

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**



# **FOSLEWODOPA/FOSKARBIDOPA (PRODUODOPA®) W LECZENIU ZAAWANSOWANEJ CHOROBY PARKINSONA**

Wersja 2.0



## HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 31.10.2023 (wersja 2.0)

W dniu 06 lutego 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.49.2023.12.MR dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### Abbvie

ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>7</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	7
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>8</b>
2.1. Definicja .....	8
2.2. Etiologia i patogenezą .....	8
2.3. Obraz kliniczny .....	9
2.3.1. Rokowanie .....	11
2.4. Diagnostyka i monitorowanie .....	12
2.5. Leczenie choroby Parkinsona .....	18
2.5.1. Leczenie farmakologiczne .....	18
2.5.2. Leczenie operacyjne .....	21
2.6. Epidemiologia .....	22
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>26</b>
3.1. Wytyczne polskie .....	26
3.2. Wytyczne zagraniczne .....	28
3.3. Podsumowanie wytycznych .....	32
<b>4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA .....</b>	<b>33</b>
4.1. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych .....	33
4.2. Aktualna praktyka kliniczna .....	35
<b>5. REKOMENDACJE FINANSOWE .....</b>	<b>43</b>
<b>6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>45</b>
6.1. Populacja docelowa .....	45
6.2. Interwencja .....	45
6.3. Komparatory .....	45
6.4. Punkty końcowe .....	46
<b>7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW .....</b>	<b>48</b>
7.1. Foslewodopa-foskarbidopa .....	48
7.2. Lewodopa z karbidopą w podaniu dojelitowym (Duodopa) .....	53
7.3. Apomorfina (Dacepton) .....	58
7.4. Głęboka stymulacja mózgu (DBS) .....	61
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>63</b>

<b>9. SPIS TABEL.....</b>	<b>66</b>
<b>ANEKS A. LEKI FINANSOWANE W PD.....</b>	<b>67</b>

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji
<b>APO</b>	Apomorfina
<b>ARD</b>	Agoniści receptorów dopaminowych ( <i>Dopamine receptor agonist</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>COMT</b>	Katecholo-tleno-metylotransferaza ( <i>Catechol-O-methyltransferase</i> )
<b>DBS</b>	Głęboka stymulacja mózgu ( <i>Deep brain stimulation</i> )
<b>FLD/FCD</b>	Foslewodopa/foskarbidopa
<b>GBI</b>	Program badawczy o zasięgu globalnym ( <i>Global Burden of Disease</i> )
<b>GPI</b>	Wewnętrzna część gałki bladej ( <i>Globus pallidus interna</i> )
<b>H&amp;Y</b>	skala opracowana przez M.M. Hoehn i M.D. Yahr do oceny nasilenia choroby Parkinsona
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>IQWiG</b>	Niemiecka agencja HTA ( <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )
<b>LCIG</b>	Żel dojelitowy z lewodopą/karbidopą ( <i>Levodopa, carbidopa intestinal gel</i> )
<b>LD/CD</b>	Lewodopa z karbidopą
<b>MAO-B</b>	Monoaminooksydaza B
<b>MDS-PD</b>	Kliniczne kryteria diagnostyczne MDS dla choroby Parkinsona

*(MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease)*

<b>MDS-UPDRS</b>	Skala powikłań ruchowych po rewizji Towarzystwa Zaburzeń Ruchu <i>(Movement Disorder Society -Unified Parkinson's Disease Rating Scale)</i>
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny <i>(Magnetic Resonance Imaging)</i>
<b>NICE</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii <i>(The National Institute for Health and Care Excellence)</i>
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA <i>(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)</i>
<b>PD</b>	Choroba Parkinsona <i>(Parkinson's Disease)</i>
<b>PEG</b>	Przezskórna endoskopowa gastrostomia <i>(Percutaneous endoscopic gastrostomy)</i>
<b>PET</b>	Badanie Pozytywnej Tomografii Emisyjnej <i>(Positron emission tomography)</i>
<b>SDI</b>	Wskaźnik społeczno-demograficzny <i>(Socio-demographic index)</i>
<b>SIGN</b>	Szkocka agencja rządowa zajmująca się opracowywaniem wytycznych praktyki klinicznej <i>(Scottish Intercollegiate Guidelines Network)</i>
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA <i>(Scottish Medicine Consortium)</i>
<b>SPECT</b>	Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów <i>(Single-photon emission computed tomography)</i>
<b>STN</b>	Jądro niskowzgórzowe <i>(Subthalamic nucleus)</i>
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa <i>(Computed tomography)</i>
<b>UPDRS</b>	Skala powikłań ruchowych <i>(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)</i>
<b>USG</b>	Ultrasonografia <i>(Medical ultrasound diagnostic technique)</i>
<b>VIM</b>	Jądro brzuszne pośrednie wzgórza <i>(Ventral intermedius nucleus)</i>

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Produodopa® (foslewodopa/foskarbidopa; FLD/FCD) roztwór do infuzji, w terapii dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona (PD).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego;
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu;
3. prezentację dostępnych opcji terapeutycznych oraz omówienie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce wraz ze wskazaniem metod finansowania;
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego FLD/FCD wydanych przez agencje HTA na świecie;
5. wybór komparatorów dla FLD/FCD w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja

Choroba Parkinsona (kod ICD-10: G.20), określana także jako drżączka porażna, to przewlekłe i postępujące schorzenie neurodegeneracyjne. Związane jest ono z uszkodzeniem układu pozapiramidowego i stopniową utratą komórek dopaminergicznych w istocie czarnej śródmózgowia. Do charakterystycznych objawów PD zalicza się spowolnienie ruchowe (bradykinezja), sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe oraz problemy z chodem i utrzymaniem postawy. W zaawansowanej fazie choroby, pacjenci mogą doświadczać omamów wzrokowych lub słuchowych, deficytu uwagi oraz zaburzeń funkcji poznawczych. Często towarzyszą im również zaburzenia autonomiczne [1–3].

Chorobę Parkinsona można podzielić na etapy, zależnie od stopnia jej zaawansowania:

1. Etap przedkliniczny – charakteryzuje się zmniejszeniem liczby neuronów istoty czarnej i obniżeniem poziomu dopaminy w strukturach mózgowych. Ten etap może trwać od 3 do 7 lat.
2. Etap kliniczny – poziom dopaminy spada do 20–30% wartości wyjściowej, a pacjent zaczyna wykazywać objawy parkinsonowskie. Ten etap można podzielić na:
  - Postać wczesną, niepowikłaną – efekt leczenia jest zadowalający, a objawy choroby są łagodne. Ten okres, często nazywany "miesiącem miodowym", trwa kilka lat.
  - Postać późną, zaawansowaną – pojawiają się nowe objawy i problemy, takie jak upadki, zaburzenia snu, depresja, zaburzenia psychiczne. Efektywność leków maleje, a długotrwałe stosowanie lewodopy prowadzi do pojawienia się niepożądanych objawów [1–3].

### 2.2. Etiologia i patogeneza

Etiologia PD nie została dotychczas w pełni poznana. Podejrzewa się, iż choroba ma podłoże wieloczynnikowe – może zależeć zarówno od czynników środowiskowych, jak i predyspozycji genetycznych. Ponadto, do rozwoju PD przyczyniać się mogą stres oksydacyjny oraz procesy zapalne toczące się w centralnym układzie nerwowym [1, 4, 5].

Podobnie jak w przypadku innych chorób neurodegeneracyjnych, starzenie się jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju PD, chociaż 10% diagnozowanych przypadków występuje u osób poniżej 45. roku życia [6].

