć dane dotyczące 161 000 chorych na to schorzenie w krajach Unii Europejskiej [17]. Biorąc pod uwagę starzenie się społeczeństwa, obecnie można spodziewać się dużo wyższej liczby chorych [61].

Na podstawie informacji pochodzących ze środowiska chorych oraz z Polskiego Towarzystwa choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych można przyjąć, że liczba chorych leczonych apomorfina podawaną podskórnie nie powinna przekroczyć 60 chorych w pierwszym roku trwania programu lekowego [20].

Obciążenie chorobą

Chorzy na PD z powodu postępujących zaburzeń ruchowych, poznawczych oraz emocjonalnych, jak również naturalnego procesu starzenia się organizmu, unikają jakiegokolwiek aktywności fizycznej, wyłączają się z życia rodzinnego, społecznego i zawodowego [35]. Ponadto, psychiczne obciążenie świadomością istnienia postępującej, nieuleczalnej choroby, która zmniejsza sprawność fizyczną i umysłową również niekorzystnie wpływa na aktywność chorego [37].

Choroba Parkinsona najczęściej występuje u osób >60. r.ż., czyli w wieku emerytalnym, więc aspekty ekonomiczne związane z absencją w pracy czy niezdolnością do pracy w tej grupie badanych nie jest znacząca [14]. Jednakże, część chorych, którzy zachorowali na PD przed 40. r.ż., w fazie zaawansowanej choroby nadal pozostają w wieku umożliwiającym aktywność zawodową, jednak ze względu na postępujące objawy PD, coraz gorzej reagujące na leki, zmuszeni są do zaprzestania pracy [18, 60].

Istotne jest także obciążenie związane z kosztami leczenia i postępującą niesprawnością chorego, często wymagającego opieki, nierzadko ze strony rodziny, dla których choroba staje się pośrednim obciążeniem [61, 63].

3.6. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania u osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych, przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.6.1, 3.6.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce z uwzględnieniem finansowanych opcji terapeutycznych.

Biorąc pod uwagę fakt, że objawy pozaruchowe i powikłania ruchowe, w tym fluktuacje ruchowe pojawiają się w późnej, zaawansowanej fazie choroby, w poniższych podrozdziałach postanowiono przedstawić publikacje dotyczące aktualnych standardów postępowania i opcji finansowania terapii chorych na zaawansowaną PD, czyli w populacji zgodnej z wnioskowaną.

3.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych i zaleceń ekspertów dotyczących leczenia osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

Z uwagi na dużą liczbę odnalezionych dokumentów, zdecydowano o uwzględnieniu jedynie najnowszych wytycznych tj. od 2010 roku. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 zalecenia konsensusu ekspertów – dokument *Navigate PD* z 2015 r. stanowiący uzupełnienie istniejących wytycznych i zaleceń dotyczących leczenia chorych na PD oporną na terapię doustną lub przezskórną oraz publikację *Trenkwalder 2015*, opisującą zalecenia praktyki klinicznej odnośnie stosowania APO w PD. Odnaleziono także 1 dokument wydany przez polską organizację opisującą aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na PD.

Wytyczne i zalecenia zagraniczne

Organizacja ¹ /publikacja	Rok wydania	Cel
Navigate PD	2015 [80]	Konsensus ekspertów ds. uzupełnienia istniejących wytycznych EFNS/MDS-ES z 2013 r. oraz wytycznych NCC-CC* z 2006 r. i opracowania zaleceń dot. leczenia chorych na PD oporną na terapię doustne/przezskórne
Trenkwalder 2015	2015 [83]	Konsensus ekspertów dotyczący zaleceń praktyki klinicznej odnośnie stosowania APO u chorych na PD
SNS	2014 [84]	Leczenie chorych na PD
SEN	2013 [78]	Obraz kliniczny i leczenie chorych na zaawansowaną PD
EFNS/MDS-ES	2013 [77]	Postępowanie terapeutyczne u chorych na PD
NHS Dudley	2012 [79]	Wytyczne dotyczące postępowania u chorych na PD w zakresie podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej
PSC	2012 [81]	Kanadyjskie wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych na PD
SIGN	2010 [82]	Diagnostyka i farmakoterapia chorych na PD

*ang. *National Collaborating Centre for Chronic Conditions Parkinson's Disease* – Narodowe centrum współpracy w chorobach przewlekłych – choroba Parkinsona

Wytyczne polskie

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
PTChP	2014 [76]	Leczenie chorych na zaawansowaną PD

W wytycznych szeroko przedstawiano metodykę diagnostyki i leczenia osób z chorobą Parkinsona, jednak ze względu na wskazanie do stosowania apomorfiny, w niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie informacje dotyczące terapii fluktuacji ruchowych (zjawiska *on/off*).

¹ SNS, ang. *Swiss Neurological Society* – Szwajcarskie Towarzystwo Neurologiczne; SEN, hiszp. *Sociedad Espanola de Neurologia* – hiszpańskie towarzystwo neurologiczne; EFNS / MDS-ES, ang. *European Federation of Neurological Society / Movement Disorders Society – European Section* – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych / Towarzystwo Zaburzeń Ruchu – Sekcja Europejska; NHS, ang. *National Health Service* – narodowa służba zdrowia w Wielkiej Brytanii; PSC, ang. *Parkinson Society Canada* – kanadyjskie stowarzyszenie osób cierpiących na chorobę Parkinsona; SIGN, ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* – szkocka międzywydziałowa sieć ds. wytycznych

² PTChP – Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych

W zaawansowanej PD z fluktuacjami ruchowymi, w zależności od wytycznych, zalecane są następujące opcje terapeutyczne:

- ⊗ wzrost częstości podawania L-DOPY;
- ⊗ dodanie do L-DOPY agonisty dopaminy o przedłużonym działaniu np. rotygotyna, ropinirol, pramipeksol (może wymagać dopasowania dawki L-DOPY);
- ⊗ dodanie do L-DOPY leku z grupy inhibitorów COMT (inhibitory katecholo-o-metylotransferazy; można użyć produktu złożonego) (u większości chorych nie uzyskuje się znacznych efektów);
- ⊗ dodanie inhibitorów MAOB (inhibitory monoaminooksydazy B) (często słabo tolerowane);
- ⊗ zastosowanie propanolu/metoprololu (redukuje białkomocz i aktywne drżenie);
- ⊗ użycie L-DOPY w skojarzeniu z karbidopą w postaci żelu dojelitowego w przypadku ciężkiego upośledzenia fluktuacjami ruchowymi;
- ⊗ zastosowanie apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach lub ciągłym wlewie podskórnym;
- ⊗ głęboka stymulacja mózgu (DBS, ang. *deep brain stimulation*).

Apomorfina jest w wytycznych zalecana u chorych ze stałymi fluktuacjami ruchowymi, którzy nadal odpowiadają na leki dopaminergiczne, ale u których odpowiedź nie jest wystarczająca lub u chorych, którzy nie tolerujących terapii lub u chorych, którzy nie mogą przyjmować innej terapii doustnej np. innych agonistów dopaminy, inhibitorów MAOB i COMT. Apomorfina jest w wytycznych wskazywana jako jedna z ostatnich opcji leczenia.

W pierwszej linii terapii zaburzeń motorycznych wskazywane są następujące leki: agoniści dopaminy (DA, ang. *dopamine agonist*; w tym L-DOPA o zmodyfikowanym uwalnianiu, zwiększenie dawki lub częstości), L-DOPA wraz z inhibitorami COMT lub MAOB.

W związku z progresją choroby dochodzi do nasilenia głównych objawów ruchowych PD. Pojawiają się także fluktuacje ruchowe oraz dyskinezy. Objawy te nie poddają się skutecznej kontroli lekami przeciwparkinsonowymi. W kolejnych liniach leczenia chorych z zaburzeniami motorycznymi wymieniana jest apomorfina (podawana okresowo w iniekcji jak również nieprzerwanie w ciągłym wlewie podskórnym), dojelitowe wlewy L-DOPY oraz możliwości stosowania neurochirurgii funkcjonalnej, czyli zabiegi głębokiej stymulacji mózgu. Zabiegi DBS mogą być stosowane w 3 częściach mózgu, w terapii zaburzeń ruchowych wskazywane są 2 miejsca: jądro niskowzgórzowe (DBS-STN, ang. *subthalamic nucleus deep brain*

stimulation – obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych) lub gałka biała (DBS-GPi, łac. *globus pallidus interna*) głęboka stymulacja mózgu części przyśrodkowej gałki białej).

DBS jest zazwyczaj określana jako terapia dla chorych, których objawy nie są wystarczająco kontrolowane przez farmakoterapię (najlepszą terapię farmakologiczną), w dobrym ogólnym stanie zdrowia, bez poważnych schorzeń towarzyszących, odpowiadających na leczenie L-DOPĄ (co jest także kryterium diagnostycznym PD), którzy nie mają problemów psychicznych takich jak depresja i demencja. Ponadto, w przeciwieństwie do APO-CSI, DBS nie może być stosowane u chorych z zaburzeniami równowagi lub epizodami nagłego zatrzymania chodu w trakcie faz *on*, a także u chorych >70. r.ż.

Dojelitowe wlewy L-DOPY także są wskazane u chorych, u których wyczerpano możliwości optymalnej terapii farmakologicznej. Terapia ta przeciwwskazana jest jednak u chorych z nasilonymi objawami otępienia i przeciwwskazaniami do założenia przezskórnej gastrostomii endoskopowej (PEG, ang. *percutaneous endoscopic gastrostomy*).

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

Tabela 4.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na zaawansowaną PD oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
Navigate PD 2015	Zalecenia	<p>Chorzy wymagający podawania L-DOPY >5 razy/d., u których występują ciężkie, problematyczne stany <i>off</i> (>1-2 godz./d.) pomimo stosowania optymalnego leczenia doustnego/przezskórnego opartego na L-DOPIE lub innych lekach, powinni być kierowani do specjalisty, nawet jeśli czas trwania choroby jest krótszy niż 4 lata.</p> <p>Terapię APO-CSI / DBS / dojelitowymi wlewami L-DOPY należy rozważyć, jeżeli u chorego występuje dobra reakcja (w zakresie równowagi/chodu) na wzrastające dawki doustnej L-DOPY, a chory jest stabilny w stanie <i>off</i>. Chorzy z zaburzeniami równowagi z powodu dyskinez lub niestabilnością postawy odpowiadającą na L-DOPE mogą uzyskać korzyści z leczenia za pomocą APO-CSI / DBS / dojelitowych wlewów L-DOPY.</p> <p>Skuteczność terapii w odniesieniu do stanów <i>off</i> jest porównywalna dla wszystkich trzech metod leczenia, przy czym dla APO-CSI dostępne są wyłącznie dane z badań niekontrolowanych. Wszystkie trzy terapie wykazują skuteczność w redukcji dyskinez, jednak skuteczność ta jest najlepiej udokumentowana dla DBS.</p> <p>Celem terapii jest 24-godzinna kontrola objawów. Decyzja dotycząca wyboru leczenia powinna być oparta na ocenie istniejących objawów, odpowiedzi na dotychczasowe leczenie doustne, obecności chorób współistniejących, wieku, wsparciu opiekunów/rodziny i preferencjach chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ dla chorych w dobrym ogólnym stanie zdrowia, w wieku <70. r.ż. z fluktuacjami ruchowymi lub dyskinezami można rozpatrzyć każdą z możliwych terapii (APO-CSI / DBS / dojelitowy wlew L-DOPY); ⊛ u chorych >70. r.ż. DBS powinno być wybrane jako II linia leczenia (za wyjątkiem chorych z prawidłowym obrazem w MRI i zachowanymi funkcjami poznawczymi); ⊛ u chorych >70. r.ż. z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami poznawczymi (lub innymi przeciwwskazaniami do DBS), można rozważyć leczenie dojelitowymi wlewami L-DOPY lub APO-CSI, z równoczesnym zaprzestaniem lub ograniczeniem stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych, mając na uwadze, że gwałtowne odstawienie DA może prowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych. 	n/d (nie dotyczy)
Trenkwalder 2015		Chorzy na PD cierpiący na zaburzenia motoryczne (w tym fluktuacje ruchowe i dyskinezy), którzy niedostatecznie reagują na OTD mogą być leczeni (zgodnie z kryteriami włączenia do danej terapii oraz preferencjami chorego) za pomocą DBS-STN lub GPI, ciągłego dojelitowego wlewu L-DOPY z karbidopą, czy za pomocą APO-CSI.	
PTChP 2014		Liczne obserwacje modeli eksperymentalnych oraz praktyka kliniczna dowiodły, że ciągła stymulacja receptorów dopaminowych przez ciągłe dostarczanie L-DOPY z utrzymywaniem stałego stężenia leku	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
		<p>we krwi (jak w systemie Duodopa[®]) lub stałe pobudzanie receptorów dopaminowych za pomocą agonistów dopaminy o przedłużonym uwalnianiu (ropinirol czy pramipeksol doustnie, rotygotyna transdermalnie oraz apomorfina w ciągłym wlewie podskórnie) prowadzi do zmniejszenia nasilenia zarówno fluktuacji ruchowych, jak i dyskinez.</p> <p>Główne cele terapeutyczne w zaawansowanej fazie PD to poprawa sprawności ruchowej poprzez optymalne wydłużenie okresu <i>on</i> bez nasilenia dyskinez pląsawiczych oraz objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychotycznych). Ponieważ funkcje poznawcze ulegają pogorszeniu wraz z czasem trwania choroby oraz wiekiem chorego, istotny jest dobór właściwej metody leczenia dla określonego chorego.</p> <p>Wszystkie metody leczenia chorych na zaawansowaną postać PD stosuje się po wyczerpaniu możliwości optymalnej terapii doustnej/transdermalnej lub wtedy, kiedy terapia ta powoduje niemożliwe do zaakceptowania lub groźne działania niepożądane.</p> <p>Zastosowanie DBS oraz terapii infuzyjnych wymaga zapewnienia właściwej organizacji procesu kwalifikacji i dalszego prowadzenia chorych. Jest to niezbędny warunek uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego.</p>	
SNS 2014		<p>W leczeniu chorych na zaawansowaną postać PD, może być rozważonych kilka strategii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku chorych, u których nawrót objawów występuje przed przyjęciem kolejnej dawki leków dopaminergicznych, można zastosować L-DOPY uwalnianą w sposób kontrolowany. Inhibitory COMT mogą być zastosowane u chorych leczonych L-DOPĄ (entakapon lub tolkapon, jeśli entakapon jest nieskuteczny; tolkapon wymaga monitorowania enzymów wątrobowych). Można także zastosować kombinację DA i L-DOPY, włączyć inhibitory MAOB (selegelina, rasagilina) do leczenia lub podawać L-DOPE 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 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. ⊗ w przypadku, gdy dyskinezy utrzymują się pomimo podjętego leczenia, należy rozważyć zastosowanie DBS lub ciągłej stymulacji dopaminergicznej. ⊗ chorzy, którzy po operacji nie są w stanie przełykać, mogą być leczeni L-DOPĄ za pośrednictwem sondy nosowo-żołądkowej z powtarzalnymi wstrzyknięciami apomorfiny podskórnie, z plastrzem zawierającym rotygotynę lub wlewie amantadyny przez krótki czas. 	
SEN 2013		<p>Konwencjonalne leczenie chorych na zaawansowaną PD (z powikłaniami ruchowymi):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ L-DOPA jest najskuteczniejszym lekiem w kontroli ruchowych objawów PD i jest skuteczna zarówno we wczesnych jak i zaawansowanych stadiach choroby; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ leczenie chorych z fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami L-DOPA wymaga farmakokinetycznej interpretacji dominujących objawów. Zmiana dawki lub częstości dawkowania może zoptymalizować wchłanianie leku, a jej transport można poprawić prowadząc dietę niskobiałkową; ⊗ dostępne aktualnie leki z grupy nieergolinowych agonistów dopaminy (ropinirol, premipeksol i rotygotyna) są skuteczne w ograniczaniu stanów <i>off</i> u chorych na PD i fluktuacjami ruchowymi; ⊗ podskórne wstrzyknięcia apomorfiny skutecznie redukują czas trwania stanów <i>off</i> u chorych na zaawansowaną PD; ⊗ rasagilina jest skuteczna, gdy stosowana jest w leczeniu uzupełniającym terapię L-DOPA u chorych 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 PD; może redukować czas w stanie <i>off</i> skuteczniej niż leczenie L-DOPA w monoterapii (lub placebo) i może być szeroko stosowany u chorych na PD w młodszym wieku (ang. <i>non-elderly</i>) z zaawansowaną PD, z i bez fluktuacji ruchowych; ⊗ tolkapon jest skuteczny w PD z fluktuacjami ruchowymi i pozwala na obniżenie dawek L-DOPY, jednak ze względu na hepatotoksyczność powinien być rozważany do stosowania jedynie u chorych z fluktuacjami opornymi na leczenie lub nie kwalifikujących się do zastosowania innych leków adjuwantowych; ⊗ amantadyna jest skuteczna w PD, zarówno w monoterapii, jak i jako adjuwant; może ograniczać dyskinezy związane z L-DOPA. <p>Wielu chorych na zaawansowaną PD wymaga zmiany terapii, która może obejmować wlewy APO, ciągłe dojelitowe wlewy L-DOPA / karbidopa, czy DBS.</p>	
EFNS/MDS-ES 2013		<p>W leczeniu chorych z fluktuacjami ruchowymi, czyli występowaniem skrócenia działania leku (ang. <i>wearing off</i>) lub stanami <i>on/off</i> rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dostosowanie dawki L-DOPY (dostosowanie częstości podawania może łagodzić <i>wearing off</i> [GPP]); ⊗ dodanie inhibitorów COMT lub MAOB (nie można określić które leki powinny być dodane najpierw (wszystkie redukują stany <i>off</i> przez ok. 1-1,5 godz./d.) – jedyne badanie z porównaniem bezpośrednim wskazuje na brak różnic pomiędzy entakaponem i rasagiliną [A]. Tolkapon, mimo wyższej skuteczności niż entakapon, jest potencjalnie hepatotoksyczny i jest rekomendowany tylko u chorych, u których leczenie innymi lekami nie przynosi poprawy; ⊗ dodanie agonisty dopaminy – redukują stany <i>off</i>. Lekami I linii są nieergotaminowi agoniści (nie udowodniono wyższości jednego agonisty nad drugim, natomiast zmiana z jednego agonisty na innego agonistę może być pomocna w terapii [B/C]); ⊗ L-DOPA o kontrolowanym uwalnianiu – łagodzi <i>wearing off</i> [C] i nocne akinezyje [GPP]; ⊗ dodanie amantadyny lub leków antycholinergicznyc (u młodszych chorych) – mogą wpłynąć na 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
		<p>poprawę objawów [GPP].</p> <p>W leczeniu chorych z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi należy spróbować zmian w dotychczasowym leczeniu. Jeśli zmiany te nie przyniosą rezultatu, rekomendowane są DBS, APO we wstrzyknięciach lub wlewie oraz dojelitowy wlew L-DOPY z karbidopą w postaci żelu za pomocą PEG.</p>	
NHS Dudley 2012		<p>Postępowanie w przypadku powikłań ruchowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ do terapii należy dodać agonistę dopaminy lub entakapon (lub preparat złożony: L-DOPA / karbidopa / entakapon); ⊗ do terapii należy dodać inhibitor MAOB; ⊗ w celu redukcji dyskinez należy zastosować dodatkowo amantadynę. <p>Leki złożone z L-DOPY i karbidopy o zwykłym i kontrolowanym uwalnianiu są wskazane w idiopatycznej PD, zwłaszcza w częściowej redukcji stanu <i>off</i> u chorych leczonych wcześniej L-DOPĄ / inhibitorami dekarboksylazy lub L-DOPĄ w monoterapii, którzy cierpią na fluktuacje ruchowe.</p> <p>W przypadku ciężkich powikłań ruchowych można rozważyć zastosowanie APO lub zabiegu chirurgicznego. APO podawana okresowo w iniekcjach jest wskazana w przypadku opornych fluktuacji ruchowych (stanów <i>off</i>) niewystarczająco kontrolowanych przez L-DOPE z inhibitorem DOPA dekarboksylazy lub innymi dopaminergikami. W celu zastosowania APO wymagana jest hospitalizacja i przynajmniej 2 dni premedykacji domperidonem w celu uniknięcia nudności i wymiotów.</p>	
PSC 2012		<p>Farmakoterapia objawów ruchowych w późnej PD:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nie jest możliwe wybranie uniwersalnego adjuwantowego leku I linii w leczeniu chorych na późną PD. W wyborze leku adjuwantowego należy wziąć pod uwagę charakterystykę kliniczną, styl życia oraz preferencje chorego, poinformowanego uprzednio o krótko- i długoterminowych korzyściach i wadach stosowania leków poszczególnych grup [NICE D (GPP)]; ⊗ w przypadku chorych z fluktuacjami ruchowymi dowody naukowe wskazują, że entakapon i rasagilina powinny być oferowane w celu redukcji czasu trwania stanów <i>off</i> [AAN A]; ⊗ APO można podawać różnymi drogami, w sposób przerywany, w leczeniu chorych z nagłymi stanami <i>off</i> niereagujących na modyfikowane dawki innych leków, lub w postaci ciągłego wlewu. Zastosowanie APO w Kanadzie ograniczone jest jednak do podawania w stanach nagłych; ⊗ zastosowanie pramipeksolu i ropinirolu powinno być rozważane w celu redukcji czasu trwania stanów <i>off</i>; pergolid nie jest dostępny w Kanadzie ze względu na związek z włóknieniem zastawek serca [AAN B]; ⊗ L-DOPA w postaciach o zmodyfikowanym uwalnianiu może być stosowana w redukcji powikłań ruchowych u chorych z późną PD, ale nie powinna stanowić leku I linii [NICE B]. ⊗ zastosowanie amantadyny może być rozważane u chorych z fluktuacjami ruchowymi w celu 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
		<p>ograniczenia dyskinez [AAN C].</p> <p>Leczenie operacyjne u chorych na PD jest aktualnie rozważane w terapii zaawansowanych stadiów choroby, w przypadku nieskuteczności zoptymalizowanego leczenia farmakologicznego w leczeniu chorych z objawami ruchowymi (jako fluktuacje ruchowe i /lub dyskinezy).</p>	
SIGN 2010		<p>Chorzy ze złożonymi i prowadzącymi do niepełnosprawności powikłaniami ruchowymi powinni być regularnie badani przez specjalistów zajmujących się PD lub zaburzeniami ruchowymi.</p> <p>Leczenie farmakologiczne chorych z powikłaniami ruchowymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ inhibitory MAOB można rozważyć w leczeniu chorych z powikłaniami ruchowymi w zaawansowanej PD [A]; ⊗ agonistów dopaminy (doustnie lub przezskórnie) można rozważyć w leczeniu chorych z powikłaniami w zaawansowanej PD. Agoniści nieergolinowi (ropinirol, pramipeksol i rotygotyna) są preferowani względem agonistów ergolinowych [A]; ⊗ APO podskórnie: powtarzalne iniekcje APO można rozważyć w celu redukcji stanów <i>off</i> u chorych na zaawansowaną PD [A]. Podskórne wlewy APO można rozważać w leczeniu chorych z ciężkimi powikłaniami ruchowymi, ale leczenie powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodkach posiadających wystarczające doświadczenie i możliwości [D]; ⊗ inhibitory COMT można rozważać w celu redukcji stanów <i>off</i> u chorych na zaawansowaną PD i fluktuacjami motorycznymi [A]. Entakapon powinien być preferowany względem tolkaponu [GPP]; ⊗ w przypadku chorych, 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 APO, L-DOPA podawana dojelitowo lub leczenie chirurgiczne [GPP]. 	
Trenkwalder 2015	APO-CSI	<p>APO-CSI jest odpowiednią opcją terapeutyczną dla chorych na PD, którzy doświadczają kłopotliwych stanów <i>off</i> pomimo stosowania OTD lub u chorych, u których dawki ratunkowe APO stosowanej we wstrzyknięciach są skuteczne, ale potrzeba iniekcji jest zbyt częsta (>4-6 razy dziennie), lub iniekcje APO związane są ze wzrostem dyskinez. Ponadto, wybór APO-CSI jest wskazany dla chorych z objawami pozaruchowymi PD w stanach <i>off</i>, z przeciwwskazaniami do zabiegu DBS lub stosowania dojelitowych wlewów L-DOPY z karbidopą (lub preferencjami do leczenia APO-CSI), a także z zaburzeniami wydalania lub absorpcji doustnej L-DOPY z łożądka.</p> <p>Poza leczeniem fluktuacji ruchowych, istnieją dowody wskazujące, że APO-CSI może być skuteczna w leczeniu chorych ze specyficznymi objawami pozaruchowymi PD, związanymi ze stanami <i>off</i>.</p> <p>APO-CSI jest mniej inwazyjna niż inne nie-doustne metody leczenia chorych na zaawansowaną PD.</p>	Obecnie APO-CSI nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce [48].
Navigate PD 2015		<p>Terapia z zastosowaniem APO-CSI może być skuteczna w odniesieniu do zaburzeń chodu i równowagi lub dyskinez odpowiadających na leczenie L-DOPĄ. Chorych i opiekunów należy uprzedzić, że poprawa może</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
		<p>być niewielka u chorych z zaburzeniami chodu i równowagi niereagującymi na leczenie L-DOPA.</p> <p>Skuteczność APO-CSI w odniesieniu do funkcji poznawczych jest niejednoznaczna. Tak jak w przypadku innych leków dopaminergicznych, można spodziewać się zwiększonego ryzyka wystąpienia stanów splątania lub omamów u chorych z zaburzeniami poznawczymi, zwłaszcza u chorych leczonych silnymi DA. Niemniej jednak, terapie infuzyjne mogą być skuteczne u wybranych chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych. Ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych lub powikłań neuropsychiatrycznych może być większe u chorych leczonych APO-CSI niż dojelitowymi wlewami L-DOPY. W niedawno przeprowadzonym badaniu porównującym APO-CSI względem dojelitowych wlewów L-DOPY nie zaobserwowano jednak pogorszenia w odniesieniu do występowania halucynacji podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji.</p> <p>APO-CSI można stosować u chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, którzy mają zapewnione odpowiednie wsparcie rodziny/opiekuna.</p> <p>Relatywne przeciwwskazania do terapii APO-CSI:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niestosowanie się chorego do zaleceń dotyczących nieinwazyjnych terapii; ⊗ łagodne zaburzenia poznawcze lub demencja (od umiarkowanej do ciężkiej); ⊗ stwierdzone w wywiadzie lub obecne: zespół dysregulacji dopaminowej (DDS, ang. <i>dopamine dysregulation syndrome</i>), bezcelowe powtarzanie czynności (ang. <i>punding</i>) lub zaburzenia kontroli impulsów. <p>Bezwzględne przeciwwskazania do terapii APO-CSI:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak odpowiedzi na leczenie L-DOPA; ⊗ niezdolność chorego i opiekuna do obsługi urządzenia. 	
PTChP 2014		<p>Kryteria kwalifikujące do terapii ciągłymi wlewami APO:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ prawidłowo rozpoznana PD o co najmniej 5-letnim czasie trwania; ⊗ wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi (≥4 godziny dziennie łącznego czasu stanów <i>off</i> i/lub ≥4 godziny dziennie łącznego czasu stanów <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera); ⊗ niewystępowanie zaburzeń psychiatrycznych; ⊗ niewystępowanie objawów ciężkiego otępienia; ⊗ niewystępowanie zmian skórnych stanowiących przeciwwskazanie do wlewów podskórnych leku; ⊗ codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna. 	
SNS 2014		<p>APO we wlewie podskórnym stanowi opcję terapeutyczną dla chorych na zaawansowaną postać choroby i z fluktuacjami, którzy nie są kandydatami do DBS (np. ze względu na wiek).</p> <p>Systemy oparte na stosowaniu zewnętrznych pomp zapewniają bardziej stabilne dostarczanie leków poprzez</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
		<p>ich ciągłą aplikację oraz pominięcie problemów związanych z nieregularnym opróżnianiem żołądka (w zaawansowanej PD obserwuje się zaburzenia opróżniania żołądka, co przyczynia się do utrudnienia zachodzenia procesów farmakokinetycznych po przyjęciu leków p.o.). Systemy te wymagają natomiast wyspecjalizowanego zespołu do rozpoczęcia leczenia i obserwacji.</p>	
SEN 2013		<p>APO-CSI jest wskazane w leczeniu chorych na zaaawansowaną PD, może wpłynąć na poprawę objawów ruchowych (skrócenie działania leku (ang. <i>wearing off</i>), opóźnienie działania leku (ang. <i>delayed on</i>), brak efektu (ang. <i>dose failure</i>), zjawiska <i>on/off</i>, dystonia stanu <i>off</i>) i pozaruchowych (zaburzenia połykania, ból, zaburzenia układu moczowego, niepokój/panika).</p> <p>Aby rozpocząć leczenie nie ma potrzeby wcześniejszego stosowania iniekcji. Wymagany jest dodatni wynik testu APO, przy braku istotnych działań niepożądanych.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii, chory przez co najmniej 5 dni powinien przyjmować domperidon w celu ograniczenia działań niepożądanych APO.</p> <p>Chociaż, w przeciwieństwie do DBS, nie opracowano standardowych kryteriów kwalifikacji chorych do APO-CSI, poniższe wskazania mogą służyć jako wytyczne do zastosowania leczenia tego typu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy na potwierdzonej PD i wykazaną odpowiedzią na L-DOPE; ⊗ pozytywna reakcja w teście na odpowiedź na APO; ⊗ współpraca chorego lub opiekuna; ⊗ zdolność do zrozumienia metody leczenia, jego celów i skutków ubocznych; ⊗ chorzy, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikacji do DBS ze względu na wiek lub funkcjonowanie poznawcze; ⊗ chorzy niezależnie od wieku (nie ustalono limitu wieku chorych kwalifikujących się do leczenia, jednakże prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych wzrasta z wiekiem); ⊗ umiarkowane zaburzenia funkcji poznawczych nie są przeciwwskazaniem do leczenia (lek powinien być stosowany z ostrożnością u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami poznawczymi); ⊗ zaburzenia równowagi w stanach <i>on</i> nie są przeciwwskazaniem do leczenia (lek może być stosowany u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi dyskinezami, pod warunkiem ścisłego monitorowania odpowiedzi na leczenie); ⊗ leczenie nie poprawi objawów nagłego zatrzymania chodu (ang. <i>freezing</i>) w stanie <i>on</i>, ale może być stosowane u chorych z tym zaburzeniem w celu złagodzenia innych objawów stanów <i>off</i> (np. senności lub bólu). W przeciwieństwie do DBS, APO-CSI może być stosowane u chorych z zaburzeniami równowagi lub epizodami nagłego zatrzymania chodu w trakcie faz <i>on</i>. Objawy te nie ulegną poprawie, ale ograniczone zostaną inne objawy, odpowiadające na leczenie dopaminergiczne. Nawet chorzy ze znaczną niesprawnością mogą doświadczyć istotnej poprawy w zakresie zaburzeń snu i bólu; ⊗ leczenie nie powinno być stosowane u chorych na PD z hipowentylacją, demencją, zaburzeniami 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
		<p>psychotycznymi, niewydolnością wątroby, alergiami lub u chorych poniżej 18. r.ż.;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leczenie powinno być unikane przy ciężkich dyskinezach; ⊗ chorzy, którzy mogą być kandydatami do APO-CSI, jednakże należy zachować u nich ostrożność podczas rozpoczynania terapii: chorzy na PD i współistniejące choroby nerek, płuc lub sercowo-naczyniowe, chorzy z predyspozycjami do nudności i wymiotów, chorzy w podeszłym wieku, chorzy z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie, chorzy przyjmujący leki wazoaktywne (przeciw nadciśnieniu), chorzy z arytmiami i zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. 	
EFNS/MDS-ES 2013		Podawanie APO we wlewie rekomendowane jest w leczeniu chorych z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi, gdy wprowadzone zmiany w dotychczasowym leczeniu nie przynoszą rezultatu [C].	
NHS Dudley 2012		APO podawana w ciągłym wlewie jest zalecana u chorych wymagających przynajmniej 10 wstrzyknięć dziennie. Ponadto, wymagane jest nagłe wstrzymanie terapii przeciw PD na co najmniej 3 dni w celu sprowokowania stanu <i>off</i> , ustalenia dawki, ustalenia stosowania innych leków na PD oraz ustalenia schematu podawania APO.	
SIGN 2010		Podskórne wlewy APO można rozważać w leczeniu chorych z ciężkimi powikłaniami ruchowymi, ale leczenie powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodkach posiadających wystarczające doświadczenie i możliwości [D].	
Navigate PD 2015	DBS	<p>DBS-STN jest na ogół dobrze tolerowana u chorych z prawidłowymi funkcjami poznawczymi (zależnymi od wieku). Należy zachować ostrożność u chorych, u których istnieją lub podejrzewa się obecność zaburzeń procesów poznawczych. Chorzy wykazujący objawowe deficyty poznawcze nie powinni być poddawani zabiegowi DBS, ponieważ istnieje u nich ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych w okresie pooperacyjnym.</p> <p>DBS-GPI wiąże się z mniejszym ryzykiem pogorszenia funkcji poznawczych. Może być odpowiednim zabiegiem u chorych z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych, przy czym ostatnio wykazano wątpliwości odnośnie tego stwierdzenia.</p> <p>Poprawa w zakresie chodu i równowagi po DBS-STN może być większa i bardziej trwała u młodszych chorych i jest ściśle związana z odpowiedzią osiowych objawów motorycznych na leczenie L-DOPĄ przed operacją, czego nie obserwuje się u chorych w podeszłym wieku (wiek biologiczny >70-75 lat), u których STN prowadzi do zwiększenia zaburzeń chodu lub problemów z równowagą i częstszych upadków po zabiegu.</p> <p>Relatywne przeciwwskazania do leczenia z zastosowaniem DBS:</p>	DBS finansowana jest ze środków publicznych, w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu świadczenia szpitalne kod ICD ³ -9 02.931 <i>Implantacja, założenie, umiejscowienie lub przemieszczenie wewnątrzczaszkowego neurostymulatora mózgu</i> [47].