Poza znanymi czynnikami ryzyka związanymi z rozwojem PD, zidentyfikowano również czynniki protekcyjne, potencjalnie redukujące ryzyko wystąpienia choroby (Tabela 1) [5].



**Tabela 1.**  
**Czynniki ryzyka oraz czynniki protekcyjne zachorowania na PD [5]**

Czynnik	Opis
<b>Czynniki ryzyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek – częstość występowania choroby wzrasta z wiekiem, począwszy od 5. dekady życia;</li> <li>• Płeć – u mężczyzn obserwuje się większe ryzyko wystąpienia PD niż u kobiet;</li> <li>• Czynniki genetyczne – występowanie PD u krewnego 1-go stopnia wiąże się z dwu- lub trzykrotnym wzrostem ryzyka wystąpienia PD;</li> <li>• Czynniki środowiskowe – narażenie na działanie pestycydów, narażenie na dwutlenek azotu w zanieczyszczeniach powietrza, wysokie spożycie produktów mlecznych, zamieszkanie w obszarach miejskich lub przemysłowych z wysokim uwalnianiem miedzi, manganu lub ołowiu, narażenie na rozpuszczalniki wodorowęglanowe, szczególnie trichloroetylen, zamieszkanie na obszarach wiejskich, praca w rolnictwie, korzystanie z wody studziennej, wysokie spożycie żelaza w diecie, szczególnie w połączeniu z wysokim spożyciem manganu, obniżony poziom wit. D</li> <li>• Choroby współistniejące – nadmierna masa ciała i zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2, przebyty uraz głowy, czerniak lub rak prostaty w wywiadzie. Stwierdzono również związek między depresją a późniejszym rozwojem PD.</li> </ul>
<b>Czynniki ochronne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palenie tytoniu – wyniki metaanalizy 26 badań wykazały, że ryzyko PD jest ponad dwukrotnie mniejsze u aktualnych palaczy w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi; zaproponowano kilka hipotez tłumaczących zjawisko</li> <li>• Kofeina – spożycie kawy i kofeiny wiąże się z mniejszym ryzykiem PD</li> <li>• Aktywność fizyczna – umiarkowana lub intensywna aktywność fizyczna wiąże się z około 30% zmniejszeniem ryzyka rozwoju PD</li> <li>• Przyjmowanie niektórych leków – ibuprofenu, statyn, leków wzmacniających glikolizę (m.in. stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego czy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego), czy inhibitorów układu renina-angiotensyna</li> </ul>

Początek procesu zwyrodnieniowego wyprzedza na wiele lat pojawienie się objawów choroby a bezpośrednią przyczyną wystąpienia typowego dla PD obrazu jest niedobór dopaminy w mózgu spowodowany degeneracją neuronów dopaminergicznych [7]. Choroba postępuje stopniowo, a objawy kliniczne korelują ze zmianami neuropatologicznymi [1].

## 2.3. Obraz kliniczny

PD uważa się za uogólnioną synukleinopatię z objawami ruchowymi (zespół parkinsonowski) i pozaruchowymi (zaburzenia węchu, depresja, otępienie, zaburzenia wegetatywne) [1].

Do głównych objawów ruchowych zalicza się: spowolnienie ruchów (bradykineza) oraz drżenie spoczynkowe i/lub sztywność mięśniową i/lub zaburzenia stabilności i postawy ciała. Typowym dla PD jest jednostronny początek objawów, a asymetria ta utrzymuje się nawet, gdy objawy z czasem stają się obustronne [8].

Choć początkowe symptomy PD bywają subtelne (m.in. zaburzenia snu związane z szybkim ruchem gałek ocznych, zaparcia czy problemy z węchem), w wyniku naturalnego rozwoju choroby i powikłań ruchowych obserwuje się objawy, które można uznać za początek zaawansowanej fazy PD:

- pojawiają się fluktuacje i dyskinezy;
- dochodzi do nasilenia objawów charakterystycznych dla 3. stadium choroby wg skali Hoehn i Yahr – objawy obustronne i zaburzenia równowagi (patrz poniżej Tabela 5);
- pojawiają się objawy niedopaminergiczne (zespoły *on-off*, *freezing*, upadki);

- występuje otępienie [8, 9].

Mimo tak określonych punktów zwrotnych, zdefiniowanie momentu, w którym PD przechodzi w stadium zaawansowane, stanowi wciąż duże wyzwanie. Wydaje się jednak, że krytycznym momentem, który oznacza początek zaawansowanej fazy PD, jest niewystarczająca skuteczność optymalnej terapii doustnej. W rezultacie pacjent przez większość dnia pozostaje niesprawny z powodu stanów *off* i *on*, które są związane z bardzo nasilonymi dyskinezami [9].

W zaawansowanej fazie PD, obok powikłań ruchowych takich jak fluktuacje i dyskinezy (które występują u ponad 50% pacjentów w ciągu pierwszych 3 lat leczenia), proces neurodegeneracyjny rozszerza się na inne struktury mózgu, w tym na korę mózgową i układ autonomiczny. W rezultacie pojawiają się dodatkowe objawy pozaruchowe. (Tabela 2) [10].

**Tabela 2.**  
Ruchowe i pozaruchowe objawy PD charakterystyczne dla późnego okresu choroby [10]

Objawy choroby Parkinsona charakterystyczne dla późnego okresu choroby	
Objawy ruchowe	
<b>Fluktuacje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opóźnienie działania leku (<i>delayed on</i>);</li> <li>• Skrócenie działania leku (<i>wearing off</i>);</li> <li>• Brak efektu (<i>dose failure</i>);</li> <li>• Nagłe pogorszenia niezwiązane z lekiem – tzw. zespół przełączenia (<i>on-off</i>).</li> </ul>
<b>Dyskinezy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Płasawicze (szczytu dawki, dwufazowe);</li> <li>• Dystoniczne (<i>early morning dystonia, off dystonia during day</i>);</li> <li>• Nagłe zatrzymanie chodu – w okresie działania leków (<i>freezing-on</i>) lub w okresie, kiedy leki już nie działają (<i>freezing-off</i>).</li> </ul>
Objawy pozaruchowe	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia autonomiczne (hipotonia ortostatyczna, częste nocne oddawanie moczu, impotencja, zaparcia, zaburzenia termoregulacji);</li> <li>• Zaburzenia nastroju (lęk, depresja, apatia);</li> <li>• Zaburzenia poznawcze (łagodne, wybiórcze deficyty, otępienie);</li> <li>• Zaburzenia psychotyczne (omamy, urojenia);</li> <li>• Zaburzenia snu.</li> </ul>	

Fluktuacje motoryczne przejawiają się w formie nieregularnych zmian sprawności ruchowej pacjentów w ciągu doby, wśród których wyróżnia się okresy prawidłowej odpowiedzi na leczenie i dobrej sprawności ruchowej (stany *on*) oraz okresy znacznego pogorszenia sprawności motorycznej (stany *off*). W przebiegu choroby obserwuje się skracanie stanów *on* i wydłużanie stanów *off*. Zjawisko stopniowego wygasania efektu terapeutycznego – tj. skracania stanu *on* w stosunku do planowanego czasu podania kolejnej dawki leku, określane jest mianem „efektu końca dawki” lub „efektu wyczerpywania dawki” (*wearing off*). 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 okresem podawania leku. Możliwe są również wielokrotne, szybkie przejścia pomiędzy stanami *on* i *off* – tj. tzw. zespół przełączeniowy (*on-off*) [11, 12].