³ ang. *International Classification of Diseases – 9* – Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ niestosowanie się chorego do zaleceń dotyczących nieinwazyjnych terapii; ⊗ wiek biologiczny >70-75 lat (należy wziąć pod uwagę stan chorego i obecność chorób współistniejących); ⊗ ciężka depresja; ⊗ schorzenia zwiększające ryzyko przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych, w tym kardiomiopatia. <p>Bezwzględne przeciwwskazania do leczenia z zastosowaniem DBS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak odpowiedzi na leczenie L-DOPA, (wyjątek: drżenie spoczynkowe); ⊗ demencja; ⊗ ciężka atrofia mózgu lub schorzenia zakłócające procesy związane z planowaniem. 	
Trenkwalder 2015		<p>Zabieg DBS może być bardzo skuteczny u chorych, których objawy nie są wystarczająco kontrolowane lub, którzy nie tolerują maksymalnych dawek stosowanych w ramach dopaminowej terapii zastępczej.</p> <p>DBS wymaga zastosowania inwazyjnej chirurgii stereotaktycznej mózgu, która związana jest ze stosunkowo niewielkim, jednak potencjalnie poważnym ryzykiem, dlatego też na ogół nie jest wykonywana u chorych w podeszłym wieku i u chorych z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi, tj. zaburzenia poznawcze lub ciężka depresja. Jest to jednak na ogół procedura jednorazowa, która ma na celu poprawę kontroli funkcji motorycznych w długim czasie, a jednocześnie umożliwiającą chorym zmniejszenie dawkowania doustnych leków przeciwparkinsonowych.</p>	
PTChP 2014		<p>Zabieg DBS-STN i DBS-GPi jest metodą leczenia chorych na PD, o bardzo dobrze udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie. U wszystkich chorych z zaawansowaną PD, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do DBS i u których nie występują przeciwwskazania do tej metody leczenia, <u>powinna być ona stosowana w pierwszej kolejności</u>.</p> <p>Kryteria kwalifikujące do leczenia z zastosowaniem DBS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoznanie PD 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 chorych każdorazowo wymaga starannego rozważenia potencjalnych korzyści i objawów ubocznych); ⊗ wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej lekami doustnymi (≥4 godziny dziennie łącznego czasu stanów <i>off</i> i/lub ≥4 godziny dziennie łącznego czasu stanów <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera); ⊗ zachowana odpowiedź na L-DOPE (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 psychotycznych; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ niewystępowanie istotnych zmian zanikowych oraz hiperintensywnych w obrazie rezonansu magnetycznego mózgu; ⊗ niewystępowanie przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora wynikających z chorób współistniejących. 	
SNS 2014		<p>Obecnie DBS pozostaje najlepszą metodą chirurgicznego leczenia chorych na PD.</p> <p>Kryteria kwalifikujące do leczenia z zastosowaniem DBS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy, u których występują drżenia, niekontrolowane wystarczająco przez leki; ⊗ chorzy z niedostatecznie kontrolowanymi fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami; ⊗ niewystępowanie ciężkich objawów niezwiązanych z podawaniem L-DOPY (w tym demencja); ⊗ wiek poniżej około 75. r.ż. (ogólny stan zdrowia jest bardziej decydującym czynnikiem niż wiek chronologiczny). <p>Poza drżeniem, najlepszy możliwy rezultat wynikający z leczenia za pomocą DBS odpowiada najlepszemu możliwemu stanowi <i>on</i> w trakcie leczenia L-DOPĄ, lecz bez fluktuacji ruchowych i dyskinez. Drżenia, nawet jeśli nie ustępują w wystarczającym stopniu po DBS, to ustępują po zastosowaniu L-DOPY.</p> <p>Istnieje tendencja do wcześniejszego zastosowania DBS, poparta wynikami z dużego, wieloośrodkowego badania opublikowanego w 2013 roku.</p> <p>Najczęściej wybieranym celem aplikacji DBS jest jądro niskowzgórzowe, jednak niektórzy chorzy mogą odnieść korzyść ze stymulacji części wewnętrznej gałki bladej lub sporadycznie, gdy drżenia są dominujące, jądra brzuszno-pośredniego wzgórza (VIM, ang. <i>ventral intermediate thalamic nucleus</i>).</p>	
SEN 2013		<p>Na podstawie wyników badań analizowanych w wytycznych, można stwierdzić, że DBS jest użyteczną techniką leczenia chorych z objawami motorycznymi w przebiegu PD. Skutecznie redukuje stany <i>off</i> i dyskinezy, umożliwia stosowanie niższych dawek leków przeciw PD i poprawia jakość życia chorych z zaawansowaną PD. Technika ta, której stosowanie nie pozostaje bez ryzyka, jest związana z większą częstością występowania ciężkich działań niepożądanych, niż ma to miejsce w przypadku leczenia konwencjonalnego. Wszystkie z tych czynników należy wziąć pod uwagę w trakcie wyboru idealnego leczenia dla każdego chorego.</p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ do wskazań specyficznych dla DBS należy drżenie oporne na leczenie L-DOPĄ; ⊗ DBS jest bardzo przydatna w leczeniu chorych z dyskinezami związanymi z terapią L-DOPĄ; ⊗ chorzy w wieku >70. r.ż. są narażeni na większe ryzyko i uzyskują mniejsze korzyści z DBS (twierdzenie to jest dyskusyjne i nie zostało jednoznacznie wykazane); ⊗ początkowa odpowiedź na leczenie L-DOPĄ jest najlepszym predyktorem krótko- i średnioterminowej (ale nie długoterminowej) odpowiedzi na DBS; ⊗ nie ma formalnych przeciwwskazań psychiatrycznych do DBS, z wyjątkiem ciężkiej depresji i aktywnych 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
		<p>epizodów psychiatrycznych. Chorzy, którzy doświadczyli zaburzeń psychiatrycznych przed DBS muszą być ściśle monitorowani;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niektórzy chorzy odczuwają pogorszenie dysarthrii po DBS; ⊗ zaburzenia chodu, nagłe zatrzymanie chodu i upadki są stosunkowo częste u niektórych chorych po DBS, co wskazuje na konieczność lepszej selekcji kandydatów do tej metody leczenia. 	
EFNS/MDS-ES 2013		<p>DBS rekomendowane jest w leczeniu chorych z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi, gdy wprowadzone zmiany w dotychczasowym leczeniu nie przynoszą rezultatu.</p> <p>DBS-STN lub GPI jest skuteczną metodą leczenia chorych z fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami [A], ale ze względu na duże ryzyko zdarzeń niepożądanych, procedura ta jest rekomendowana dla chorych <70. r.ż., bez problemów psychiatrycznych oraz deficytów poznawczych.</p>	
NHS Dudley 2012		<p>Operacja jest właściwa dla mniejszości populacji z PD i ciężkimi powikłaniami ruchowymi. Zabieg DBS-STN może redukować dyskinezy i poprawiać motorykę i codzienną aktywność.</p>	
PSC 2012		<p>Można rozważyć zastosowanie DBS-STN jako opcji leczniczej w celu poprawy sprawności ruchowej, ograniczenia fluktuacji ruchowych, dyskinez i stosowania leków. Chorzy powinni uzyskiwać poradę w zakresie ryzyka i korzyści związanych z tą procedurą [AAN C].</p> <p>Obustronna stymulacja GPI może być stosowana u chorych:</p> <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 L-DOPE; ⊗ bez istotnych klinicznie, aktywnych zaburzeń psychicznych, np. depresji lub demencji [NICE D]. <p>Przy obecnym stanie wiedzy nie jest możliwy wybór STN albo GPI jako preferowanego miejsca zabiegu 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 oraz preferencje chorego [NICE D].</p> <p>DBS wzgórza może być rozważana jako opcja u chorych na PD, u których dominuje poważne, upośledzające drżenie, i u których nie jest możliwe przeprowadzenie stymulacji STN [NICE D].</p> <p>Przedoperacyjna odpowiedź na leczenie L-DOPĄ powinna być rozważana jako czynnik predykcyjny leczenia DBS-STN [ANN B].</p> <p>Nie istnieją wystarczające dowody aby rekomendować czynniki predykcyjne powodzenia DBS-GPI lub VIM [ANN U].</p> <p>Wiek oraz czas trwania PD mogą być brane pod uwagę jako czynniki predykcyjne powodzenia DBS-STN. Młodszy chorzy, z krótszą historią choroby mogą potencjalnie czerpać większe korzyści z zabiegu niż starsi chorzy, chorujący dłużej [ANN C].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
SIGN 2010		W przypadku chorych, których jakość życia jest obniżona z powodu fluktuacji ruchowych i którzy nie odpowiadają na zmiany leczenia doustnego, należy rozważyć możliwość kwalifikacji do innych terapii, np. leczenie chirurgiczne [GPP].	
Navigate PD 2015	Ciągle dojelitowe wlewy L-DOPY i karbidopy	<p>Terapia z zastosowaniem dojelitowych wlewów L-DOPY z karbidopą w postaci żelu może być skuteczna w odniesieniu do zaburzeń chodu i równowagi lub dyskinez odpowiadających na leczenie L-DOPĄ. Chorych i opiekunów należy uprzedzić, że poprawa może być niewielka u chorych z zaburzeniami chodu i równowagi niereagującymi na leczenie L-DOPĄ.</p> <p>Skuteczność dojelitowych wlewów L-DOPY w odniesieniu do funkcji poznawczych jest niejednoznaczna. Tak jak w przypadku innych leków dopaminergicznych, można spodziewać się zwiększonego ryzyka wystąpienia stanów splątania lub omamów u chorych z zaburzeniami poznawczymi, zwłaszcza u chorych leczonych silnymi DA. Niemniej jednak, terapie infuzyjne mogą być skuteczne u wybranych chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych.</p> <p>W przypadku chorych z umiarkowaną demencją dojelitowe wlewy L-DOPY należy rozpatrzyć indywidualnie u każdego chorego.</p> <p>Relatywne przeciwwskazania do terapii dojelitowymi wlewami L-DOPY z karbidopą :</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niestosowanie się chorego do zaleceń dotyczących nieinwazyjnych terapii; ⊗ neuropatie obwodowe w wywiadzie (należy ustalić przyczynę neuropatii – czy jest ona klinicznie istotna/objawowa); ⊗ stwierdzone w wywiadzie lub obecne: DDS lub bezcelowe powtarzanie czynności (ang. <i>punding</i>); ⊗ demencja umiarkowana do ciężkiej; ⊗ niedołążność chorego (urządzenie zbyt ciężkie dla chorego). <p>Bezwzględne przeciwwskazania do terapii dojelitowymi wlewami L-DOPY z karbidopą:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak odpowiedzi na L-DOPE; ⊗ niezdolność chorego i opiekuna do obsługi urządzenia; ⊗ bezwzględne lub relatywne przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego w obrębie jamy brzusznej. 	Obecnie dojelitowy wlew L-DOPY z karbidopą w postaci żelu nie jest technologią refundowaną w Polsce [48].
Trenkwalder 2015		<p>Dojelitowy wlew L-DOPY z karbidopą stanowi metodę leczenia, która polega na wykonaniu drobnego zabiegu w celu doprowadzenia leków bezpośrednio do jelita cienkiego poprzez przezierną jejunostomię endoskopową. Terapia ta jest skuteczna w kontroli objawów zaawansowanej PD.</p> <p>Utrzymywanie zgłębnika w jednym miejscu jest kłopotliwe. W miejscu umieszczenia zgłębnika mogą rozwinąć się lokalne infekcje. Powikłania poinfekcyjne mogą wymagać dalszych interwencji chirurgicznych. Cięższe zakażenia (np. zapalenie otrzewnej) są rzadkie, ale potencjalnie zagrażające życiu. Inne ryzyko związane z</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
		<p>leczeniem, które wymaga jednak dalszych badań, to utrata masy ciała, prawdopodobnie z powodu pogorszenia wchłaniania lub mająca ewentualny związek z aksonalną neuropatią obwodową, której mechanizm jest jednak słabo poznany.</p> <p>Powikłania neuropsychiatryczne są minimalne i zazwyczaj dobrze kontrolowane.</p>	
PTChP 2014		<p>Kryteria kwalifikujące do terapii dojelitowymi wlewami L-DOPY z karbidopą:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ prawidłowo rozpoznana PD trwająca co najmniej 5-lat; ⊗ wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi (≥4 godziny dziennie łącznego czasu stanów <i>off</i> i/lub ≥4 godziny dziennie łącznego czasu stanów <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera); ⊗ niewystępowanie przeciwwskazań do założenia PEG; ⊗ niewystępowanie objawów nasilonego otępienia; ⊗ codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna. 	
SNS 2014		<p>Dojelitowa aplikacja L-DOPY za pośrednictwem PEG stanowi opcję terapeutyczną dla chorych na zaawansowaną postać choroby i z fluktuacjami, którzy nie są kandydatami do DBS (np. ze względu na wiek).</p> <p>Systemy oparte na stosowaniu zewnętrznych pomp zapewniają bardziej stabilne dostarczanie leków poprzez ich ciągłą aplikację oraz pominięcie problemów związanych z nieregularnym opróżnianiem żołądka (w zaawansowanej PD obserwuje się zaburzenia opróżniania żołądka, co przyczynia się do utrudnienia zachodzenia procesów farmakokinetycznych po przyjęciu leków p.o.). Systemy te wymagają natomiast wyspecjalizowanego zespołu do rozpoczęcia leczenia i obserwacji.</p>	
SEN 2013		<p>W oparciu o wyniki opublikowane w literaturze, ciągle dojelitowe wlewy L-DOPY i karbidopy są skuteczne w kontrolowaniu fluktuacji motorycznych u chorych na zaawansowaną PD. Znacznie i długotrwale skracają stany <i>off</i>.</p> <p>Ciągłe dojelitowe wlewy L-DOPY i karbidopy prawdopodobnie zmniejszają ciężkie dyskinezy. Całkowity czas, w którym chory doświadcza dyskinez ulega zmniejszeniu lub pozostaje bez zmian. Stan ten prawdopodobnie występuje w połączeniu z dłuższymi stanami <i>on</i> z łagodnym lub umiarkowanymi dyskinezami, które są dobrze tolerowane przez chorego. Z wyjątkiem niewielkiej liczby chorych, u których dyskinezy są najbardziej widocznym objawem choroby, u chorych można zaobserwować dobrą, długotrwałą kontrolę objawów.</p> <p>Opublikowane dane wskazują, że leczenie może poprawić niektóre objawy niemotoryczne w zaawansowanej PD, szczególnie te związane ze stanami <i>off</i>.</p> <p>U chorych na zaawansowaną PD ciągle dojelitowe wlewy L-DOPY i karbidopy poprawiają jakość życia (szczególnie w zakresie mobilności i aktywności). Leczenie przyczynia się prawdopodobnie do poprawy samopoczucia oraz zmniejszenia dyskomfortu chorego. Ponadto, zmniejszeniu ulega obciążenie opiekuna chorego. Badania wskazują, że profil bezpieczeństwa terapii zdaje się być podobny do doustnego leczenia.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
		<p>Terapia jest ogólnie dobrze tolerowana, pomimo powikłań związanych z urządzeniem do infuzji.</p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapia jest zalecana w leczeniu chorych na zaawansowaną PD z fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami (odpowiedzialnymi za istotne upośledzenie sprawności), niekontrolowanymi wystarczająco konwencjonalnym leczeniem; ⊗ nie ma ustalonego limitu wieku dla tej terapii; ⊗ u chorych z zaawansowaną PD i objawami psychiatrycznymi, psychoza nie stanowi przeciwwskazania, zwłaszcza w przypadkach, w których jest ona związana ze stosowaniem leków dopaminergicznych. ⊗ u chorych z zaawansowaną PD i zaburzeniami poznawczymi, zaawansowana demencja jest przeciwwskazaniem, ale zaburzenia poznawcze o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu mogą nie stanowić przeciwwskazania – w tych przypadkach pomoc opiekuna będzie konieczna; ⊗ pomimo, że kontrola objawów pozaruchowych i zaburzeń snu nie należy do głównych wskazań do tej terapii, w wybranych przypadkach terapia ta może być zastosowana; ⊗ obecność objawów osiowych, w tym zaburzeń równowagi, zaburzeń połykania, nagłego zatrzymania chodu i nasilonych dyskinez, nie musi być wskazaniem do opisywanej terapii, a odpowiedź chorych na leczenie może być zróżnicowana; ⊗ większość chorych poddawanych temu leczeniu wymaga pewnego stopnia opieki lub nadzoru; ⊗ zaleca się wymianę urządzenia infuzyjnego co 18 do 24 miesięcy, aby uniknąć potencjalnych powikłań, które stają się coraz częstsze, im urządzenie jest starsze; ⊗ zaleca się utworzenie multidyscyplinarnego zespołu, składającego się z doświadczonej osoby przeprowadzającej endoskopię i pielęgniarki specjalizującej się w PD w celu prawidłowego prowadzenia terapii i kontroli powikłań; ⊗ lepsze wyniki leczenia można osiągnąć poprzez dokładniejszą selekcję chorych, w zależności od wieku, braku powikłań psychiatrycznych lub zaburzeń poznawczych oraz dobrego funkcjonowania w stanach <i>on</i> przed zastosowaniem interwencji. 	
EFNS/MDS-ES 2013		<p>Dojelitowy wlew L-DOPY z karbidopą w postaci żelu za pomocą PEG rekomendowany jest w leczeniu chorych z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi, gdy wprowadzone zmiany w dotychczasowym leczeniu nie przynoszą rezultatu.</p> <p>Terapia ta może pomóc w ustabilizowaniu stanu chorego.</p>	
PSC 2012		<p>Stosowano różne metody dostarczenia L-DOPY w postaci ciągłej infuzji dojelitowej, z których najbardziej praktycznym zastosowaniem jest postać żelu podawanego za pomocą PEG. Pomimo zatwierdzenia przez <i>Health Canada</i>, zabieg ten nie jest dostępny w Kanadzie, a koszt terapii może uniemożliwić jej szerokie zastosowanie.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja [siła rekomendacji, poziom dowodów]	
SIGN 2010		W przypadku chorych, których jakość życia jest obniżona z powodu fluktuacji ruchowych i którzy nie odpowiadają na zmiany leczenia doustnego, należy rozważyć możliwość kwalifikacji do innych terapii, np. L-DOPA podawana dojelitowo.	

Poziom dowodów i siła rekomendacji:

EFNS/MDS-ES 2013

Klasyfikacja dowodów i rekomendacji została opracowana według wytycznych EFNS [9].

Siła rekomendacji:

A – rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej przekonującego badania klasy I lub co najmniej dwóch, spójnych, przekonujących badań klasy II;

B – rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej jednego badania klasy II lub jednoznacznie przekonujących dowodów naukowych klasy III;

C – rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako możliwe skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej dwóch przekonujących badań klasy III;

GPP – stanowisko wydane na podstawie opinii ekspertów (ang. *good practice point*) – rekomendacja dotycząca metody leczniczej, dla której dostępne dowody mają poziom IV lub siła rekomendacji jest niższa niż C.