Dyskinezy są formą zaburzeń motorycznych, które przejawiają się wykonywaniem mimowolnych ruchów wijących lub rotacyjnych, najczęściej w obrębie kończyn, tułowia i twarzy. Mogą występować w szczycie działania leku, tj. w fazie *on* i mają wówczas charakter płasawicy. Mogą też przyjąć formę dyskinez dystonicznych obserwowanych częściej w okresach *off* (np. po przebudzeniu się). Ruchy te mogą mieć różny charakter, najczęściej są obszerne i szybkie, ale płynne [11, 12].

Demencja jest często obserwowanym zjawiskiem wśród pacjentów z PD. Jej częstość wzrasta proporcjonalnie do czasu trwania choroby. Badania przekrojowe sugerują, że średnia częstość występowania demencji u pacjentów z PD wynosi 30-40%. W prospektywnych badaniach kohortowych częstość występowania demencji u pacjentów z PD jest szacowana na około 100 przypadków na 1000 pacjento-lat. Wskaźnik ten jest prawie sześciokrotnie wyższy w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej bez PD. Wyniki tych badań sugerują, iż demencja jest praktycznie nieunikniona u pacjentów z PD. I tak, skumulowane wskaźniki zapadalności w wysokości 80% odnotowuje się u pacjentów, u których choroba trwa ponad 20 lat [13].

### 2.3.1. Rokowanie

PD jest schorzeniem o charakterze progresywnym, lecz tempo jej postępu jest zróżnicowane i nie istnieją obecnie żadne specyficzne objawy czy markery, które pozwoliłyby dokładnie przewidzieć przebieg choroby dla konkretnego pacjenta [8].

Badanie przeprowadzone na grupie 618 pacjentów z PD wykazało, że okres od wystąpienia upośledzenia (definiowanego jako trudności w wykonywaniu codziennych czynności bez utraty samodzielności) do stanu niepełnosprawności (definiowanego jako utrata samodzielności) wynosił od 3 do 8 lat [14]. Inne badanie wykazało, że u 80-90% pacjentów nie poddanych leczeniu, po upływie 15 lat dochodzi do znacznej niepełnosprawności lub śmierci. Terapia może przedłużyć okres sprawności o 7-10 lat [1].

Czynnikami pogarszającymi rokowanie u chorego z nowo zdiagnozowaną PD są:

- starszy wiek,
- współistniejące choroby,
- sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe jako pierwsze objawy PD,
- gorsza odpowiedź kliniczna na lewodopę [1].

Wyniki większości badań sugerują, że śmiertelność u pacjentów z PD jest tylko nieznacznie zwiększona w porównaniu z grupą kontrolną w tym samym wieku [8]. Najczęstszą przyczyną zgonu wśród pacjentów z PD są powikłania związane z chorobą, szczególnie zapalenie płuc. Sztywność mięśni oddechowych, która pojawia się w przebiegu PD, prowadzi do osłabienia odruchu kaszlowego i zwiększa podatność na zakażenia. Dodatkowo, zaburzenia połykania mogą prowadzić do aspiracji treści pokarmowych, co z kolei może skutkować zachłystowym zapaleniem płuc. Inne powody zgonu

obejmują zakażenia układu moczowego, które są spowodowane zaburzeniami czynności pęcherza moczowego i zaleganiem moczu, a także powikłania wynikające z upadków [1].

## 2.4. Diagnostyka i monitorowanie

Diagnozowanie PD może być wyzwaniem, szczególnie w początkowych etapach choroby, gdy objawy pozaruchowe występują przed zaburzeniami ruchowymi [1].

PD jest częścią szerszego spektrum znanego jako zespół parkinsonowski (parkinsonizm). Objawy parkinsonizmu mogą wynikać nie tylko z PD, ale także z innych przyczyn, takich jak stosowanie pewnych grup leków, wystąpienie wielokrotnych udarów mózgu czy innych chorób neurodegeneracyjnych [2]. W diagnostyce pacjenta, kluczowe jest więc postępowanie różnicowe.

Aktualnie nie istnieją specyficzne testy diagnostyczne, które umożliwiłyby rozróżnienie PD od innych form parkinsonizmu. W związku z tym, diagnoza opiera się głównie na ocenie klinicznej. Do najczęściej stosowanych narzędzi diagnostycznych należą kryteria UKPDSBB (*United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*) oraz MDS-PD (*International Parkinson and Movement Disorder Society*).

Kryteria diagnostyczne idiopatycznej choroby Parkinsona wg UKPDSBB przedstawiono poniżej (Tabela 3). Kryteria te przewidują proces diagnostyczny składający się z 3 etapów – w pierwszym kroku ustala się ogólne rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego, w drugim wyklucza stany i objawy przemawiające przeciw rozpoznaniu idiopatycznego PD, a w trzecim wykazuje się objawy charakterystyczne dla PD. Zgodnie z kryterium UKPDSBB, bradykinezja (spowolnienie ruchowe) jest podstawową cechą PD [15–17].

**Tabela 3.**  
Kryteria rozpoznania idiopatycznej choroby Parkinsona [15, 16]

<b>Krok 1: Rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego</b>
<p>Spowolnienie ruchowe oraz jeden z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sztywność mięśni,</li> <li>• drżenie spoczynkowe (4–6 Hz),</li> <li>• zaburzenia postawy niezwiązane z zaburzeniami wzrokowymi, mózdzku, błędniaka lub czucia głębokiego.</li> </ul>
<b>Krok 2: Wykluczenie objawów i stanów przemawiających przeciwko rozpoznaniu idiopatycznej PD</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• udary mózgu w przeszłości i skokowe narastanie objawów parkinsonowskich,</li> <li>• wielokrotne urazy głowy,</li> <li>• przebyte zapalenie mózgu,</li> <li>• napady wejrzeniowe,</li> <li>• stosowanie neuroleptyków w chwili wystąpienia objawów parkinsonowskich,</li> <li>• występowanie podobnych objawów u &gt; 1 członka rodziny,</li> <li>• długotrwała remisja,</li> <li>• objawy wyłącznie jednostronne utrzymujące się &gt; 3 lata,</li> <li>• porażenie nadjądrowe ruchów gałek ocznych,</li> <li>• objawy mózdkowe,</li> <li>• wczesne i poważne objawy wegetatywne,</li> <li>• wczesne i poważne objawy otępienne z towarzyszącymi zaburzeniami pamięci, mowy lub praktyki<sup>a</sup>,</li> <li>• objaw Babińskiego,</li> <li>• guz mózgu lub wodogłowie w obrazie TK,</li> </ul>

- brak odpowiedzi na duże dawki lewodopy (po wykluczeniu zaburzeń wchłaniania),
- zatrucie MPTP.

### Krok 3: Rozpoznanie idiopatycznej PD

Obecność  $\geq 3$  spośród poniższych objawów:

- jednostronny początek,
- drżenie spoczynkowe,
- postępujący charakter choroby,
- utrzymująca się asymetria objawów,
- bardzo dobra odpowiedź na lewodopę (70–100%),
- występowanie ruchów pływawczych w odpowiedzi na lewodopę,
- odpowiedź na lewodopę utrzymująca się przez  $\geq 5$  lat,
- ewolucja objawów przez  $\geq 10$  lat.

a) tj. zdolności wykonywania złożonych ruchów celowych.

Ograniczenia kryteriów UKPDSBB, takie jak np. pomijanie objawów pozaruchowych, doprowadziły do opracowania kryteriów MDS-PD. Kryteria te zostały zaadaptowane do codziennego użycia. Uwzględnia się w nich objawy nieswoiste jako dodatkowe cechy diagnostyczne co pozwala m.in. na diagnostykę pacjenta na wczesnym etapie choroby [8, 17].

Podobnie jak w przypadku kryteriów UKPDSBB, diagnoza PD przy użyciu narzędzia MDS-PD odbywa się w kilku etapach. W pierwszym kroku, do klinicznego rozpoznania zespołu parkinsonowskiego, wymagane jest występowanie bradykinezji oraz co najmniej jednego innego objawu: sztywności mięśniowej i/lub drżenia spoczynkowego. W przypadku stwierdzenia parkinsonizmu, diagnoza PD opiera się na braku kryteriów wykluczających oraz na obecności tzw. "sygnałów ostrzegawczych" i objawów pomocniczych. Rozpoznanie klinicznej PD jest potwierdzone, jeśli nie ma kryteriów wykluczających, a obecne są co najmniej dwa kryteria pomocnicze i nie ma sygnałów ostrzegawczych [3]. Rozpoznanie klinicznej prawdopodobnej PD jest możliwe, jeśli brak jest kryteriów wykluczających, a obecność sygnałów ostrzegawczych jest zrównoważona obecnością kryteriów pomocniczych (z jednoczesnym zastrzeżeniem, że dla tej kategorii nie są dozwolone więcej niż 2. sygnały ostrzegawcze) [3, 8, 17].

**Tabela 4.**  
Kliniczne kryteria diagnostyczne PD opracowane przez MDS [8, 17]

Kliniczne kryteria diagnostyczne PD opracowane przez MDS	
<b>Kryteria pomocnicze</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wyraźna korzystna odpowiedź na terapię dopaminergiczną (tzn. pacjent powinien powrócić do normalnego lub zbliżonego do normalnego poziomu funkcjonowania). W przypadku braku jasnej dokumentacji początkowej, wyraźną odpowiedź można również sklasyfikować jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Wyraźna poprawa przy zwiększaniu dawki leku lub wyraźne pogorszenie przy zmniejszaniu dawki</li> <li>b. Jednoznaczne i wyraźne fluktuacje ruchowe określone stanami on/off, które w pewnym momencie musiały obejmować widoczny stan końca dawki.</li> </ol> </li> <li>2. Obecność dyskinezy wywołanej lewodopą</li> <li>3. Drżenie spoczynkowe kończyny udokumentowane badaniem (w przeszłości lub podczas obecnego badania)</li> <li>4. Pozytywne wyniki co najmniej jednego badania pomocniczego o swoistości większej niż 80% w diagnostyce różnicowej PD z innymi zespołami parkinsonowskimi (obecnie spełniają kryteria: utrata węchu, współczulne odnerwienie serca potwierdzone badaniem scyntygrafii)</li> </ol>

<b>Kliniczne kryteria diagnostyczne PD opracowane przez MDS</b>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jednoznaczne nieprawidłowości w mózdku (zespół mózdkowy, ataksja kończyn itp.)</li> <li>2. Postępujące porażenie nadjądrowe</li> <li>3. Ołężenie behawioralne czółowo-skroniowe lub pierwotnie postępująca afazja występująca w ciągu pierwszych 5ciu lat choroby</li> <li>4. Cechy parkinsonizmu ograniczone do kończyn dolnych przez okres dłuższy niż 3 lata</li> <li>5. Terapia blokerem receptora dopaminy lub lekiem zmniejszającym wydzielanie dopaminy w dawce i czasie zgodnym z parkinsonizmem polekowym</li> <li>6. Brak obserwowalnej odpowiedzi na duże dawki lewodopy pomimo co najmniej umiarkowanego nasilenia choroby</li> <li>7. Jednoznaczna utrata czucia korowego (tj. grafestezja, astereognozja), apraksja kończyn, postępująca afazja</li> <li>8. Normalne funkcjonalne neuroobrazowanie presynaptycznego układu dopaminergicznego</li> <li>9. Udokumentowany alternatywny stan, o którym wiadomo, że wywołuje parkinsonizm i który jest wiarygodnie powiązany z objawami pacjenta</li> </ol>
<b>Sygnaly ostrzegawcze</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gwałtowny postęp upośledzenia chodu wymagający regularnego korzystania z wózka inwalidzkiego w ciągu 5 lat od zachorowania</li> <li>2. Całkowity brak progresji objawów lub funkcji motorycznych przez <math>\geq 5</math> lat, chyba że stabilizacja jest związana z leczeniem</li> <li>3. Wczesna dysfunkcja opuszkowa, definiowana jako ciężka dysfonia, dyzartria lub ciężka dysfagia (wymagająca pokarmu miękkiego, sondy lub karmienia przez gastrostomię) w ciągu pierwszych 5 lat choroby</li> <li>4. Wdechowa dysfunkcja oddechowa zdefiniowana jako dzienny lub nocny stridor wdechowy lub częste westchnienia wdechowe</li> <li>5. Ciężka niewydolność układu autonomicznego w ciągu pierwszych 5 lat choroby.</li> <li>6. Nawracające (<math>&gt;1</math>/rok) upadki spowodowane zaburzeniami równowagi w ciągu 3 lat od początku choroby</li> <li>7. Obecność nieproporcjonalnego anterocollis (z natury dystonicznego) lub przykurczów dłoni lub stóp w ciągu pierwszych 10 lat od wystąpienia choroby</li> <li>8. Brak jakichkolwiek typowych pozamotorycznych cech choroby pomimo 5-letniego czasu trwania choroby, obejmujących: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Zaburzenia snu, w tym bezsenność, nadmierna senność w ciągu dnia, objawy zaburzeń zachowania podczas snu z szybkimi ruchami gałek ocznych</li> <li>b. Zaburzenia układu autonomicznego, w tym zaparcia, parcie na mocz w ciągu dnia, objawowa ortostaza</li> <li>c. Hiposmia (zmniejszona zdolność do wyczuwania zapachów)</li> <li>d. Zaburzenia psychiczne, w tym depresja, lęk lub halucynacje</li> <li>e. Inne niewyjaśnione objawy ze strony układu piramidowego, definiowane jako jego osłabienie lub wyraźna patologiczna hiperrefleksja</li> <li>f. Obustronny symetryczny parkinsonizm w przebiegu choroby</li> </ol> </li> </ol>

W diagnostyce różnicowej PD, istotne jest również wykorzystanie technik neuroobrazowania, takich jak tomografia komputerowa (TK) czy obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) głowy. Wykonuje się również ultrasonografię przezczaszkową, badanie izotopowe z użyciem specyficznych dla układu dopaminergicznego znaczników za pomocą techniki SPECT, czy badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z użyciem znakowanej fluorodopy. Jednakże, ze względu na ograniczenia, takie jak koszt badania (PET, SPECT) czy niewielka liczba specjalistów (USG), techniki te są wykorzystywane rzadziej [15].

## **OCENA STOPNIA NASILENIA OBJAWÓW**

Złotym standardem w ocenie stopnia zaawansowania PD są skale kliniczne. W praktyce najczęściej wykorzystywane są skala Hoehn&Yahr (H&Y) oraz Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona (UPDRS, ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), aktualnie w wersji po rewizji MDS (ang. *Movement Disorder Society*) [18].

Skala H&Y jest pięciostopniową skalą, w której każdy stopień reprezentuje stopień zaawansowania choroby – progresja w kierunku wyższych stadiów skali koreluje z upośledzeniem motorycznym i pogarszaniem się jakości życia chorego. I tak, stadia 1-2 odpowiadają wczesnej fazie choroby, 3-4 fazie umiarkowanego zaawansowania, a stadium 5 jest równoznaczne z późnym stadium choroby (Tabela 5) [19].