Poziom dowodów:

I – prospektywne badania z grupą kontrolną i randomizacją (RCT, ang. *randomized controlled trial*), o właściwej mocy statystycznej, z zaślepioną oceną wyników, przeprowadzone w reprezentatywnej populacji 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) precyzyjne zdefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia; d) właściwe podejście w analizie, uwzględniające utratę chorych z badania i przypadki zmiany leczenia, przy liczbie takich przypadków nieprzekraczającej poziomu minimalnego ryzyka błędów systematycznych; e) przedstawienie we właściwym zakresie początkowej charakterystyki chorych, przy zdecydowanej równowadze charakterystyki początkowej pomiędzy porównywanymi grupami lub właściwa statystyczna korekta początkowych 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 chorych, w których obserwowano naturalny przebieg choroby lub chorych 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.

PSC 2012

Rekomendacje PSC sformułowano w oparciu o przegląd wcześniejszych, opublikowanych rekomendacji z innych krajów, stąd siłę poszczególnych rekomendacji określono w odniesieniu do systemu klasyfikacji zastosowanego przez autorów rekomendacji źródłowych [51, 70].

AAN A – rekomendacja dotycząca metody leczniczej ocenionej jako skuteczna, nieskuteczna albo szkodliwa, na podstawie co najmniej 2 spójnych badań klasy I (prospektywne badanie z grupą kontrolną i randomizacją (RCT), z zaślepioną oceną wyników, przeprowadzone w reprezentatywnej populacji. Wymagane jest spełnienie następujących kryteriów: a) precyzyjnie zdefiniowany/e pierwszorzędowy/e punkt/y końcowy/e; b) precyzyjne zdefiniowane kryteria włączenia/wykluczenia; c) właściwe podejście w analizie, uwzględniające utratę chorych z badania i przypadki zmiany leczenia, przy liczbie takich przypadków nieprzekraczającej poziomu minimalnego ryzyka błędów systematycznych; d) przedstawienie we właściwym zakresie początkowej charakterystyki chorych, przy zdecydowanej równowadze charakterystyki początkowej pomiędzy porównywanymi grupami lub właściwa statystyczna korekta początkowych różnic);

AAN 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 (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);

AAN 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 (wszystkie inne badania z grupą kontrolną, w tym porównujące leczenie do prawidłowo zdefiniowanej, historycznej grupy chorych, w których obserwowano naturalny przebieg choroby lub chorych 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);

AAN U – dane nieadekwatne lub sprzeczne z aktualną wiedzą, leczenie o niedowiedzianej skuteczności;

NICE B – pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 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), bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ (wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badanie typu RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych) lub 1+ (poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych);

NICE D – dowody naukowe z poziomu 3 (badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków) lub 4 (opinia eksperta, formalny konsensus) lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 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);

NICE D (GPP) – dobra praktyka, rekomendowana na podstawie doświadczenia klinicznego zespołu opracowującego wytyczne.

SIGN 2010:

Stopień rekomendacji:

A – co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT sklasyfikowane na poziomie 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub pula dowodów naukowych, z przewagą badań sklasyfikowanych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników;

B – pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 1++ lub 1+;

C – pula dowodów naukowych obejmująca badania sklasyfikowane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i ogółem wykazujących spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2++;

D – dowody naukowe z poziomu 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych na poziomie 2+;

GPP – dobra praktyka, rekomendowana na podstawie doświadczenia klinicznego zespołu opracowującego wytyczne.

Poziom dowodów naukowych:

1++ wysokiej jakości 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.

3.6.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Dostępne polskie wytyczne dotyczące leczenia chorych na PD rekomendują: preparaty L-DOPY, agonistów dopaminy, amantadynę, inhibitory COMT, inhibitory MAOB i leki antycholinergiczne. Większość z tych leków jest w Polsce refundowana w ramach odpowiednich grup limitowych:

- ⊕ 169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – amantadyna;
- ⊕ 167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – biperiden;
- ⊕ 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – leki doustne zawierające L-DOPE z inhibitorem dekarboksylazy – L-DOPA + benserazyd/karbidopa;
- ⊕ 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – agoniści receptorów dopaminowych: piribedyl, ropinirol, pramipeksol;
- ⊕ 171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – selegilina [8, 48].

W przypadku zaawansowanej choroby Parkinsona rekomendowane jest: podskórne podawanie apomorfiny (iniekcje lub wlewy), stymulacja struktur głębokich mózgu oraz dojelitowy żel zawierający lewodopę/karbidopę (Duodopa®) podawany bezpośrednio do dwunastnicy za pomocą sondy żołądkowej lub gastrokopii [8].

Ze względu na potrzeby zdrowotne i społeczne, Parlamentarny Zespół do spraw Chorób Rzadkich wydał stanowisko, w którym rekomenduje wdrożenie programów lekowych dla dwóch terapii infuzyjnych: leku Duodopa® oraz apomorfiny podawanej podskórnie, dla wyselekcjonowanych grup chorych [52].

Terapie za pomocą APO-CSI oraz dojelitowych wlewów L-DOPY nie są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce. Z kolei, do refundowanej terapii DBS kwalifikują się chorzy spełniający bardziej rygorystyczne kryteria niż do leczenia za pomocą preparatu Duodopa® lub APO-CSI (na co wskazują wytyczne kliniczne), przez co nie wszyscy chorzy z rozważanej w analizie populacji mogą być poddani leczeniu DBS [8, 47]. Uwzględniając powyższe, można wnioskować, że część chorych nadal musi przyjmować OTD pomimo jej zmniejszającej się skuteczności wraz ze wzrostem zaawansowania choroby.

Podsumowując, można stwierdzić, że prawdopodobnie obecnie stosowaną najczęściej metodą terapii chorych na chorobę Parkinsona pozostają preparaty doustne, a w przypadku

zaawansowanej choroby Parkinsona, przy braku skuteczności tych leków – DBS, jednak tylko w przypadku wybranych grup chorych kwalifikujących się do tego zabiegu (bez przeciwwskazań).

[REDACTED]

[REDACTED] 9.2.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla apomorfiny (roztworu do infuzji), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Dacepton®* (ChPL Dacepton®) [10], stanowią osoby z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych.

Zgodnie z ChPL Dacepton® lek ten stosowany jest w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (określanych jako zjawiska *on/off*) u chorych na PD, które utrzymują się pomimo stosowania doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona. Ciągły wlew podskórny (za pomocą minipompy i (lub) pompy strzykawkowej) można zastosować u chorych, u których odpowiedź w okresie *on* podczas etapu rozpoczynania dawkowania jest dobra,

⁴ d [REDACTED]

lecz u których podczas leczenia za pomocą przerywanych iniekcji ogólny stopień opanowania objawów pozostawał niewystarczający lub wymagający wielu i częstych iniekcji (ponad 10 na dobę).

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Dacepton® (półwodny chlorowodorek apomorfiny) jest zatem zgodna z zarejestrowanym wskazaniem.

4. Interwencja – apomorfina

Produkt leczniczy Dacepton® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 12 listopada 2015 roku [10]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma EVER Neuro Pharma GmbH. Dacepton® dostępny jest w postaci roztworu do infuzji, 5 mg/ml.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Dacepton®

Kod ATC⁵	N04B C07 – leki stosowane w chorobie Parkinsona; leki dopaminergiczne.
Działanie leku	APO bezpośrednio pobudza receptory dopaminowe; jakkolwiek ma właściwości agonistyczne wobec receptorów D1 i D2, nie podziela z L-DOPĄ szlaków transportu ani metabolicznych. Chociaż podawanie APO u zdrowych zwierząt doświadczalnych zmniejsza szybkość uwalniania impulsów z komórek nigrostriatalnych, a w przypadku małej dawki stwierdzono, że zmniejsza aktywność lokomotoryczną (uważa się, że oznacza to presynaptyczne hamowanie endogennego uwalniania dopaminy), jej działanie w przypadku utraty zdolności ruchowych w parkinsonizmie może wynikać z działania na receptory postsynaptyczne. Takie działanie dwufazowe stwierdza się także u ludzi.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Dacepton® jest zarejestrowany w następującym wskazaniu: Leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk <i>on/off</i>) u osób z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo stosowania doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Chorzy, zakwalifikowani do leczenia za pomocą produktu Dacepton® powinni potrafić rozpoznawać u siebie początek objawów stanu <i>off</i> oraz wykonywać sobie wstrzyknięcia bądź mieć odpowiedzialnego opiekuna, który w razie potrzeby potrafiłby wykonywać im wstrzyknięcia. Przez co najmniej 2 dni przed rozpoczęciem leczenia niezbędne jest ustalone podawanie choremu domperidonu, zazwyczaj 20 mg trzy razy na dobę. Lek Dacepton® w postaci ciągłej infuzji podskórnej (za pomocą minipompy i (lub) pompy strzykawkowej) stosuje się w przypadku chorych, u których odpowiedź w okresie <i>on</i> podczas etapu rozpoczynania dawkowania jest dobra, lecz u których podczas leczenia za pomocą przerywanych iniekcji ogólny

⁵ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>stopień opanowania objawów pozostawał niewystarczający lub wymagających wielu i częstych iniekcji (ponad 10 na dobę).</p> <p>Wyznaczenie dawki progowej: Infuzję ciągłą rozpoczyna się z szybkością 1 mg chlorowodoru apomorfiny (0,2 ml) na godzinę, a następnie zwiększa każdego dnia zależnie od odpowiedzi chorego. Zwiększenie szybkości infuzji nie powinno przekraczać 0,5 mg/godz. w odstępach nie mniejszych niż 4 godz. Dawka podawana w infuzji w ciągu godziny może wynosić w zakresie od 1 mg do 4 mg (0,2 ml do 0,8 ml), czyli 0,014 – 0,06 mg/kg mc./godz.</p> <p>Infuzję należy podawać wyłącznie w czasie czuwania. Jeśli chory nie odczuwa silnych dolegliwości w nocy, nie zaleca się infuzji 24-godzinnych. Wydaje się, że tolerancja na leczenie nie występuje, jeśli okres bez leczenia w nocy wynosi co najmniej 4 godz. W każdym razie, miejsce infuzji należy zmieniać co 12 godz.</p> <p>Chorzy mogą uzupełniać infuzję ciągłą przerywanymi bolusami podawanymi przez zestaw pompy infuzyjnej, jeśli konieczne i jak zalecił lekarz.</p> <p>Podczas ciągłej infuzji można rozważyć zmniejszenie dawkowania innych DA.</p> <p>Ustalenie leczenia: Dawkowanie można zmieniać stosownie do odpowiedzi chorego na leczenie. Optymalna dawka chlorowodoru apomorfiny różni się u indywidualnych chorych, natomiast po ustaleniu pozostaje ono względnie stałe u danego chorego.</p> <p>Dobowa dawka produktu Dacepton® różni się znacznie pomiędzy chorymi, zazwyczaj znajduje się w zakresie od 3-30 mg. Zaleca się, aby całkowita dobowo dawka apomorfiny chlorowodoru półwodnego nie przekraczała 100 mg.</p> <p>W badaniach klinicznych zazwyczaj możliwe było pewne zmniejszenie dawki L-DOPY; efekt ten różni się znacznie u poszczególnych chorych i musi być uważnie kontrolowany przez doświadczonego lekarza.</p> <p>Po ustaleniu leczenia u niektórych chorych można stopniowo zmniejszyć dawkę domperidonu, jednak jedynie u niewielu udało się go skutecznie odstawić bez wymiotów lub hipotonii.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach programu lekowego.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt Dacepton® należy wprowadzać w kontrolowanym otoczeniu specjalistycznej kliniki. Chory powinien być kontrolowany przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu osób z chorobą Parkinsona (np. neurolog).</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Wybór minipompy i (lub) pompy strzykawkowej oraz warunków dawkowania określi lekarz zależnie od indywidualnych potrzeb chorego.</p> <p>Nie stosować, jeśli roztwór zmienił barwę na zieloną. Przed zastosowaniem należy sprawdzić roztwór wzrokowo. Można stosować jedynie roztwory przezroczyste i bezbarwne do żółtawych, bez cząstek stałych.</p> <p>Lek należy podawać ostrożnie chorym z chorobami nerek, płuc lub układu krążenia oraz osobom ze skłonnością do nudności i wymiotów.</p> <p>Dodatkową ostrożność zaleca się podczas rozpoczynania leczenia u chorych w podeszłym wieku i (lub) osłabionych.</p> <p>Ponieważ APO może powodować niedociśnienie, nawet w przypadku wcześniejszego podawania domperidonu, należy zachować ostrożność u chorych ze współistniejącą chorobą serca lub przyjmujących produkty lecznicze wazoaktywne, takie jak leki przeciwnadciśnieniowe, szczególnie u chorych ze współistniejącą hipotonią ortostatyczną.</p> <p>Ponieważ apomorfina, szczególnie w dużych dawkach, może wydłużać odstęp QT, należy zachować ostrożność w przypadku leczenia chorych z ryzykiem niemierności typu <i>torsade de pointes</i>.</p> <p>Stosowanie APO związane jest z miejscowymi działaniami podskórnymi.</p>

	<p>Można je niekiedy zmniejszyć zmieniając miejsca wstrzyknięcia lub ewentualnie stosując w miejscach występowania ultrasonoterapię (jeśli jest to możliwe), aby uniknąć guzków i stwardnienia.</p> <p>Zaleca się ostrożność w podawaniu skojarzonym APO z innymi produktami leczniczymi, szczególnie tymi z wąskim zakresem terapeutycznym.</p> <p>U wielu chorych z zaawansowaną PD współwystępują dolegliwości neuropsychiczne. Istnieją dowody na to, że u niektórych chorych APO może zaostrzyć zaburzenia neuropsychiczne. Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli tym chorym podaje się APO.</p> <p>Stosowanie APO wiązało się z sennością, a innych agonistów receptorów dopaminowych może być związane z epizodami nagłego zaśnięcia, szczególnie u chorych na PD. Należy zachować ostrożność w trakcie przyjmowania APO podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Chorym, u których występuje senność, nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Ponadto można rozważyć zmniejszenie dawkowania lub zakończenie leczenia.</p> <p>U chorych leczonych agonistami receptorów dopaminowych, w tym APO, mogą wystąpić zaburzenia kontroli impulsów w tym patologiczny hazard, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne sprzedawanie lub kupowanie, niekontrolowane obżarstwo lub kompulsywne jedzenie.</p> <p>Produkt Dacepton® zawiera pirosiarczyn sodu, który może rzadko powodować ciężkie reakcje alergiczne i skurcz oskrzeli.</p> <p>Lek zawiera poniżej 1 mmol sodu (23 mg) w 10 ml roztworu, czyli jest zasadniczo wolny od sodu.</p> <p>Nie należy stosować produktu Dacepton® u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.</p> <p>Decyzję, czy kontynuować lub przerwać karmienie piersią bądź kontynuować lub odstawić lek, należy podjąć uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z podawania produktu Dacepton® dla kobiety.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>U chorych leczonych APO donoszono o przypadkach niedokrwistości hemolitycznej i trombocytopenii. Jeśli jednocześnie z APO podaje się L-DOPE, należy w regularnych odstępach czasu wykonywać badania hematologiczne.</p> <p>Chorych należy regularnie monitorować pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Obecnie produkt leczniczy Dacepton® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁶ wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 5 rekomendacji.

Lek	Organizacja ⁷	Rok wydania
Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (Apokinin®)	HAS	2017 [85]
Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (Dopacepton®)		2016 [86]
Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (Movapo PFS®)	PBAC	2016 [89]
Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (Apomine®)		2014 [90]
Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (Apomine®)		2009 [91]

HAS wydała 2 dokumenty, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania APO-CSI w leczeniu chorych na PD z upośledzającymi fluktuacjami ruchowymi (zjawiskami *on/off*), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. Obydwie rekomendacje były pozytywne.

Najnowsza rekomendacja, z 2017 roku dotyczyła finansowania ze środków publicznych leku Apokinin®. Wniosek ten dotyczył przedłużenia warunków refundacji z 2012 r. [87] (poprzednio z 2007 r. [88]) dla preparatu stosowanego zarówno we wstrzyknięciach, jak i ciągłym wlewie podskórnym. Biorąc pod uwagę skuteczność oraz bezpieczeństwo preparatu we wnioskowanym wskazaniu, Komisja wyraziła pozytywną opinię, pozostawiając lek na wykazie świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu i dawkach zgodnych z zatwierdzonymi w dopuszczeniu do obrotu, z odpłatnością 65%.

⁶ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

⁷ *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych, działający w Australii

Podobną, pozytywną opinię w tym samym wnioskowanym wskazaniu, otrzymał lek Dopacepton®, dla którego warunki finansowania były takie same jak dla leku Apokinin®. Uzasadniając swoją decyzję, Komisja podkreśliła podobieństwo leku do preparatu Apokinin®.

Rekomendacja PBAC z roku 2016 dotyczyła stosowania apomorfiny pod nową nazwą handlową Movapo PFS® w leczeniu chorych na PD z poważnymi, upośledzającymi fluktuacjami ruchowymi (redukcja liczby i ciężkości stanów *off*) opornych na konwencjonalne leczenie. W dokumencie przedstawiono pozytywną opinię dotyczącą wnioskowanego produktu, który będzie dostępny w ramach programu dla Wysoko Specjalistycznych Leków (ang. *Highly Specialised Drugs Program*) pod tymi samymi warunkami w i tej samej cenie za miligram, co obecnie finansowany lek Movapo® w dawce 50 mg/5 ml.

Pozytywne rekomendacje PBAC wydał również dla leku Apomine® w dawkach 10 mg/1 ml (rekomendacja z 2014 r.) oraz 50 mg/5 ml (rekomendacja z 2009 r.). Obydwa leki dostępne będą pod tymi samymi warunkami i w tej samej cenie za mg jak już finansowany preparat APO w dawce 20 mg/2 ml, w związku z czym nie podano szczegółowego uzasadnienia decyzji.