**Tabela 5.**  
Skala Hoehn & Yahr [19–21]

Stopień zaawansowania PD	Opis objawów	Czas trwania
<b>Stadium 1</b>	Objawy jednostronne, bez wyraźnego wpływu na codzienne funkcjonowanie chorego i bez wyraźnego upośledzenia sprawności ruchowej.	Okolo 3 lata
<b>Stadium 2</b>	Objawy obustronne lub osiowe, ale znacznie wyraźniejsze po tej stronie, od której zaczęła się choroba. Obserwuje się już wszystkie typowe objawy choroby: hipomimię, hipotonię (osłabienie siły głosu), przodopochylenie, wolniejszy chód i upośledzenie współruchów. Sprawność ruchowa jest już gorsza.	Okolo 3–4 lata
<b>Stadium 3</b>	Wyraźne objawy obustronne z zaburzeniami odruchów postawnych, utrzymujących równowagę ciała. Chory nadal jest niezależny w życiu codziennym, ale wiele czynności wykonuje już znacznie wolniej i z trudnością. Typowa sylwetka i chód parkinsonowski.	Stadium może trwać wiele lat
<b>Stadium 4</b>	Upośledzenie sprawności ruchowej znacznego stopnia, pacjent jest jeszcze w stanie chodzić bez pomocy, ale jest to znacznie utrudnione. Chory jest już zależny od innych osób, wymaga pomocy przy wielu czynnościach dnia codziennego.	Stadium może trwać wiele lat
<b>Stadium 5</b>	Chory jest całkowicie zależny od otoczenia, przeważnie siedzi lub leży. Chód jest możliwy tylko z pomocą jednej lub dwóch osób.	Do końca życia

Ocena stopnia nasilenia objawów PD przeprowadzana jest także w oparciu o skalę UPDRS [2]. Obecnie stosuje się jej zrewidowaną wersję (MDS-UPDRS), w której ocenie podlegają zarówno objawy motoryczne, jak i niemotoryczne PD, które pominięte zostały w wersji oryginalnej (Tabela 6). Nie przewiduje się bezpośredniego przeliczania wyników uzyskanych przy pomocy UPDRS na MDS-UPDRS, gdyż skale te nie są koncepcyjnie identyczne [20]. Porównanie obu wersji skali przedstawiono poniżej (Tabela 7). Wysoki wynik w skali MDS-UPDRS świadczy o znacznym stopniu niepełnosprawności.

Polska wersja kwestionariusza oceny stanu zdrowia pacjenta wg skali MDS-UPDRS dostępna jest pod [linkiem: https://mojparkinson.com/wp-content/uploads/2021/08/MDS-UPDRS\\_Polish\\_Official\\_Translation\\_FINAL-1.pdf](https://mojparkinson.com/wp-content/uploads/2021/08/MDS-UPDRS_Polish_Official_Translation_FINAL-1.pdf).

**Tabela 6.**  
Skala MDS-UPDRS

Domena	Opis	Liczba punktów
<b>MDS-UPDRS I</b>	Pozaruchowe aspekty umiejętności w zakresie czynności codziennych	13
<b>MDS-UPDRS II</b>	Ruchowe aspekty codziennego funkcjonowania	13
<b>MDS-UPDRS III</b>	Objawy ruchowe	18

Domena	Opis	Liczba podpunktów
	stadium choroby według H&Y	6
<b>MDS-UPDRS IV</b>	Powikłania ruchowe	6

Tabela 7.  
Porównanie skali MDS-UPDRS z UPDRS [20]

Porównanie			
MDS-UPDRS	UPDRS	Uwagi	
<b>Część I</b>			
Zaburzenia funkcji poznawczych	Zaburzenia funkcjonowania intelektualnego		
Omamy i psychozy	Zaburzenia myślenia (w związku z otępieniem lub intoksykacją lekami)		
Depresja	Depresja		
Lęk i apatia	Motywacja-inicjatywa		
Objawy zespołu dysregulacji dopaminergicznej	-	W MDS-UPDRS konstrukt koncepcyjny koncentruje się na wpływie, a nie na obecności objawów, i chociaż istnieje ogólny paralelizm między UPDRS i MDS-UPDRS, ten nacisk musi być zawsze brany pod uwagę przez oceniającego i/lub pacjenta	
Zaburzenia snu	Zaburzenia snu		
Nadmierna senność w ciągu dnia			
Ból i inne dolegliwości	Dolegliwości czuciowe związane z parkinsonizmem		
Zanurzenia mikcji, zaparcia, zawroty głowy przy wstawaniu, zmęczenie	Objawowa ortostaza		
<b>Część II</b>			
Mowa	Mowa		
Nadmierne wydzielanie śliny	Nadmierne wydzielanie śliny		
Żucie i połykanie	Połykanie		
Spożywanie posiłków	Krojenie żywności i obchodzenie się z naczyniami	Podobnie jak w części I, w przypadku MDS-UPDRS konstrukt koncepcyjny koncentruje się raczej na wpływie niż na obecności objawów, i chociaż istnieje ogólna paralela między UPDRS i MDS-UPDRS, ten aspekt musi być zawsze brany pod uwagę przez oceniającego i/lub pacjenta.	
Ubieranie się i higiena	Ubieranie się i higiena		
Pisanie	Pisanie		
Hobby i inne aktywności	-		
Przewracanie się w łóżku	Przewracanie się w łóżku i poprawianie pościeli		
Drżenie	Drżenie		
Wstawanie z łóżka, głębokiego fotela lub wychodzenie z samochodu	-		
Chód i równowaga	Chód		
Przymrożenia	Przymrożenia podczas chodu	Pod względem koncepcyjnym MDS-UPDRS koncentruje się na innym niż UPDRS, ponieważ w MDS-UPDRS podkreśla się potrzebę pomocy, a nie konsekwencje (upadki), które będą zależeć od dostępności pomocy.	



Porównanie		
MDS-UPDRS	UPDRS	Uwagi
-	Upadki	Ta pozycja nie jest częścią MDS-UPDRS, ponieważ nie jest to normalne „codzienne doświadczenie”. Upadek oceniany jest w części III.
Część III		
Mowa	Mowa	-
Wyraz twarzy	Wyraz twarzy	-
Szttywność szyi i kończyn	Szttywność	Punkt ciężkości pytania został zmieniony, aby z większą siłą podkreślić opór wobec ruchu biernego
Szybkie ruchy palców	Szybkie ruchy palców	-
Ruchy rąk	Ruchy rąk	-
Szybkie ruchy naprzemienne rąk	Szybkie ruchy naprzemienne rąk	-
Stukanie palcami	-	-
Sprawność kończyn dolnych	Sprawność kończyn dolnych	-
Wstawanie z krzesła	Wstawanie z krzesła	-
Chód	Chód	-
„Przymrozenia” w trakcie chodzenia	-	-
Stabilność postawy	Stabilność postawy	-
Podstawa	Postawa	-
Ogólne spowolnienie ruchowe	Bradykineza ciała	-
Drżenie pozycyjne rąk	-	MDS-UPDRS oddziela te dwie formy drżenia i koncentruje się tylko na amplitudzie, więc nie ma paralelizmu między oryginalną i nową wersją. Drżenie nawracające jest oceniane jako część drżenia posturalnego
Drżenie kinetyczne / zamiarowe rąk	Drżenie czynnościowe/posturalne	-
Amplituda drżenia spoczynkowego	-	MDS-UPDRS oddziela dwie cechy drżenia spoczynkowego (amplituda i spójność)
Drżenie spoczynkowe – czas trwania, ciągłość	-	Drżenie zostało uwzględnione w oryginalnym UPDRS, ale w połączeniu z amplitudą, co czyni ocenę niejednoznaczną
Część IV		
Czas trwania dyskinez	Czas trwania dyskinez	-
Wpływ dyskinez na funkcjonowanie chorego	-	MDS-UPDRS określa zakresy badanego wpływu, podczas gdy UPDRS używa tylko określenia „łagodny, umiarkowany, ciężki, występujący”
Czas spędzony w stanie off	Czas spędzony w stanie off	-
Funkcjonalny wpływ fluktuacji	-	-
Złożoność fluktuacji motorycznych	Stany off przewidywalne, nieprzewidywalne, nagłe (tak/nie)	MDS-UPDRS konsoliduje koncepcje objęte kilkoma pytaniami tak/nie w UPDRS.

Porównanie		
MDS-UPDRS	UPDRS	Uwagi
Bolesna dystonia w stanie off	Obecność dystonii wczesnoporannej	-

Kolorem niebieskim oznaczono części z kwestionariusza pacjenta

## 2.5. Leczenie choroby Parkinsona

Głównym celem terapeutycznym w zaawansowanej postaci PD jest poprawa sprawności ruchowej poprzez optymalne wydłużenie okresu *on* bez nasilenia dyskinez oraz objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychotycznych) [9].

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

- postępowanie nefarmakologiczne (m.in. edukacja chorego, kinezyterapia),
- postępowanie farmakologiczne (głównie leczenie dopaminergiczne, antycholinergiczne),
- leczenie operacyjne [1, 22].

### 2.5.1. Leczenie farmakologiczne

Dobór leczenia przeciwparkinsonowskiego uzależniony jest od stadium zaawansowania i obrazu klinicznego choroby oraz sytuacji społecznej i indywidualnych wartości i preferencji pacjenta [22].

W terapii objawów motorycznych PD stosuje się przede wszystkim leki o wysokim potencjale dopaminergicznym oraz leki antycholinergiczne (Tabela 8). Leczenie jest więc ukierunkowane na stymulację produkcji dopaminy lub na hamowanie jej metabolizmu. W pierwszej fazie leczenia, leki podawane są w postaci doustnej.

**Tabela 8.**  
Farmakologiczne opcje terapeutyczne stosowane w chorobie Parkinsona

Metoda leczenia farmakologicznego	Charakterystyka	Ref.
<b>Leki dopaminergiczne (wg malejącego potencjału dopaminergicznego)</b>		
<b>Lewodopa (LD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• złoty standard leczenia PD, prekursor dopaminy – powoduje zwiększenie stężenia tego neuroprzekaźnika w mózgu;</li> <li>• skutecznie redukuje sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe;</li> <li>• stosowana jest zazwyczaj z inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (karbidopą lub benserazydem) w celu zwiększenia dostępności dopaminy dla mózgu i redukcji obwodowych działań niepożądanych</li> </ul>	[22]
<b>Agoniści receptorów dopaminowych (ARD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodne nieergotaminowe (pirybedyl, pramipekson, ropinirol, rotygotyna, apomorfina) oraz pochodne ergotaminy (bromokryptyna, kabergolina, pergolid);</li> <li>• bezpośrednio pobudzają postsynaptyczne receptory dopaminowe w prążkowiu;</li> <li>• we wczesnym etapie PD – stosowane w monoterapii;</li> <li>• w zaawansowanym etapie PD – stosowane w terapii skojarzonej z LD w celu zmniejszenia jej dawki oraz ograniczenia częstości występowania późnych powikłań;</li> </ul>	[22]

Metoda leczenia farmakologicznego	Charakterystyka	Ref.
<b>Inhibitory monoaminooksydazy typu B (MAO-B) (selegilina, rasagilina, safinamid)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hamują rozkład dopaminy, zwiększając tym samym jej zawartość w mózgu;</li> <li>• We wczesnym etapie PD – stosowane w monoterapii w celu opóźnienia rozpoczęcia terapii LD;</li> <li>• W zaawansowanym etapie PD – stosowane w terapii skojarzonej z LD w celu zmniejszenia zaburzeń ruchowych</li> </ul>	[1, 22]
<b>Amantadyna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloker glutaminergicznego receptora NMDA;</li> <li>• Powoduje zwiększone uwalnianie endogennej dopaminy z neuronów dopaminergicznych;</li> <li>• Wykazuje słabe działanie wobec wszystkich objawów</li> </ul>	[1, 22]
<b>Leczenie uzupełniające, nasilające działanie LD</b>		
<b>Inhibitory enzymu katecholo-O-metylotransferazy - COMT (entakapon, tolkapon, opikapon)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hamują rozkład enzymatyczny lewodopy, zwiększając tym samym jej stężenie w ustroju;</li> <li>• Stosowane wyłącznie w połączeniu z LD</li> </ul>	[1, 12]
<b>Leki antycholinergiczne</b>		
<b>Leki cholinolityczne (biperiden, triheksyfenidyl)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmniejszają napięcie, redukując tym samym drżenie mięśniowe, dzięki czemu umożliwiają pacjentem swobodne wykonywanie ruchów;</li> <li>• Stosowane wyłącznie przez osoby w młodym wieku, z dominującym drżeniem oraz objawami wegetatywnymi, ze względu na ośrodkowe działania niepożądane (zaburzenia pamięci i zaburzenia psychiczne)</li> </ul>	[1, 12]

Lewodopa, choć jest lekiem najskuteczniejszym w PD, to z czasem odpowiedź na nią się wyczerpuje. Wraz z postępowaniem choroby i degeneracją neuronów dopaminergicznych, neurony tracą zdolność do magazynowania i uwalniania LD. W rezultacie, reakcja na LD zaczyna odzwierciedlać jej krótki okres półtrwania (około 90 min). Zwiększenie dawek jednorazowych, lub zwiększenie częstości podawania (przy zmniejszonych dawkach częściowych) po czasie skutkuje pojawieniem się nadmiaru ruchów, tzw. dyskinez płasawicznych. Nie do pominięcia są także opóźnienia wchłaniania leku, które może być zaburzone przez szereg czynników, w tym słabe opróżnianie żołądka, wolne czasy przejścia jelitowego, konkurujące białko pokarmowe i nadmierny wzrost bakterii w jelicie cienkim. To z kolei powoduje okresy przerw w dobrym funkcjonowaniu pacjenta (stany *off*) i fluktuacje.

Aby zapobiec powikłaniom, u pacjentów dostosowuje się dietę, dawkowanie LD (w tym uwzględnić należy podawanie LD w formułacji o przedłużonym uwalnianiu, lub pod postacią mikrotabletek), rozpoczyna/zmienia dawkowanie terapii dodanych do LD, a czasem stosuje się też terapie ratunkowe – podskórne/podjęzykowe podanie apomorfiny, czy inhalacje preparatami LD.

W przypadku pacjentów, u których obserwuje się niewystarczającą skuteczność optymalnej terapii doustnej, konieczne jest wdrożenie opcji wspomaganych urządzeniem, w tym:

- ciągłego wlewu żelu jelitowego lewodopa-karbidopa (LCIG, ang. *Levodopa, carbidopa intestinal gel*) podawanego przez przezskórną gastrojejunostomię (port PEG) za pomocą pompy zasilanej bateryjnie,
- ciągłego podskórnego wlewu prekursora LD i karbidopy (CD) tj. foslewodopy-foskarbidopy (podawanego przez pompę zasilaną bateryjnie,

- ciągłego podskórnego wlewu apomorfiny (APO) podawanego przez pompę zasilaną bateryjnie, lub chirurgicznych [23].