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (Apokinin®)	HAS 2017	Pozytywna	APO-CSI jest rekomendowana w leczeniu chorych na PD z upośledzającymi fluktuacjami ruchowymi (zjawiskami <i>on/off</i>), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.	Wniosek dotyczył przedłużenia rejestracji z 2012 r. (wniosek z 2012 r. z kolei dotyczył przedłużenia rejestracji z 2007 r.). Komisja, podtrzymując decyzję z 2012 r., wydała pozytywną opinię odnośnie refundacji leku Apokinin®, pozostawiając go na wykazie świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu i dawkach zgodnych z zatwierdzonymi w dopuszczeniu do obrotu, z odpłatnością 65%. W uzasadnieniu, Komisja zwróciła uwagę na cechy PD, charakteryzującą się postępującą niepełnosprawnością i/lub znacznym pogorszeniem jakości życia chorych. Ponadto, terapia APO, będąca II linią leczenia, stanowi terapię objawową, o istotnej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa we wnioskowanej populacji chorych. Alternatywną terapią do APO stosowanej w ciągłym wlewie jest Duodopa®. Natomiast dojelitowe wlewy L-DOPY z karbidopą, czy DBS są rzadko stosowane.
Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (Dopacepton®)	HAS 2016	Pozytywna	APO-CSI jest rekomendowana w leczeniu chorych na PD z upośledzającymi fluktuacjami ruchowymi (zjawiskami <i>on/off</i>), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.	HAS wydała pozytywną rekomendację odnośnie Dopaceptonu® (roztwór do infuzji, 5 mg/ml) we wnioskowanym wskazaniu. Lek ten został umieszczony na wykazie świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu i dawkach zgodnych z zatwierdzonymi w dopuszczeniu do obrotu, z odpłatnością 65%. Jako uzasadnienie podano punkt V wg ASMR (poziom poprawy wynikający z korzyści klinicznej, fr. <i>Amelioration du Service Medical Rendu</i>), czyli punktacji uwzględniającej przede wszystkim poprawę terapeutyczną w porównaniu do innych sposobów leczenia (w tym wypadku do preparatu Apokinin®). Punkt V oznacza brak poprawy terapeutycznej, ale możliwość refundacji leku.
Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (Movapo PFS®)	PBAC 2016	Pozytywna	APO-CSI jest rekomendowana w leczeniu chorych na PD z poważnymi, upośledzającymi fluktuacjami ruchowymi (redukcja liczby i ciężkości stanów <i>off</i>) opornymi	PBAC wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania wnioskowanego leku w dawce 50 mg/10 ml, na podstawie uwzględnionego warunku stosowania, tzn. lek powinien być dostępny w ramach programu dla Wysoko Specjalistycznych Leków (ang. <i>Highly Specialised Drugs Program</i>) zgodnie ze szczególnymi warunkami, zgodnymi z istniejącymi

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			na konwencjonalne leczenie.	dla leku Movapo® w dawce 50 mg/5 ml. Cena leku za mg będzie taka sama jak produktu Movapo® w dawce 50 mg/5 ml. Ponadto, Komisja uznała, że lek ten nie może być przepisywany przez pielęgniarki, a jedynie przez lekarzy. Jako uzasadnienie rekomendacji podano m.in. brak negatywnych skutków finansowych dla rządu po wprowadzeniu finansowania dla wnioskowanego produktu.
Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (Apomine®)	PBAC 2014	Pozytywna	APO-CSI jest rekomendowana w leczeniu chorych na PD z poważnymi, upośledzającymi fluktuacjami ruchowymi opornymi na konwencjonalne leczenie.	PBAC wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania wnioskowanego leku w dawce 10 mg/1 ml, który dostępny będzie pod tymi samymi warunkami i w tej samej cenie za mg jak już finansowany preparat APO w dawce 20 mg/2 ml. Ponadto, Komisja uznała, że lek ten nie może być przepisywany przez pielęgniarki, a jedynie przez lekarzy.
Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (Apomine®)	PBAC 2009	Pozytywna	Choroba Parkinsona.	PBAC wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania wnioskowanego leku w dawce 50 mg/5 ml, który dostępny będzie pod tymi samymi warunkami i w tej samej cenie za mg jak już finansowany preparat APO w dawce 20 mg/2 ml.

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁸ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu chorych na PD z powikłaniami ruchowymi. Łącznie odnaleziono 19 dokumentów.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
L-DOPA + karbidopa (Duodopa®; żel dojelitowy)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [92]
Produkty lecznicze z grupy limitowej 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – leki doustne zawierające L-DOPE z inhibitorem dekarboksylaz	Opinia Rady Przejrzystości	2017 [93]
Produkty lecznicze z grupy limitowej 171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – selegilina		
Apomorfina (APO-go PEN® / APO-go PFS® / Dacepton®; roztwór do infuzji / roztwór do wstrzykiwań)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [95, 96]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [97]
Pramipeksol (Hitoff®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016 [98]
Triheksyfenidyl (Parkopan®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [99]
L-DOPA + karbidopa (Duodopa®; żel dojelitowy)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2012 [100]
Rotygotyna (Neupro®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2012 [101, 102, 103, 104, 105, 106]
	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	2009 [107]
Tolkapon (Tasmar®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	2010 [108]
L-DOPA + karbidopa + entakapon (Stalevo®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	2010 [109]
Rasagilina (Azilect®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	2009 [110]
Entakapon (Comtess®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	2009 [111]

Prezes AOTMiT wydał 4 pozytywne rekomendacje – w 2012 r. oraz w 2017 r. dla preparatu zawierającego L-DOPE i karbidopę (preparat Duodopa®), w 2013 r. dla apomorfiny stosowanej we wlewie lub wstrzyknięciach podskórnych (preparat Dacepton®) oraz w 2014 r. również dla apomorfiny we wlewie lub wstrzyknięciach podskórnych (preparat APO-go®).

⁸ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Preparat Dacepton® mimo pomyślnej rekomendacji Prezesa Agencji AOTMiT, nadal nie stanowi terapii finansowanej w Polsce. Warunkiem finansowania leku ze środków publicznych było w 2013 roku obniżenie kosztu terapii do progu efektywności kosztowej [112].

Dla leków Duodopa® i APO-go® opinie o finansowaniu były pozytywne, lecz warunkowe. W przypadku preparatu APO-go®, Prezes Agencji uznał, że warunkiem refundacji powinno być osiągnięcie przez wnioskowaną technologię efektywności kosztowej poprzez zastosowanie korzystniejszego instrumentu podziału ryzyka lub innego mechanizmu. Z kolei, odnośnie leku Duodopa®, w 2012 r. warunkiem uzyskania refundacji było zmniejszenie kosztów terapii, natomiast w 2017 r. warunkiem było zaproponowanie przez wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka, zapewniającego efektywność kosztową.

W 2017 r. Rada Przejrzystości zaopiniowała w sprawie efektywności produktów leczniczych z grupy limitowej 168.0 (leki stosowane w chorobie Parkinsona – leki doustne zawierające L-DOPE z inhibitorem dekarboksylaz) oraz 171.0 (leki stosowane w chorobie Parkinsona – selegilina) w populacji chorych >75. r.ż. W przypadku leków z grupy limitowej 168.0 w kategorii A (znaczenie jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych chorych z populacji 75. r.ż. na podstawie podręczników medycznych, danych o chorobie, obciążenia chorobą tj. wpływem choroby podstawowej na stan chorego) otrzymały one 0,65 lub 0,68 punktu, w kategorii B (skuteczność i bezpieczeństwo oraz siła rekomendacji dotyczących stosowania leku na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych) 0,94 punktu, natomiast w kategorii C (aktualna dostępność dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków) 0,01 lub 0,04 punktu⁹. Z kolei, leki z grupy limitowej 171.0 otrzymały w kategorii A 0,65 punktu, w kategorii B 0,76 punktu, a w kategorii C 0,01 punktu.

W 2016 r., Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację odnośnie terapii pramipeksolem. Uznano, że wnioskowana technologia może stanowić opcję terapeutyczną dla chorych na PD, a jej objęcie refundacją rozszerzyłoby możliwości leczenia w tym wskazaniu. Jednakże zwrócono uwagę, że finansowanie ze środków publicznych powinno mieć miejsce wyłącznie

⁹ kategorie A, B i C przypisuje się punkty w skali od 0 do 1, gdzie 0 oznacza brak znaczenia w danej kategorii, a 1 największe znaczenie w danej kategorii oceny [94]

w przypadku obniżenia kosztów terapii do poziomu kosztów terapii pirybedylem w perspektywie wspólnej.

Z powodu braku dalszej potrzeby refundowania, ze względu na rzadkie zalecanie i stosowanie oraz możliwość do zastąpienia przez refundowany i dostępny biperiden, w 2014 r. negatywną rekomendację otrzymał także triheksyfenydył.

Negatywną rekomendację otrzymały także w 2012 i 2009 r. preparaty rotygotyny. W 2009 r. jako powód podano wyraźnie wyższy koszt jednostkowy leku oraz niższą od porównywanego preparatu (ropinirolu) efektywność kliniczną. W 2012 r. negatywna rekomendacja została wydana ze względu na wyniki wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic na korzyść rotygotyny w zakresie istotnych klinicznie badanych punktów końcowych w porównaniu z komparatorami oraz znamienne statystycznie częściej występujące dyskinezy w grupie leczonej rotygotyną. Ponadto, stwierdzono że objęcie rotygotyny refundacją wygeneruje wyższe koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej perspektywy płatnika.

W 2010 r. nie zdecydowano o objęciu refundacją preparatu złożonego L-DOPY + karbidopy + entakaponu, ze względu na wyższy koszt preparatu złożonego niż koszt poszczególnych składników preparatu.

Podobnie, w 2009 r. Rada Konsultacyjna wydała negatywne stanowisko dla rasagiliny, przede wszystkim z powodu braku przedstawienia wyników umożliwiających porównanie rasagiliny do selegiliny, leku z tej samej grupy inhibitorów MAOB, powszechnie stosowanego, dużo mniej kosztownego i refundowanego ze środków publicznych w Polsce.

W tym samym roku, Rada Konsultacyjna wydała stanowisko o nie objęciu refundacją entakaponu. Przyczyną była niższa efektywność kliniczna od innych preparatów stosowanych w połączeniu z L-DOPĄ oraz wysoki koszt terapii entakaponem.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
L-DOPA + karbidopa (Duodopa®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2017	Pozytywna, warunkowa	Chorzy na zaawansowaną PD	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Duodopa® (L-DOPA + 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 (ICD-10 G20)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że 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.</p> <p>Mając na uwadze dane z analizy klinicznej i ekonomicznej oraz ograniczenia dotyczące analizy ekonomicznej oraz klinicznej, wysoki jednostkowy koszt opakowania, rekomendacje kliniczne oraz refundacyjne, ale również biorąc pod uwagę możliwą korzyść jaką może odnieść chory, za zasadne wydaje się objęcie refundacją wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka, zapewniającego efektywność kosztową.</p>
Produkty lecznicze z grupy limitowej 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – leki doustne zawierające L-DOPE	Opinia Rady Przejrzystości, 2017	Określenie danych do rankingu produktów leczniczych w populacji osób >75. r.ż.: Kategoria A: 0,65 / 0,68 punktu; Kategoria B:	Chorzy na PD >75. r.ż.	L-DOPA jest najbardziej efektywnym lekiem stosowanym rutynowo u chorych na PD w leczeniu objawów choroby. W postaci farmaceutycznej łączona jest z inhibitorami obwodowej dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych, karbidopą lub benserazydem, w celu zmniejszenia częstości zdarzeń niepożądanych. W aktualnych rekomendacjach klinicznych zalecana jest jako lek stosowany I linii w początkowych etapach PD, jak również w przypadkach zaawansowanych, w mono- i politerapii. Wyniki badań klinicznych jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność L-DOPA w zwalczaniu objawów choroby. Brak jest jednak bezpośrednich dowodów na skuteczność L-DOPA w grupach zróżnicowanych pod względem wieku, dostępne dane pochodzą z badań przeprowadzonych

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
z inhibitorem dekarboksylaz		0,94 punktu; Kategoria C: 0,01 / 0,04 punktu		z udziałem chorych w różnym wieku, w tym także u osób po 75. r.ż. Wytyczne kliniczne nie ograniczają użycia L-DOPY u chorych w starszym wieku, wskazując jedynie na nieco podwyższone ryzyko niektórych działań niepożądanych, jak na przykład skłonność do hipotensji.
Produkty lecznicze z grupy limitowej 171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – selegilina		Określenie danych do rankingu produktów leczniczych w populacji osób >75. r.ż.: Kategoria A: 0,65 punktu; Kategoria B: 0,76 punktu; Kategoria C: 0,01 punktu		Selegilina jest przedstawicielem inhibitorów MAO-B, stosowanych w leczeniu chorych na PD z objawami choroby. Zalecana jest w przypadkach chorych ze świeżo rozpoznaną PD, a także w politerapii w przypadkach bardziej zaawansowanych. Względna skuteczność leku jest niższa niż w przypadku L-DOPY, jednakże jej stosowanie pozwala na opóźnienie rozpoczęcia terapii L-DOPĄ. Jej stosowanie obciążone jest także niższym ryzykiem wystąpienia fluktuacji ruchowych w porównaniu z L-DOPĄ. Brak jest danych pochodzących z badań klinicznych na temat skuteczności selegiliny w populacji osób po 75 roku życia, dostępne dane dotyczą populacji ogólnej.
Apomorfina (APO-go PFS®, APO-go PEN®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2014	Pozytywna warunkowa	Leczenie chorych na PD z fluktuacjami ruchowymi, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego APO-go PFS®, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampułko-strzykawkę, EAN: 5909991000240 oraz APO-go PEN, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml, kod EAN: 5909991000233, we wnioskowanym wskazaniu, w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności dla chorego: ryczałt, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe w postaci badań nierandomizowanych oraz obserwacyjnych w sposób wystarczający potwierdzają skuteczność wnioskowanej technologii. Eksperti praktyki klinicznej poproszeni przez Agencję o przekazanie opinii uważają zgodnie, że APO powinna być finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Stanowisko to wspierają wytyczne kliniczne, które w znakomitej większości

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>zalecają stosowanie apomorfiny u chorych na PD, u których utrzymują się ograniczające sprawność chorych fluktuacje ruchowe (zjawiska <i>on/off</i>), pomimo indywidualnie dobranego leczenia doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi. Podawanie APO w postaci iniekcji lub wlewów podskórnych nie wiąże się ze znaczącymi działaniami niepożądanymi wobec korzyści klinicznych wynikających z jej stosowania, ale konieczność ewentualnego podania środków przeciwwymiotnych (domperidonu) oraz możliwość bieżącej obserwacji chorego, może uzasadniać stosowanie wnioskowanej technologii w bardziej kontrolowanych warunkach. Prezes przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości i proponuje rozważenie refundacji APO, zarówno w formie wstrzyknięć podskórnych, jak również wlewu podskórnego, w ramach programu lekowego. Z uwagi na wątpliwości Rady Przejrzystości względem liczebności grup chorych, u których APO może być zastosowana, a w konsekwencji - przewidywanego obciążenia budżetu płatnika publicznego, Prezes Agencji jest zdania, że warunkiem refundacji powinno być osiągnięcie przez wnioskowaną technologię efektywności kosztowej poprzez zastosowanie korzystniejszego instrumentu podziału ryzyka lub innego mechanizmu</p>
<p>Apomorfina (Dacepton®)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2014</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>Leczenie chorych na PD z fluktuacjami ruchowymi, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego APO-go PFS®, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampulko-strzykawkę, EAN: 5909991000240 oraz APO-go PEN, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml, kod EAN: 5909991000233, we wnioskowanym wskazaniu, w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności dla chorego: ryczałt, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe w postaci badań nierandomizowanych oraz obserwacyjnych w sposób wystarczający potwierdzają skuteczność wnioskowanej technologii. Eksperti praktyki klinicznej poproszeni przez Agencję o przekazanie opinii uważają zgodnie, że APO powinna być finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Stanowisko to wspierają wytyczne kliniczne, które w znakomitej większości</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>zalecają stosowanie apomorfiny u chorych na PD, u których utrzymują się ograniczające sprawność chorych fluktuacje ruchowe (zjawiska <i>on/off</i>), pomimo indywidualnie dobranego leczenia doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi. Podawanie APO w postaci iniekcji lub wlewów podskórnych nie wiąże się ze znaczącymi działaniami niepożądanymi wobec korzyści klinicznych wynikających z jej stosowania, ale konieczność ewentualnego podania środków przeciwwymiotnych (domperidonu) oraz możliwość bieżącej obserwacji chorego, może uzasadniać stosowanie wnioskowanej technologii w bardziej kontrolowanych warunkach. Prezes przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości i proponuje rozważenie refundacji APO, zarówno w formie wstrzyknięć podskórnych, jak również wlewu podskórnego, w ramach programu lekowego. Z uwagi na wątpliwości Rady Przejrzystości względem liczebności grup chorych, u których APO może być zastosowana, a w konsekwencji - przewidywanego obciążenia budżetu płatnika publicznego, Prezes Agencji jest zdania, że warunkiem refundacji powinno być osiągnięcie przez wnioskowaną technologię efektywności kosztowej poprzez zastosowanie korzystniejszego instrumentu podziału ryzyka lub innego mechanizmu</p>
<p>Pramipeksol (Hitoff®)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2016</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Monoterapia lub leczenie skojarzone (z L-DOPA) chorych na PD z objawami, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie L-DOPY słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawiska <i>on/off</i>).</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Hitoff®, Pramipexolum, tabl., 0,088 mg, 30 szt., tabl., 0,18 mg, 30 szt., tabl., 0,35 mg, 30 szt., tabl., 0,35 mg, 100 szt., tabl., 0,7 mg, 100 szt., tabl., 0,7 mg, 30 szt., we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Hitoff® na proponowanych warunkach. Przeprowadzona analiza kliniczna nie wykazała wyższości pramipeksolu nad obecnie refundowanymi komparatorami, jednocześnie nie wskazując na niższą skuteczność wnioskowanej technologii. Należy mieć przy tym na uwadze liczne ograniczenia analizy klinicznej wynikającej zarówno z przeprowadzonego porównania pośredniego oraz różnorodności i liczebności włączonych badań. Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie pramipeksolu względem ropinirolu jest tańsze z perspektywy NFZ, zaś względem pirybedylu droższe z perspektywy NFZ. Analiza wpływu na budżet</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				wnioskodawcy wskazuje na obniżenie wydatków płatnika publicznego, jednak uwzględnienie kosztów leków zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia, wskazuje, że pozytywna decyzja refundacyjna wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego rządu od 25 do 90 tys. PLN. Wskazać jednak należy, że odnalezione rekomendacje kliniczne rekomendują stosowanie antagonistów dopaminy, w tym paramipeksolu, w leczeniu osób z chorobą Parkinsona. W opinii Prezesa Agencji wnioskowana technologia może stanowić opcję terapeutyczną dla chorych na PD, a jej objęcie refundacją rozszerzyłoby możliwości leczenia w tym wskazaniu, jednakże finansowanie ze środków publicznych powinno mieć miejsce wyłącznie w przypadku obniżenia kosztów terapii do poziomu kosztów terapii pirybedylem w perspektywie wspólnej.
Triheksyfenidyl (Parkopan®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2014	Negatywna	Chorzy na zaawansowaną PD.	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Parkopan® (Trihexyphenidyl) tabletki á 5 mg we wskazaniu, m.in.: choroba Parkinsona. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dalsze finansowanie ze środków publicznych Parkopan® we wnioskowanych wskazaniach nie znajduje uzasadnienia. Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych chorzy na zaawansowaną PD mają zapewniony dostęp do leczenia z wykorzystaniem nowych technologii medycznych. Zdaniem eksperta klinicznego nie ma dalszej potrzeby refundowania trihexyphenidylu, gdyż jest rzadko zalecany i stosowany oraz możliwy do zastąpienia przez refundowany i dostępny biperiden.
L-DOPA + karbidopa (Duodopa®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2012	Pozytywna warunkowa	Leczenie chorych na zaawansowaną PD z zaburzeniami motorycznych.	Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Duodopa® (L-DOPA + 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. Uzasadnienie rekomendacji:

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	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. Nie mniej jednak, biorąc pod uwagę przyjęty obecnie próg opłacalności, Prezes Agencji podkreśla potrzebę zmniejszenia kosztów terapii ocenianej technologii medycznej.
Rotygotyna (Neupro®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2012	Negatywna	Chorzy na zaawansowaną PD, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem L-DOPY.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro® (rotygotyna) (EAN 5909990587728, 5909990587711, 5909990587674, 909990587667, 5909990587643, 5909990587636) we wnioskowanym wskazaniu. Uzasadnienie rekomendacji: Wyniki porównań pośrednich i bezpośrednich rotygotyny z komparatorami proponowanymi w materiałach dostarczonych przez Wnioskodawcę, nie wskazują istotnych statystycznie różnic na korzyść rotygotyny w zakresie istotnych klinicznie badanych punktów końcowych, natomiast w grupach rotygotyny istotnie statystycznie częściej obserwowano dyskinezy. Wyniki analiz ekonomicznych Wnioskodawcy jednoznacznie wskazują, że objęcie rotygotyny refundacją wygeneruje wyższe koszty inkrementalne zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i poszerzonej perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia + chory).
	Stanowisko Rady Konsultacyjnej, 2009	Negatywna	Monoterapia lub leczenie skojarzone (z L-DOPA) chorych na PD (również zespół Parkinsona) z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi we wczesnym okresie choroby oraz w późnych okresach choroby, kiedy działanie L-DOPY słabnie lub staje się zmienne i pojawiają się wahania efektu terapeutycznego (efekt końca dawki lub fluktuacje typu <i>on/off</i>).	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych rotygotyny (Neupro®) w leczeniu osób z zespołem i chorobą Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych. Uzasadnienie rekomendacji: Przedstawione dowody naukowe wskazują, że jakkolwiek rotygotyna ma przewagę nad placebo w zakresie kontroli objawów choroby Parkinsona, jednak jest mniej skuteczna od innego agonisty dopaminy – ropirinolu, leku obecnie refundowanego ze środków publicznych w Polsce. Nie przedstawiono dowodów, iż odmienna od innych leków stosowanych w tym schorzeniu droga podania – system transdermalny, przekłada się na dodatkowy efekt terapeutyczny lub jest bezpieczniejsza dla chorego.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Przedstawione analizy ekonomiczne są niewiarygodne i nie pozwalają na wnioskowanie co do kosztów terapii rotygotyną. Wyraźnie wyższy koszt jednostkowy leku oraz niższa od porównywanego preparatu efektywność kliniczna sugerują jednak, że terapia rotygotyną jest droższa i nie daje przy tym dodatkowych korzyści klinicznych.
Tolkapon (Tasmar®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej, 2010	Negatywna	Terapia skojarzona (z L-DOPA + z benserazydem/karbidopą) u chorych odpowiadających na leczenie L-DOPA, z idiopatyczną postacią PD i towarzyszącymi fluktuacjami ruchowymi, w przypadkach braku reakcji lub nietolerancji innych inhibitorów COMT.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych leku Tasmar® (tolkapon) w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych. Uzasadnienie stanowiska: Nie przedstawiono przekonywających 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.
L-DOPA + karbidopa + entakapon (Stalevo®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej, 2010	Negatywna	Dorośli chorzy na PD, u których występują fluktuacje motoryczne końca dawki, których nie można ustabilizować leczeniem L-DOPA/inhibitorem dekarboksylazy dopa.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych preparatu złożonego levodopum, carbidopum, entacaponum (Stalevo®) w PD, w ramach wykazu leków refundowanych. Uzasadnienie stanowiska: Rada uznała, że wobec poprzedniego negatywnego stanowiska dotyczącego entakaponu oraz wyższego kosztu preparatu złożonego Stalevo® niż koszt poszczególnych składników preparatu, nie ma podstaw do rekomendowania finansowania tego produktu leczniczego ze środków publicznych.
Rasagilina (Azilect®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej, 2009	Negatywna	Monoterapia lub leczenie wspomagające (z L-DOPA) chorych na idiopatyczną PD (również zespół Parkinsona) z wahaniami skuteczności L-DOPY w wyniku efektu wyczerpania dawki.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych rasagiliny (Azilect®) w leczeniu osób z zespołem i chorobą Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych. Uzasadnienie rekomendacji: Wnioskodawca nie przedstawił analiz porównujących rasagilinę do selegiliny, leku z tej samej grupy inhibitorów MAOB, powszechnie stosowanego, dużo mniej kosztownego i refundowanego ze środków

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				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 PD.
Entakapon (Comtess®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej, 2009	Negatywna	Terapia wspomagająca (z L-DOPA + benserazydem/karbidopą) chorych na PD i fluktuacjami ruchowymi końca dawki, których nie można opanować stosując te preparaty.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych entakaponu (Comtess®) w leczeniu osób z zespołem i chorobą Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych. Uzasadnienie rekomendacji: 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 L-DOPA. 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.

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [58] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [73] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza treści wytycznych klinicznych wykazała, że w przypadku nieskuteczności leczenia konwencjonalnego, czyli w populacji zgodnej z analizowanym wskazaniem, rekomendowane są zaawansowane metody leczenia, tj:

- ⊗ dojelitowy wlew L-DOPY z karbidopą w postaci żelu;
- ⊗ zastosowanie apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach lub ciągłym wlewie podskórnym;
- ⊗ głęboka stymulacja mózgu.

Wszystkie powyższe metody leczenia mają ograniczone zastosowanie do pewnych grup chorych. Podczas gdy kryteria kwalifikacji do leczenia APO-CSI i dojelitowymi wlewami L-DOPY są zbliżone, **do terapii DBS kwalifikują się chorzy spełniający bardziej rygorystyczne kryteria niż w przypadku dwóch pozostałych terapii, przez co nie będą miały zastosowania u wszystkich chorych.**

Dojelitowy wlew L-DOPY z karbidopą w postaci żelu nie jest technologią refundowaną w Polsce, z tego powodu nie jest rozpatrywany jako komparator dla apomorfiny stosowanej w ciągłym wlewie podskórnym (nie stanowi praktyki klinicznej).

Zgodnie z ChPL dla leku Dacepton®, u chorych, u których odpowiedź w okresie *on* podczas etapu rozpoczynania dawkowania leku jest dobra, lecz u których podczas leczenia za pomocą przerywanych iniekcji apomorfiny ogólny stopień opanowania objawów pozostawał niewystarczający lub wymagających wielu i częstych iniekcji (zgodnie z ChPL Dacepton® ponad 10 na dobę) można rozpocząć lub przejść na ciągły wlew podskórny za pomocą minipompy i (lub) pompy strzykawkowej.

Z powyższych informacji wynika, że terapia apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach skierowana jest do populacji chorych we wczesnej fazie choroby i nie stanowi alternatywy wobec technologii wnioskowanej. Ponadto, terapia ta nie jest finansowana w Polsce.

Leki określane jako OTD (amantadyna, biperyden, bromokryptyna, L-DOPA stosowana z inhibitorami obwodowej dekarboksylazy, pirybedyl, pramipeksol, roponirol, czy selegilina) mają działanie dopaminergiczne i stanowią obecnie terapię refundowaną w Polsce [48]. Pomimo ich nieskuteczności w zaawansowanej PD, chorzy, którzy nie kwalifikują się lub mają przeciwwskazania do zabiegu DBS, a także Ci, którzy nie są leczeni APO-CSI oraz dojelitowymi wlewami L-DOPY z powodu braku refundacji i wysokich kosztów terapii, nadal pozostają leczeni za pomocą OTD. Ponadto, nawet podczas stosowania terapii APO-CSI, wskazane jest dalsze stosowanie leków dopaminergicznych, jednakże w zmniejszonych dawkach [52].

Porównanie z aktualną praktyką kliniczną ma kluczowe znaczenie dla wniosków z analizy klinicznej, jak również dla przeprowadzonej analizy ekonomicznej, dlatego za komparator dla wnioskowanej interwencji należy uznać przede wszystkim optymalną terapię doustną (OTD). Doustne leki przeciwparkinsonowe, obok DBS, są aktualnie refundowane w chorobie Parkinsona, w związku z czym mogą być opcją stosowaną we wnioskowanym wskazaniu. Stanowią one będą główny komparator w niniejszej analizie.

DBS jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. W polskich wytycznych klinicznych apomorfina we wlewach i DBS są wskazane do stosowania u chorych ze zdiagnozowaną PD trwającą co najmniej 5 lat, gdy OTD jest niewystarczająca. Ponadto, wymienia się czynniki, takie jak: wiek >70. r.ż. czy depresja, których wystąpienie ogranicza zastosowanie DBS, natomiast nie ogranicza stosowania apomorfiny. Niniejsza analiza nie dotyczy chorych o powyższych ograniczeniach. Jednakże, biorąc pod uwagę rzadkość analizowanej choroby, a przez to potencjalne ograniczenia dotyczące możliwości odnalezienia badań najwyższej jakości w populacji ogólnej, podjęto decyzję

o uwzględnieniu DBS jako komparatora dla APO-CSI dla poszerzenia zakresu dowodów naukowych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Kluczowe znaczenie dla wniosków z analizy klinicznej oraz dla przeprowadzenia analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) ma jednak porównanie z aktualną praktyką, czyli OTD. Z tego powodu DBS nie będzie stanowił komparatora dla APO-CSI w analizie ekonomicznej i BIA.

Podsumowując, na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych (rozdział 3.6) stwierdzono, że potencjalnym, głównym komparatorem dla apomorfiny stosowanej w ciągłym wlewie podskórnym w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiący aktualną praktykę kliniczną, jest:

⊕ **optymalna terapia doustna.**

Natomiast komparatorem dodatkowym, który będzie stanowił jedynie uzupełnienie analizy klinicznej będzie **DBS**.

5.1. Optymalna terapia doustna

Leki określane jako OTD, zidentyfikowane w *Wykazie leków refundowanych* [48], w większości posiadają kategorię dostępności Rp, czyli leki dostępne w aptece wydawane na receptę.

Zestawienie finansowanych w Polsce produktów leczniczych stanowiących OTD, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Charakterystyka komparatora (OTD)

Komparator (Substancja czynna)	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
Amantadinum	Viregyt-K, kaps., 100 mg	50 szt.	5909990320912	169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – amantadyna	Choroba i zespół Parkinsona	30%, bezpłatny dla chorych po ukończeniu 75. roku życia
Biperidenum	Akineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	5902023772306	167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – biperiden	Choroba i zespół Parkinsona	30%
		50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990193219			
		50 tabl.	5909990500604			
		50 szt.	5909990503834			
			5909991199913			
			5909991216405			
5909991260620						
Bromocriptinum	Bromergon, tabl., 2,5 mg	30 szt.	5909990173013	62.0, Leki ginekologiczne – inhibitory wydzielania prolaktyny – bromokryptyna	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt
	Bromocorn, tabl., 2,5 mg		5909990211913			
Levodopum + Benserazidum	Madopar, kaps., 200+50 mg	100 szt.	5909990095216	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt, bezpłatny dla chorych po ukończeniu 75. roku życia
	Madopar 125 mg, kaps., 100+25 mg		5909990095018			
	Madopar 125 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg		5909990748723			
	Madopar 250 mg, tabl., 200+50 mg		5909990095117			

Komparator (Substancja czynna)	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Madopar 62,5 mg, kaps., 50+12,5 mg		5909990094912			
	Madopar 62,5 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50+12,5 mg		5909990748624			
	Madopar HBS, kaps., 100+25 mg		5909990377510			
Levodopum + Carbidopum	Nakom, tabl., 250+25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990175215	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt, bezpłatny dla chorych po ukończeniu 75. roku życia
	Nakom Mite, tabl., 100+25 mg		5909990175314			
	Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	100 szt.	5909990020416			
Piribedilum	Pronoran, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990846320	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – agoniści receptorów dopaminowych	Choroba i zespół Parkinsona	30%, bezpłatny dla chorych po ukończeniu 75. roku życia
Pramipexolum	Hitoff, tabl., 0,088 mg	30 szt.	5909990804405	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – agoniści receptorów dopaminowych	Leczenie objawów idiopatycznej choroby Parkinsona u dorosłych, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia	30%, bezpłatny dla chorych po ukończeniu 75. roku życia
	Hitoff, tabl., 0,18 mg	30 szt.	5909990804443			
		100 szt.				
	Hitoff, tabl., 0,35 mg	30 szt.	5909990804467			
		100 szt.	5909990804474			
	Hitoff, tabl., 0,7 mg	30 szt.	5909990804481			
		100 szt.	5909990804498			
Oprymeia 0,26 mg+ 0,52 mg + 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0,26+0,52+1,05 mg	21 szt.	5909991238773				
Oprymeia 1,05 mg tabletki o	30 szt.	5909991238582				

Komparator (Substancja czynna)	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
	przedłużonym uwalnianiu, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1,05 mg	100 szt.	5909991238605		(wyczerpanie dawki lub efekt przełączania zjawisko <i>on/off</i>)	
	Oprymea 1,57 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1,57 mg	30 szt.	5909991238629			
		100 szt.	5909991238643			
	Oprymea 2,1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2,1 mg	30 szt.	5909991238667			
		100 szt.	5909991238681			
Ropinirolum	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990877683	170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – agoniści receptorów dopaminowych	Choroba i zespół Parkinsona	30%, bezpłatny dla chorych po ukończeniu 75. roku życia
	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg		5909990878000			
	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg		5909990878086			
	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg		5909990992607			
	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg		5909990992683			
	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg		5909990992775			
	Aropilo, tabl. powl., 0,25 mg	210 szt.	5909990731954			
	Aropilo, tabl. powl., 0,5 mg	21 szt.	5909990731985			
	Aropilo, tabl. powl., 1 mg		5909990732074			
	Aropilo, tabl. powl., 2 mg		5909990732227			
	Aropilo, tabl. powl., 5 mg		5909990732333			
	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990998586			

Komparator (Substancja czynna)	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg		5909990998982			
	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg		5909990999156			
	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg		5909991049294			
	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg		5909991049355			
	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg		5909991049393			
	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg		5909990990085			
	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg		5909990990092			
	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg		5909990990108			
	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg		5909990988198			
	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg		5909990988204			
	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg		5909990988242			
	Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg		5909990983582			
	Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg		5909990983803			
Repirol SR, tabl. doustne o	5909990983971					

Komparator (Substancja czynna)	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
	przedłużonym uwalnianiu, 8 mg					
	Requip, tabl. powł., 2 mg	21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	5909990013586			
	Requip, tabl. powł., 0,5 mg		5909990013685			
	Requip, tabl. powł., 1 mg		5909990013890			
	Requip, tabl. powł., 5 mg		5909990013968			
	Requip-Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990644612			
	Requip-Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg		5909990644636			
	Requip-Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg		5909990644728			
	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	5909990855766			
	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg		5909990855773			
	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg		5909990855780			
	Rolpryna SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	84 szt.	5909991033781			
	Rolpryna SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg		5909991033798			
	Rolpryna SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg		5909991033804			
	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	5909990963874			
	Ropodrin, tabl. o przedłużonym		5909990964239			

Komparator (Substancja czynna)	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
	uwalniani, 4 mg					
	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalniani, 8 mg		5909990964321			
Selegilinum	Segan, tabl., 5 mg	60 szt.	5909990746026	171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – selegilina	Choroba i zespół Parkinsona	ryczałt, bezpłatny dla chorych po ukończeniu 75. roku życia
	Selgres, tabl. powl., 5 mg	50 szt.	5909990404315			

5.2. Głęboka stymulacja mózgu

Głęboka stymulacja mózgu to metoda leczenia chorych na PD, która polega na wszczepieniu cienkich elektrod stymulujących do głęboko położonych części mózgu. Metoda ta należy do tzw. zabiegów stereotaktycznych, które wymagają użycia specjalnej ramy – urządzenia umożliwiającego precyzyjne wprowadzenie elektrody po ściśle określonej linii (tzw. trajektorii). Zabiegi te stają się coraz bardziej popularne; są wykonywane nie tylko w chorobie Parkinsona, lecz także w wielu innych zaburzeniach ruchowych, takich jak drżenie samoistne czy dystonia [7].