### **CIĄGŁY DOJELITOWY WLEW LEWODOPY/KARBIDOPY (LCIG)**

LCIG znajduje zastosowanie u pacjentów z PD jako strategia mająca na celu zmniejszenie klinicznie problematycznych wahań stężeń leków dopaminergicznych, a tym samym zminimalizowanie fluktuacji ruchowych. LCIG dostarczany jest w postaci ciągłego wlewu (do 16 godzin dziennie) przez przezskórną zakładaną chirurgicznie rurkę gastrojejunostomią (port PEG) za pomocą programowalnej pompy zasilanej bateryjnie i może być stosowany zamiast doustnej karbidopy-lewodopy w celu skrócenia czasu *off*. LCIG ma postać kasety zawierającej zawiesinę karbidopy-lewodopy. Pompa infuzyjna jest noszona na szyi lub w pasie w małej torbie [23].

U wielu pacjentów wystarczającą 24-godzinną kontrolę objawów zapewnia wyłącznie wlew w ciągu dnia z porannym bolusem. Pacjenci, u których w ciągu nocy dochodzi do stanu *wearing off*, mogą odnieść korzyść z podania przed snem doustnej dawki LD, albo LD/CD o natychmiastowym uwalnianiu, albo preparatu o dłuższym czasie działania. Rzadko pacjenci (np. z nocną akinezią) mogą odnieść korzyści z 24-godzinnego schematu infuzji, w którym to przypadku ciągła dawka jest zwykle zmniejszana podczas snu o około 30% [23].

Stosowanie LCIG wymaga codziennego przepłukiwania rurki po zakończeniu podawania oraz starannej pielęgnacji stomii [23].

### **CIĄGŁY PODSKÓRNY WLEW APOMORFINY (APO)**

W leczeniu fluktuacji ruchowych w PD zastosowanie znajduje także apomorfina, podawana w ciągłym podskórnym wlewie. Apomorfina jest silniejsza i skuteczniejsza niż doustni agoniści dopaminy, a jej działanie przeciwparkinsonowskie jest porównywalne z doustną LD. Podskórny wlew apomorfiny (APO) realizowany jest za pomocą małej przenośnej pompy infuzyjnej przez cienką linię infuzyjną i igłę, która jest wprowadzana podskórną w tkankę tłuszczową brzucha, ramienia lub górnej części nogi. Założenie pompy w tym wypadku nie wymaga zabiegu operacyjnego. Pompę można nosić przymocowaną do talii lub zawiązaną na szyi [23].

Dawkowanie APO można podzielić na dawkę poranną (jeśli jest potrzebna), dawkę podtrzymującą i dodatkowe dawki bolusowe podawane w razie potrzeby. W większości przypadków optymalna dawka podtrzymująca apomorfiny wynosi od 4 do 7 mg/godzinę i jest podawana przez 16 godzin każdego dnia. Jednym z celów terapii APO jest znaczne zmniejszenie lub zatrzymanie podawania LD, szczególnie jeśli występują uciążliwe dyskinezy, chociaż ten proces może trwać tygodnie lub miesiące. Inne leki przeciwparkinsonowskie powinny być stopniowo redukowane podczas gdy dawka APO jest stopniowo zwiększana [23].

## CIĄGŁY PODSKÓRNY WLEW FOSLEWODOPY/FOSKARBIDOPY (FLD/FCD)

W ostatnim czasie pojawiły się również nowe leki zarejestrowane w leczeniu zaawansowanej PD. Jednym z nich jest Produodopa, tj. produkt leczniczy zawierający w swym składzie LD/CD w postaci proleków – foslewodopy i foskarbidopy (FLD/FCD). Produkt podawany jest w postaci ciągłego wlewu podskórnego, przez 24 godziny na dobę, i realizowany jest za pomocą małej przenośnej pompy infuzyjnej przez cienką linię infuzyjną i igłę, która jest wprowadzana podskórną w tkankę tłuszczową brzucha. Założenie pompy nie wymaga zabiegu operacyjnego. W przypadku ciągłego wlewu, zestaw infuzyjny może pozostać na miejscu przez maksymalnie 3 dni [24].

Zalecana początkowa szybkość infuzji leku określana jest poprzez przeliczenie dobowej dawki przyjmowanej dotychczas LD na dawkę równoważną LD, a następnie zwiększanie jej w celu uwzględnienia 24-godzinnego podania produktu. Dawka leku dostosowywana jest w celu uzyskania odpowiedzi klinicznej, dodatkowo pacjent ma możliwość podania dawki leku w bolusie. FLD/FCD zastępuje leki zawierające lewodopę i inhibitory COMT [24].

### 2.5.2. Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne rozważane jest u pacjentów z zaawansowaną postacią PD, u których zoptymalizowane leczenie farmakologiczne nie przyniosło oczekiwanych efektów. Złotym standardem leczenia operacyjnego PD jest DBS. Zabieg ten polega na wszczepieniu stymulatorów do struktur podkorowych mózgu. Wybór celu operacyjnego (miejsca umieszczenia elektrody) zależy od obrazu klinicznego, przewagi drżenia lub sztywności oraz obecności dodatkowych objawów. Decyzję podejmują wspólnie lekarz neurolog i neurochirurg. Wyróżnia się trzy cele operacyjne:

- jądro niskowzgórzowe (STN, ang. *subthalamic nucleus*) – w przypadku gdy dominującymi objawami ruchowymi są drżenie spoczynkowe, sztywność mięśniowa, spowolnienie ruchowe (bradykineza), zaburzenia postawy z obecnością dyskinez płasawicznych;
- część wewnętrzna gałki bladej (GPi, ang. *internal globus pallidus*) – wykorzystywany głównie w przypadku chorych z nasilonymi dyskinezami płasawicznymi; wymaga wyższych parametrów stymulacji, co powoduje szybsze zużywanie się baterii stymulatora;
- jądro brzuszno-pośredniego wzgórza (VIM, ang. *ventral intermediate nucleus*) – zarezerwowany do leczenia opornego na farmakoterapię drżenia samoistnego lub postaci PD ze skrajnie dominującym drżeniem [1, 9, 25].

Procedura wszczepienia DBS obejmuje stereotaktyczną operację mózgu w celu jednostronnego lub obustronnego umieszczenia elektrod. Wszczepione elektrody są następnie podłączane za pomocą przewodu i tunelowane pod skórą do generatora impulsów wszczepionego w ścianę klatki piersiowej poniżej obojczyka (podobnie jak stały rozrusznik serca). Po włączeniu zasilany bateryjnie generator impulsów dostarcza stymulację elektryczną o wysokiej częstotliwości do określonego celu wybranego wcześniej przez zespół chirurgiczny [1, 9, 25].

Alternatywną metodą leczenia operacyjnego są zabiegi ablacji stereotaktycznej (palidotomia, talamotomia), których celem jest zniszczenie struktur mózgu nadmiernie „odhamowanych” w wyniku degeneracji istotny czarnej śródmózgowia przez postęp choroby. Zabiegi te są coraz rzadziej wykonywane, ze względu na to, że powodują nieodwracalne zmiany [1, 26].

## 2.6. Epidemiologia

Wraz z obserwowanym starzeniem się społeczeństw oraz wzrostem uprzemysłowienia utrzymuje się trend wzrostowy występowania PD na świecie. Zgodnie z danymi z programu badawczego o zasięgu globalnym (GBI, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. liczba osób z PD wzrosła o 155,5% w porównaniu do roku 1990 i wyniosła około 8,5 mln (Tabela 9). Odsetek mężczyzn był nieco wyższy niż kobiet (55% vs 45%). Najwięcej – 5,0 mln (59%) osób dotkniętych PD pochodziło z krajów o średnim wskaźniku społeczno-demograficznym (ang. *Socio-Demographic Index* SDI), 2,2 mln (26%) z krajów o wysokim SDI, natomiast 1,3 mln (15%) z krajów o najniższym SDI [27].