Celem anatomicznym dla DBS jest najczęściej jądro niskowzgórzowe (DBS-STN) lub wewnętrzna część gałki bladej (DBS-GPi), brana pod uwagę zwłaszcza w przypadku chorych z nasilonymi dyskinezami płasawiczymi, ale ten cel anatomiczny wymaga wyższych parametrów stymulacji, co powoduje szybsze zużywanie się baterii stymulatora [8].

Głęboka stymulacja mózgu jest procedurą finansowaną ze środków publicznych, w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu świadczenia szpitalne kod ICD-9 02.931 *Implantacja, założenie, umiejscowienie lub przemieszczenie wewnątrzczaszkowego neurostymulatora mózgu* [47].

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

- ⊗ wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu – wartość punktowa: 940 (kod grupy A03; kod produktu rozliczeniowego: 5.51.01.0001003);
- ⊗ wszczepienie/wymiana stymulatora rdzenia kręgowego rdzenia kręgowego lub wymiana generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu – wartość punktowa: 625 (kod grupy: A04; kod produktu: 5.51.01.0001004) [75].

Rozporządzenie MZ nie określa wskazań, w których świadczenie podlega finansowaniu. Natomiast, ze statystyk udostępnianych przez NFZ, wynika że chorzy z rozpoznaną PD stanowią większość chorych poddawanych procedurze DBS (w 2015 roku: 65,05% – wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu / stymulatora nerwu błędnego; 34,18% – wszczepienie/wymiana stymulatora rdzenia kręgowego lub wymiana generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu) [43, 44].

6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Na podstawie wytycznych klinicznych organizacji zagranicznych i PTChP (opisanych w rozdziale 3.6.1) oraz wytycznych metodologicznych opracowanych przez EMA [16] zidentyfikowano punkty końcowe, których ocena jest istotna w celu zweryfikowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii osób z chorobą Parkinsona.

Wytyczne kliniczne nie zawsze jednoznacznie wskazują cele leczenia chorych na PD, jednakże umożliwiają określenie najważniejszych objawów choroby, które powinny być zredukowane lub powinny całkowicie ustąpić po zastosowaniu terapii. Wśród najważniejszych celów terapeutycznych najczęściej wymieniano:

- ⊗ poprawę jakości życia;
 - ⊗ poprawę funkcji/sprawności ruchowej;
 - ⊗ redukcję powikłań ruchowych;
 - ⊗ ograniczenie fluktuacji ruchowych (w tym ciężkich): przede wszystkim redukcja czasu trwania, liczby oraz nasilenia stanów *off* i wydłużenie czasu trwania i częstości występowania stanów *on*;
 - ⊗ zmniejszenie dyskinez (szczytu dawki oraz dwufazowe);
 - ⊗ poprawa w zakresie objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychotycznych).
-

Biorąc pod uwagę fakt, że w praktyce klinicznej, w celu oceny charakteru, nasilenia, częstości objawów choroby, a także jakości życia chorych na PD, wykorzystuje się różnorodne skale, opisane szczegółowo w rozdziale 3.3.1, należy uznać, że oceniane za ich pomocą punkty końcowe również będą istotne dla oceny przebiegu choroby Parkinsona.

W trakcie terapii APO-CSI istnieje konieczność dalszego stosowania leków przeciwparkinsonowych (m.in. L-DOPY). Zgodnie z wytycznymi EMA, ocena zmniejszenia dawki L-DOPY nie jest rekomendowana jako pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie skuteczności analizowanej terapii, jednak może być oceniana w celu walidacji projektu badania, tzn. zapewnienia, że efekty leczenia nie są spowodowane zmniejszeniem dawki L-DOPY. Jednakże u osób z chorobą Parkinsona mogą jednocześnie występować fluktuacje ruchowe zależne oraz niezależne od dawki. W takich przypadkach utrzymanie stałych dawek leków przeciwparkinsonowych może nie być możliwe. Wówczas skuteczność terapii, ocenianą na podstawie fluktuacji ruchowych niezależnych od dawki, można stwierdzić wyłącznie wtedy, gdy lek nie wpływa negatywnie na fluktuacje ruchowe zależne od dawki lub stany *off*. Możliwość redukcji dawek leków przeciwparkinsonowych może także świadczyć o skuteczności terapii, gdyż wskazuje na poprawę kontroli objawów PD za pomocą zastosowanego leczenia APO-CSI / DBS. Ma to duże znaczenie dla chorych, którzy dzięki temu mogą przyjmować mniej leków [65].

Ponadto, zarówno na podstawie wytycznych klinicznych, jak i wytycznych metodologicznych EMA należy stwierdzić, że niezbędnym jest określenie profilu bezpieczeństwa stosowanej terapii.

Podsumowując, w ramach analizy klinicznej dla APO-CSI w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ ocena stanów *off* (czas trwania, liczba, nasilenie);
- ⊕ ocena stanów *on* (czas trwania, liczba, stany *on* z/bez dyskinez);
- ⊕ ocena funkcji/sprawności ruchowej;
- ⊕ ocena powikłań ruchowych;
- ⊕ ocena dyskinez;
- ⊕ ocena objawów pozaruchowych;
- ⊕ ocena funkcji poznawczych;
- ⊕ ocena funkcji płata czołowego, ocena pamięci;

- ⊗ ocena sprawności wzrokowo-ruchowej;
- ⊗ ocena sprawności wzrokowo-przestrzennej;
- ⊗ ocena objawów neuropsychiatrycznych/psychiatrycznych;
- ⊗ ocena nastroju/depresji;
- ⊗ zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [58] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [30].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo leku Dacepton® (półwodny chlorowodorek apomorfiny) stosowanego w postaci wlewów podskórnych w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych z komparatorem głównym – OTD oraz komparatorem dodatkowym – DBS.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na PD, u których występują fluktuacje ruchowe niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych;
- ⊕ **interwencja:** APO w postaci ciągłych wlewów podskórnych, w indywidualnie ustalonej (zgodnie z ChPL Dacepton®) dawce progowej. OTD jest kontynuowana z możliwością redukcji dawek;
- ⊕ **komparator:**
 - ⊙ komparator główny: optymalne leczenie doustne lekami przeciwparkinsonowymi (OTD);
 - ⊙ komparator dodatkowy: DBS (OTD jest kontynuowana z możliwością redukcji dawek).
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj. ocena stanów *off* (czasu trwania, liczby, nasilenia) i *on* (czas trwania, liczba, stany *on* z/bez dyskinez), funkcji/sprawności ruchowej, powikłań ruchowych, dyskinez, objawów pozaruchowych, funkcji poznawczych, funkcji płata czołowego, ocena pamięci, sprawności wzrokowo-ruchowej, wzrokowo-przestrzennej, ocena objawów neuropsychiatrycznych / psychiatrycznych, nastroju/depresji, jakości życia, zmiany dawek leków przeciwparkinsonowych oraz ocena profilu bezpieczeństwa.
- ⊕ **metodyka:**
 - ⊙ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez

nich);

- **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że istnieją nieliczne badania umożliwiające porównanie APO-CSI względem OTD lub DBS. Dla porównania APO-CSI z pierwszym komparatorem odnaleziono 2 badania obserwacyjne: *Di Rosa 2003* (publikacja *Di Rosa 2003* [13] oraz *Morgante 2004* [41]) oraz *EUROPAR 2011* (publikacja *Martinez-Martin 2011* [40]). Badania te dotyczą niewielkiej liczby chorych (około 30 chorych), jednak umożliwiają przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI względem OTD. Z kolei dla porównania APO-CSI vs DBS odnaleziono 2 badania obserwacyjne: *Alegret 2004* [2], *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006* [12], *Antonini 2007* [3], oraz *Antonini 2010* [4]), a także nierandomizowane badanie *Elia 2012* [15], które także charakteryzują się nieliczną populacją (od 16 do 25 chorych).

Biorąc pod uwagę brak badań najwyższej jakości (RCT) oraz niewielką liczebność populacji w odnalezionych, nielicznych badaniach z grupą kontrolną (co może być związane z niewielką grupą chorych, u których występuje analizowane schorzenie), postanowiono poszerzyć zakres analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa o dane z badań jednoramiennych obejmujących liczniejsze grupy chorych leczonych APO-CSI. Szczegółowe kryteria selekcji badań będą określone w analizie klinicznej, po przeprowadzeniu dokładnej selekcji badań, w tym odnalezionych przeglądów systematycznych.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁰ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*),

¹⁰ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Dacepton®, w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe, utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego: Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym* (ICD-10 G20).

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Dacepton® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [73] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [58].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością), w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.1. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Dacepton®, w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe, utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego: Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym* (ICD-10 G20). Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Dacepton® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych apomorfiny w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Projekt Programu lekowego

LECZENIE ZAAWANSOWANEJ CHOROBY PARKINSONA ZA POMOCĄ APOMORFINY PODAWANEJ W CIĄGŁYM WLEWIE PODSKÓRNYM (ICD-10 G20)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci z chorobą Parkinsona, spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek >18. r.ż.; rozpoznana idiopatyczna postać choroby Parkinsona według przyjętych kryteriów (<i>United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank Criteria</i>); zaawansowana choroba Parkinsona – stadium ≥ 3 według skali Hoehn i Yahr, z fluktuacjami ruchowymi, które utrzymują się mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego (stany <i>off</i> łącznie \geq połowy czasu aktywności dobowej pacjenta) za pomocą doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona; czas trwania choroby co najmniej 5 lat od początku objawów; pacjenci wykazujący pozytywną odpowiedź na iniekcje apomorfiny (po ustaleniu dawki optymalnej w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia); brak przeciwwskazań do stosowania apomorfiny, wynikających z: 	<p>Ciągła infuzja podskórna apomorfiny (fiolki 100 mg/20 ml):</p> <ol style="list-style-type: none"> Dawka początkowa 1 mg/godz.(0,2 ml/godz.). Dawkę początkową zwiększa się w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie; Zwiększenie szybkości infuzji nie przekracza 0,5 mg/godz. i następuje w odstępach nie mniejszych niż 4 godz.; W programie zwykle stosuje się dawkę od 1 mg/godz. do 4 mg/godz. (od 0,2 ml/godz. do 0,8 ml/godz.); Wlew stosuje się w stanie czuwania pacjenta, nie zaleca się stosowania infuzji 24-godz.; Miejsce wkłucia infuzji zmienia się co 12 godz. w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia reakcji skórnych; Maksymalna dobową dawkę apomorfiny nie powinna przekraczać 100 mg. <p>W czasie prowadzenia leczenia apomorfina</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> ocena stanu pacjenta w skali: <ol style="list-style-type: none"> UPDRS część III-IV – ocena zaburzeń ruchowych i zaburzeń okresu późnego; Becka – ocena nastroju; MMSE – ocena funkcji poznawczych (stopień otępienia); w ramach kwalifikacji pacjenta do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań: <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; badanie ogólne moczu; odczyn biernackiego OB; aminotransferaza asparaginowa AspAT; aminotransferaza alaninowa AlAT; poziom kreatyniny i mocznika w surowicy; poziom bilirubiny; badanie mające na celu wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym; badanie EKG.

<p>a) istotnych klinicznie zaburzeń psychotycznych stwierdzonych w wywiadzie; b) istotnych klinicznie objawów hipotonii ortostatycznej; c) istotnych klinicznie zaburzeń rytmu serca; 7) uzyskanie pisemnej zgody na leczenie; 8) współpraca pacjenta lub jego opiekuna w trakcie terapii.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu. Nie ma zaleceń dotyczących maksymalnego okresu leczenia, jednak ze względu na przewlekły charakter choroby, leczenie może trwać kilka lat.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak zgody chorego; 2) ciężka depresja; 3) brak współpracy pacjenta (narastanie objawów otępienia – MMSE ≤ 18 pkt) lub opiekuna; 4) niepełna lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie, tj. nie osiągnięcie w ciągu 3 miesięcy leczenia obu poniższych parametrów: <ol style="list-style-type: none"> a) poprawy w stanie <i>on</i> w stosunku do stanu <i>off</i>, wyrażającej się obniżeniem wyniku III części skali UPDRS o co najmniej 20% po ustaleniu dawki optymalnej; b) skrócenia łącznego okresu stanów <i>off</i> o co najmniej 50%; 5) pogorszenie w trakcie kontynuacji leczenia osiągniętego poziomu sprawności określonej w definicji odpowiedzi na leczenie; 6) wystąpienie nadwrażliwości na chlorowoderek apomorfiny lub substancje pomocnicze; 7) chorzy, u których występuje odpowiedź <i>on</i> na lewodopę zakłócona ciężkimi dyskinezami lub dystonią; 8) dyskwalifikacja z powodu działań niepożądanych; 9) rezygnacja pacjenta. 	<p>modyfikuje się, stosownie do potrzeb, dawki leków doustnych.</p> <p>Niezbędne jest ustalone podawanie pacjentowi domperidonu, zazwyczaj 20 mg trzy razy na dobę przez co najmniej 2 dni przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Po ustaleniu leczenia u niektórych pacjentów można stopniowo zmniejszyć dawkowanie domperidonu, jednak u niewielu jedynie udało się go skutecznie odstawić bez wymiotów lub niedociśnienia.</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia apomorfina:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) monitorowanie leczenia obejmuje ocenę stanu pacjenta w skali ruchowej (Część III) UPDRS (<i>United Parkinson's Disease Rating Scale</i>). Pierwsza ocena efektywności leczenia apomorfina następuje po 3 miesiącach od włączenia pacjenta do programu. Terapię uznaje się za skuteczną, gdy po 3 miesiącach leczenia osiągnięte są łącznie następujące parametry: <ol style="list-style-type: none"> a) uzyskanie poprawy w stanie <i>on</i> w stosunku do stanu <i>off</i>, wyrażającej się obniżeniem wyniku III części skali UPDRS o co najmniej 20% po ustaleniu dawki optymalnej; b) skrócenie łącznego okresu stanów <i>off</i> o co najmniej 50%. <p>W trakcie kontynuacji leczenia, po osiągnięciu parametrów określonych w ust. 2 pkt 1. lit a i b, konieczne jest utrzymanie poziomu parametrów zgodnego z definicją odpowiedzi na leczenie,</p> 2) monitorowanie obejmuje również wykonanie po 30 dniach od pierwszego podania apomorfiny następujących badań: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) badanie ogólne moczu; c) odczyn Biernackiego OB; d) aminotransferaza asparaginowa AspAT; e) aminotransferaza alaninowa AlAT; f) poziom kreatyniny i mocznika w surowicy; g) poziom bilirubiny; h) badanie EKG. 3) ocena poprawy stanu pacjenta w skali ruchowej (Część III) UPDRS odbywa się nie rzadziej niż co 3 miesiące.
--	--	--

<p>4. Przeciwwskazania do włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na pochodne morfiny lub substancje pomocnicze produktu; 2) atypowy parkinsonizm; 3) umiarkowane i nasilone otępienie – MMSE \leq18 pkt; 4) depresja oddechowa; 5) klinicznie istotne zaburzenia psychiatryczne; 6) klinicznie istotna hipotonia ortostatyczna; 7) niestabilne, klinicznie istotne choroby: <ol style="list-style-type: none"> a) sercowo-naczyniowe; b) wątroby; c) nerek; d) hematologiczne; 8) ciąża i karmienie piersią. 		<ol style="list-style-type: none"> 4) kontrola stanu pacjenta co miesiąc w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące; 5) po ustaleniu sposobu dawkowania powtarza się co 6 miesięcy badania: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) badanie ogólne moczu; c) odczyn Biernackiego OB; d) aminotransferaza asparaginowa AspAT; e) aminotransferaza alaninowa AlAT; f) poziom kreatyniny i mocznika w surowicy; g) poziom bilirubiny; h) badanie EKG. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej chorego danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
---	--	--

9.2. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy dotyczącej leczenia osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych

9.2.1. d [redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

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

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

[redacted]

[redacted]

1. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted text block]

2. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

9.2.2.

p [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

2. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 9.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.5.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5.

Źródło: opracowanie własne

10. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka postępu PD	15
Tabela 2. Kryteria objawowe PD	17
Tabela 3. Objawy charakterystyczne dla późnej PD	27
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na zaawansowaną PD oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.....	34
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Dacepton®.....	53
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	58
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	63
Tabela 8. Charakterystyka komparatora (OTD)	74
Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	96

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Alegret M., Valldeoriola F., Marti M. i in., *Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease*, *Movement Disorders* 2004, 19 (12): 1463-1469
3. Antonini A., *Continuous dopaminergic stimulation--from theory to clinical practice*, *Parkinsonism and Related Disorders* 2007, 13: 24-28
4. Antonini A., Isaias I. U., Rodolfi G. i in., *A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation*, *Journal of Neurology* 2010, 258 (4): 579-585
5. Augustynowicz-Kopeć E., Bała M., Banasiak W. i in. pod red. Gajewski P., Członkowska A., Bodzioch M., *Interna: Objawy uszkodzenia ośrodkowego i obwodowego neuronu ruchowego*, *Medycyna Praktyczna* 2017
6. Beck A. T., Ward C. H., Mendelson M. i in., *An Inventory for Measuring Depression*, *Archives of General Psychiatry* 1961, 4 (6): 561-571
7. Boczarska-Jedynak M., *Głęboka stymulacja mózgu w chorobie Parkinsona - kliniczne i techniczne aspekty leczenia*, *Medycyna Praktyczna* 2017, <http://neurologia.mp.pl/choroby/159336,gleboka-stymulacja-mozgu-w-chorobie-parkinsona> (data dostępu: 07.04.2017 r.)
8. Bogucki A., Sławek J., Boczarska-Jedynak M. i in., *Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych*, *Polski Przegląd Neurologiczny* 2014, 10 (1): 15-22
9. Brainin M., Barnes M., Baron J.-C. i in., *Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004*, *European Journal of Neurology* 2004, 11: 577-581
10. *Charakterystyka produktu leczniczego Dacepton®*
11. Chaudhuri K. R., Martinez-Martin P., Brown R. G. i in., *The Metric Properties of a Novel Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease: Results from an International Pilot Study*, *Movement Disorders* 2007, 22 (13): 1901-1911
12. De Gaspari D., Siri C., Landi A. i in., *Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous*

-
- apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus*, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2006, 77: 450-453
13. Di Rosa A. E., Epifanio A., Antonini A. i in., *Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease*, Neurological Sciences 2003, 24: 174-175
 14. Drapała A., Gierczyński J., Gryglewicz J. i in., *Choroba Parkinsona – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych*, Warszawa 2014
 15. Elia A. E., Dollenz C., Soliveri P., Albanese A., *Motor features and response to oral levodopa in patients with Parkinson's disease under continuous dopaminergic infusion or deep brain stimulation*, European Journal of Neurology 2012, 19: 76-83
 16. European Medicines Agency, *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease*, EMA/CHMP/330418/2012 rev. 2, 2012
 17. European Medicines Agency, *Committee for Orphan Medicinal Products, Public Summary of Positive Opinion for Orphan Designation of apomorphine hydrochloride (inhalation use) for the treatment of off-periods in Parkinson's disease not responding to oral treatment*, Londyn, 2006, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005806.pdf (data dostępu: 07.04.2017 r.)
 18. Fiszer U., *Choroba Parkinsona o początku w młodym wieku. Rozwiązywanie problemów klinicznych*, Neurologia po Dyplomie 2010, 5 (2): 51-62
 19. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R., *"Mini-Mental State" A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for The Clinician*, Journal of Psychiatric Research 1975, 12: 189-198
 20. Fundacja na Rzecz Chorych na Parkinsona, *List do Ministra Zdrowia Marka Zembali*, 2015
 21. Gabryelewicz T., *Zaburzenia neuropsychiczne u nieleczonych pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą Alzheimera*, Neurologia po Dyplomie 2011, 6 (1): 63-71
 22. Goetz C. G. i in., *MDS-UPDRS*, Movement Disorders 2008: 1-32
 23. Gozdek L., Laskowska I., Michalak M. i in., *Ocena Jakości Życia Osób z Chorobą Parkinsona*, Polskie Forum Psychologiczne 2007, 12 (1): 51-62
 24. Gugala M., Łojek E., Lipczyńska-Łojkowska W. i in., *Przegląd metod neuropsychologicznych służących do diagnozy łagodnych zaburzeń poznawczych*, Postępy Psychiatrii i Neurologii 2007, 16 (1): 81-85
-

-
25. Gullet J. M., Price C. C., Nguyen P. i in., *Reliability of Three Benton Judgment of Line Orientation Short Forms in Idiopathic Parkinson's Disease*, *Clinical Neuropsychologist* 2013, 27 (7): 1-15
 26. Guy W., *Abnormal involuntary movement scale*, w: *US Department of Health, Education and Welfare: Assessment Manual for Psychopharmacology*, Washington, DC 1976, 534-537
 27. Hamilton M., *A Rating Scale for Depression*, *The Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1960, 23: 56-62
 28. Hauser R. A., *Parkinson Disease*, Medscape 2016
<http://emedicine.medscape.com/article/312519-overview> (data dostępu: 07.04.2017 r.)
 29. Hauser R. A., Friedlander J., Zesiewicz T. A. i in., *A Home Diary to Assess Functional Status in Patients with Parkinson's Disease with Motor Fluctuations and Dyskinesia*, *Clinical Neuropharmacology* 2000, 23 (2): 75–81
 30. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 07.04.2017 r.)
 31. Jodzio K., Biechowska D., Szurowska E., Gąsecki D., *Neuropsychologiczna ocena zaburzeń kontroli wybranych funkcji poznawczych i motorycznych po udarze mózgu*, *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2011, 20 (4): 251-257
 32. Kim S. K., Jeon H. S., Han J. i in., *Measurement System of Hand Tapping Capacity for Quantitative Diagnosis of Parkinson's Disease*, w: Dössel O., Schlegel W.C. (red.) *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, September 7-12, 2009, Munich, Germany. IFMBE Proceedings, vol 25/9. Springer, Berlin, Heidelberg
 33. Koszewska I., Chojnacka A., Torbiński J. i in., *Nasilenie objawów depresji mierzone za pomocą Skali depresji Hamiltona oraz manii mierzone za pomocą Skali manii Younga w stanie mieszanym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej*, *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2008, 3 (1): 7-11
 34. Kotlicka-Antczak M., *Psychopatologia*, 2010,
<http://a.umed.pl/psychiatria/dydaktyka/Psychopatol.Stud.pdf> (data dostępu: 07.04.2017 r.)
 35. Kozak-Putowska D., Iłżecka J., Piskorz J. i in., *Kinezyterapia w chorobie Parkinsona*, *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 2015, 21 (1): 19-23
 36. Krygowska-Wajs A., *Choroba Parkinsona – Informacje ogólne*, *Klinika Neurologii Collegium Medicum UJ w Krakowie*,
-

- http://www.parkinson.krakow.pl/wysiwyg/files/_Anna_Krygowska_Wajs__Choroba_Parkinsona___informacje_og__lne.pdf (data dostępu 07.04.2017 r.)
37. Kuran W., *Klinika i farmakoterapia choroby Parkinsona*, Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 1997, 3: 5-23
 38. Langston J. W., Widner H., Goetz C. G. i in., *Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations (CAPIT)*, Movement Disorders 1992, 7 (1): 2-13
 39. Macleod A., Counsell C. E., *Timed tests of motor function in Parkinson's disease*, Parkinsonism and Related Disorders 2010, 16 (7): 442-446
 40. Martinez-Martin P., Reddy P., Antonini A. i in., *Chronic Subcutaneous Infusion Therapy with Apomorphine in Advanced Parkinson's Disease Compared to Conventional therapy: A real Life Study of Non Motor Effects*, Journal of Parkinson's Disease 2011, 1: 197-203
 41. Morgante L., Basile G., Epifanio A. i in., *Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years*, Archives of Gerontology and Geriatrics 2004, 9: 291-296
 42. Mosiołek A., *Metody badań funkcji poznawczych*, Psychiatria 2014, 11 (4): 215-221
 43. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Statystyka JGP. Rok 2015, Katalog A – Choroby układu nerwowego, A03 – Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu / stymulatora nerwu błędnego*, 2015
 44. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Statystyka JGP. Rok 2015, Katalog A – Choroby układu nerwowego, A04 – Wszczepienie/wymiana stymulatora rdzenia kręgowego lub wymiana generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu*, 2015
 45. National Health Service, *Parkinson's disease – Causes*, 2016, <http://www.nhs.uk/Conditions/Parkinsons-disease/Pages/Causes.aspx> (data dostępu 07.04.2017 r.)
 46. Neuropsychiatric Inventory (NPI), *Setting the Standard for Alzheimer Research, What is the Neuropsychiatric Inventory?*, 2017 <http://npitest.net/about-npi.html#nogo> (data dostępu: 07.04.2017 r.)
 47. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego*, Dz. U., poz. 694
 48. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz. U. Min. Zdr. z 2017 r. poz. 17

-
49. Ochudło S. pod red. Sławek J., Friedman A., Bogucki A. i in., *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe, tom II*, Via Medica 2012
 50. Overall J. E., Gorham D. R., *The Brief Psychiatric Rating Scale*, Psychological Reports 1962, 10: 799-812
 51. Pahwa R., Factor S. A., Lyons K. E. i in., *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, appendix e2*, Neurology 2006, 66: 983-995
 52. Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich, *Stanowisko dotyczące leczenia zaawansowanej postaci choroby Parkinsona*, Warszawa, 7 maja 2014 r.
 53. Piskunowicz M., Bieliński M., Zgliński A., Borkowska A., *Testy fluencji słownej – zastosowanie w diagnostyce neuropsychologicznej*, Psychiatria Polska 2013, 47 (3): 475-485
 54. Ramarker C., Marinus J., Stiggelbout A. M., van Hilten B. J., *Systematic Evaluation of Rating Scales for Impairment and Disability in Parkinson's Disease*, Movement Disorders 2002, 17 (5): 867-876
 55. Rocznik B., Wciórka J., *Wybrane neuropsychologiczne wskaźniki uwagi i pamięci u chorych na schizofrenię, ich krewnych pierwszego stopnia oraz osób zdrowych*, Postępy Psychiatrii i Neurologii 2009, 18 (4): 339-347
 56. Rodríguez-Molinero A., Martínez-Castrillo J. C., Sama-Monsonis A. i in., *Remote control of apomorphine infusion rate in Parkinson's disease: Real-time dose variations according to the patients' motor state. A proof of concept*, Parkinsonism and Related Disorders 2015, 1-3
 57. Romann A. J., Dornelles S., de Liz Maineri N. i in., *Cognitive assessment instruments in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation*, Dementia & Neuropsychologia 2012, 6 (1): 2-11
 58. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
 59. Rudzińska M., Gatkowska I., Mirek E. i Szczudlik A., *Poradnik, Choroba Parkinsona Leczenie Farmakologiczne i Rehabilitacja*, MSD sierpień 2007
-

-
60. Sienkiewicz J., *Poradnik dla osób z chorobą Parkinsona*, Fundacja Życ z chorobą Parkinsona, Warszawa 2007
 61. Sławek J., *Choroba Parkinsona*, Medycyna Praktyczna 2016, <http://neurologia.mp.pl/choroby/151060,choroba-parkinsona> (data dostępu 07.04.2017 r.)
 62. Sławek J., *Choroba Parkinsona – jak właściwie rozpoznawać, skutecznie i bezpiecznie leczyć?*, Forum Medycyny Rodzinnej 2014, 8 (6): 281–291
 63. Sławek J., *Choroba Parkinsona – Komentarz do artykułu*, Medycyna Praktyczna 2011, <http://www.mp.pl/geriatria/wytyczne/55671,choroba-parkinsona> (data dostępu: 07.04.2017 r.)
 64. Sławek J., *Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona*, Polski Przegląd Neurologiczny 2008, 4 (3): 119-24
 65. Sławek J., Friedman A., Białecka M. i in., *Lewodopa – złoty standard leczenia choroby Parkinsona*, neuroedu.pl 2015, 2: 1-19
 66. Stroop R., *Studies of Interference in Serial Verbal Reactions*, Journal of Experimental Psychology 1935, 18 (6): 643-662
 67. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 1676-1682
 68. Talarowska M., Florkowski A., Zboralski K., Gałecki P., *Skala MOCA oraz MMSE w diagnozie łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych*, Psychiatria i Psychoterapia 2011, 7 (1): 13-20
 69. Talarowska M., Zboralski K., Mossakowska-Wójcik J., Gałecki P., *Wykonanie Testu Łączenia Punktów przez osoby z depresją i organicznymi zaburzeniami depresyjnymi*, Psychiatria Polska 2012, 46 (2): 273-282
 70. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, *Parkinson's Disease – National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care*, London 2006
 71. Widner H., *Evaluation of Abnormal Involuntary Movements in Parkinson's Disease*, Advances in Behavioral Biology: Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease 2002, 51: 403-407
 72. Woźnicka A., *Powiedz, mogę Ci pomóc. Raport z badań ankietowych przeprowadzonych wśród osób z chorobą Parkinsona (2005-2007)*, Fundacja Życ z chorobą Parkinsona, grudzień 2008, http://parkinsonfundacja.pl/datastore/download/Raport_z_badan_do_internetu.pdf (data dostępu: 07.04.2017 r.)
-

-
73. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. Nr 122, poz. 696
74. Volkmann J., *The Therapeutic Place of Duodopa – Choosing the Right Therapy for Individual Patients*, *European Neurological Review* 2008, 3 (2, supl. 3): 29-32
75. Załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 r.

Wytyczne

76. Bogucki A., Sławek J., Boczarska-Jedynak M. i in., *Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych*, *Polski Przegląd Neurologiczny* 2014, 10 (1): 15-22
77. Ferreira J. J., Katzenschlager R., Bloem B. R. i in., *Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease*, *European Journal of Neurology* 2013, 20 (1): 5-15
78. Kulisevsky J., Luquin M. R., Arbelo J. M. i in., *Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment. Part II*, *Neurologia* 2013, 28 (9): 558-583
79. National Health Service Dudley, Clinical Commissioning Group, *Parkinson's Disease Prescribing Guidelines for use in Primary and Secondary Care*, 2015, <https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjra6er8vSAhWiNJoKHb8JBeoQFggfMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.dudleyformulary.nhs.uk%2Fdownload%2F18%2Fparkinsons-disease-prescribing-guidelines-for-use-in-primary-and-secondary-care&usg=AFQjCNGde4jf-FAiKO4UhlCjl2kxs26aQw> (data dostępu: 07.04.2017 r.)
80. Odin P., Chaudhuri K. R., Slevin J. T. i in., *Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program*, *Parkinsonism and Related Disorders* 2015, 21 (10): 1133-1144
81. Parkinson Society Canada, *Canadian Guidelines on Parkinson's Disease*; The journal. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2012, 39 (4, Suppl 4): 1-36
82. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline*, Edinburgh 2010
83. Trenkwalder C., Chaudhuri K. R., Garcia-Ruiz P. J. i in., *Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease e Clinical practice recommendations*, *Parkinsonism and Related Disorders* 2015, 21 (9): 1023-1030
-

-
84. 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): 147-151

Rekomendacje zagraniczne

85. Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, *Apomorphine (chlorhydrate), Apokinson 10 mg/mL, solution injectable (SC), Apokinson 5 mg/mL solution injectable (SC), Apokinson 30 mg/3 mL, solution injectable en stylo pré-rempli*, 2017
86. Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Chlorhydrate d'apomorphine, Dopaceptin 5mg/ml, solution pour perfusion, 2016
87. Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, *Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 2 mars 2007 (JO du 28 février 2008), Apokinson 10 mg/ml, solution injectable (SC), Apokinson 5 mg/ml solution injectable (SC), Apokinson 30 mg/3 ml, solution injectable en stylo pré-rempli*, 2012
88. Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, *Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 21 février 2002 (JO du 2 mars 2002), Apokinson 10 mg/ml, solution injectable en ampoule, Renouvellement conjoint: Apokinson 30 mg/3 ml, solution injectable en stylo pré-rempli*, 2007
89. Pharmaceutical Benefits Scheme, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document – July 2016 PBAC meeting, Apomorphine 50 mg/10 ml, injection, pre-filled syringe Movapo® PFS, STADA Pharmaceuticals Australia Pty Ltd*, 2016
90. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document – November 2014 PBAC meeting, Apomorphine Hydrochloride Injection 10 mg in 1 ml, Apomine®, Hospira Pty Ltd*, 2014
91. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *March 2009 PBAC Outcomes – Positive Recommendations*, 2009

Rekomendacje polskie

92. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 18/2017 z dnia 17 marca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia 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 (ICD-10 G20)”, 2017*
-

-
93. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2017 z dnia 30 stycznia 2017 roku w sprawie efektywności oraz przygotowania danych do rankingu produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia*, 2017
94. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Pismo przewodnie zlecające, ze wskazaniem w załączeniu produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia*, 2016
95. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 259/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego APO-go PFS, apomorphini hydrochloridum, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampułko-strzykawek, we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona*, 2014
96. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 258/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego APO-go PEN, apomorphini hydrochloridum, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml, we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona*, 2014
97. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 108/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny produktu leczniczego Dacepton, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, kod EAN: 5909990959600, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie”*, 2013
98. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 9/2016 z dnia 5 lutego 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,088 mg, 30 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,18 mg, 30 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 30 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 100 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 100 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 30 szt. W leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)*, 2016
-

-
99. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 226/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Parkopan (Trihexyphenidyl) tabletki á 5 mg we wskazaniach: niedowład czterokończynowy utrwalony w przebiegu dziecięcego porażenia mózgowego, choroba Parkinsona, 2014*
100. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 64/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 10 września 2012 r. w sprawie objęcia 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, 2012*
101. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 42/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro, rotygotyna, plastry, 4 mg/24 h, 7 plastrów, EAN 5909990587636 we wskazaniu wynikającym z wniosku refundacyjnego: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy, 2012*
102. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 43/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro, rotygotyna, plastry, 4 mg/24 h, 28 plastrów, EAN 5909990587643 we wskazaniu wynikającym z wniosku refundacyjnego: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy, 2012*
103. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 44/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro, rotygotyna, plastry, 6 mg/24 h, 7 plastrów, EAN 5909990587667 we wskazaniu wynikającym z wniosku refundacyjnego: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy, 2012*
104. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 45/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro, rotygotyna, plastry, 6 mg/24 h, 28 plastrów, EAN 5909990587674 we wskazaniu wynikającym z wniosku refundacyjnego: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy, 2012*
-

-
105. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 46/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro, rotygotyna, plastry, 8 mg/24 h, 7 plastrów, EAN 5909990587711 we wskazaniu wynikającym z wniosku refundacyjnego: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy, 2012*
106. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 47/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro, rotygotyna, plastry, 8 mg/24 h, 28 plastrów, EAN 5909990587728 we wskazaniu wynikającym z wniosku refundacyjnego: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy, 2012*
107. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko nr 15/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania rotygotyny (Neupro®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, 2009*
108. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 69/21/2010 z dnia 4 października 2010 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tasmar® (tolkapon) w leczeniu choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych, 2010*
109. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 45/13/2010 dnia 21 czerwca 2010 r. w sprawie zasadności finansowania preparatu złożonego levodopum, carbidopum, entacaponum (Stalevo®) w chorobie Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych, 2010*
110. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko nr 16/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania rasagiliny (Azilect®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, 2009*
111. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko nr 17/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania entakaponu (Comtess®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, 2009*
112. Marek Tombarkiewicz, *Odpowiedź na interpelację nr 2381 w sprawie refundacji chorym na Parkinsona pompy z apomorfina, Warszawa, 04.05.2016 r., <http://www.sejm.gov.pl/sejm8.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=44B595C9> (data dostępu: 07.04.2017 r.)*
-