**Tabela 9.**  
Liczba pacjentów z PD na świecie, z podziałem na grupy wiekowe oraz procentowa zmiana względem 1990 roku

Grupa wiekowa	Liczba pacjentów [95% CI]	% zmiana względem 1990 roku
20-24	1 340 [480-2 830]	22,91
25-29	9 300 [3 310-19 680]	38,36
30-34	26 970 [12 990-51 020]	60,73
35-39	54 890 [32 710-83 900]	59,94
40-44	102 200 [65 200-148 660]	88,46
45-49	209 860 [150 760-279 080]	147,48
50-54	374 870 [276 300-493 910]	167,05
55-59	552 910 [429 920-710 540]	151,69
60-64	802 180 [624 840-1 041 490]	137,79
65-69	1 205 780 [957 530-1 492 400]	146,49
70-74	1 434 180 [1 149 670-1 776 090]	153,26
75-79	1 460 270 [1 194 100-1 735 630]	131,35
80+	2 276 280 [1 870 160-2 715 470]	203,85

W Europie Zachodniej liczba osób z PD 2019 r. wyniosła 1,2 mln, w Europie Centralnej 214 tys., zaś w Europie Wschodniej 298 tys. Zgodnie z danymi GBI, w 2019 roku w Polsce liczba wszystkich przypadków PD wyniosła 91 600 [27].

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych w 2019 r. dla populacji Polski, liczącej 38,4 mln osób, chorobowość na PD wyniosła 78 795,49, co przekłada się na 205 chorych na 100 tys. osób,

a zapadalność 9159,93, tj. 23,8 na 100 tys. Dane dla grup wiekowych >50 r.ż. przedstawiono poniżej (Tabela 10) [28].

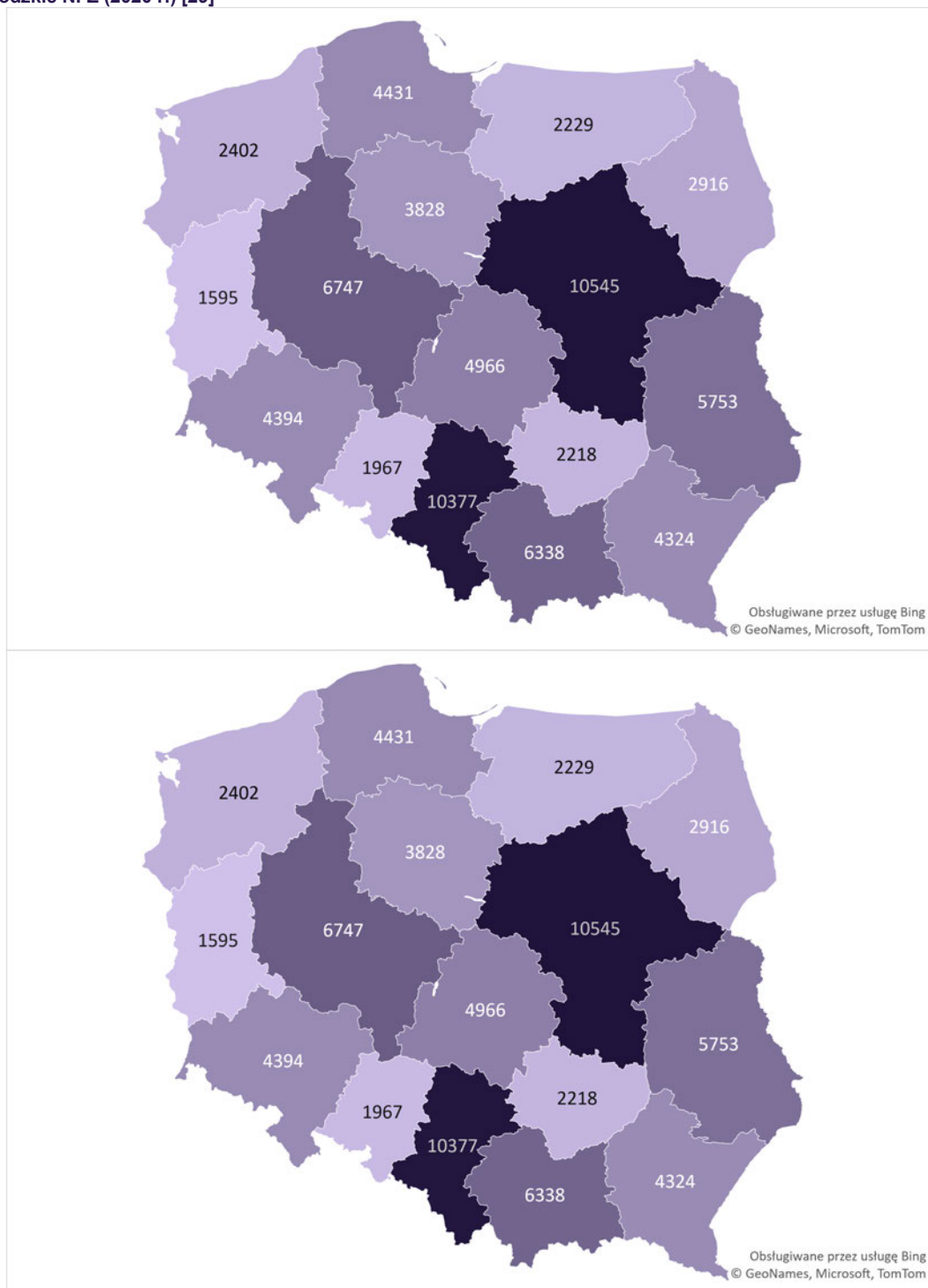
**Tabela 10.**  
**Chorobowość i zapadalność na chorobę Parkinsona w Polsce u osób powyżej 50 r.ż., dane na rok 2019 [28]**

Grupa wiekowa	Chorobowość na 100 tys.	Zapadalność na 100 tys.
50-54	52,3	8,9
55-59	111,1	16,4
60-64	230,7	41,1
65-69	512,6	82,8
70+	1246,1	118,3

Świadczenia finansowane ze środków publicznych w 2020 r. zostały udzielone łącznie 96 887 pacjentom z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym oraz 75 015 pacjentom z rozpoznaniem głównym. Leczeniem szpitalnym objęto 3 553 osób z rozpoznaniem głównym oraz 9019 osób z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym. Poniżej (Rysunek 1) przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem G20 według ICD-10, którym udzielono świadczeń w 2020 r. z uwzględnieniem podziału na województwa [29]. Dodatkowo, cząstkowe dane (styczeń-sierpień) wskazują, iż w 2021 udzielono łącznie 217 tys. świadczeń pacjentom z rozpoznaniem głównym G20 (w czym hospitalizacje stanowiły ponad 3 tys.) [29]. Dane te odnoszą się jednak do populacji ogólnej PD, natomiast dane wskazujące na rozpowszechnienie i zapadalność zaawansowanej PD nie są widoczne w sprawozdawczości.

**Rysunek 1.**

Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym G20, którym zostały udzielone świadczenia w podziale na Oddziały Wojewódzkie NFZ (2020 r.) [29]



Przedmiotową populację stanowią chorzy z zaawansowaną postacią PD. Nie odnaleziono publikacji prezentujących wskaźniki rozpowszechnienia i zapadalności dla tak określonej populacji docelowej. Dokonano natomiast próby oszacowania wielkości populacji docelowej na podstawie dostępnych prac naukowych i innych wiarygodnych źródeł danych medycznych.



Dane dotyczące odsetka pacjentów z zaawansowaną postacią PD odnoszące się do populacji Polski są znacznie ograniczone. Odnaleziono jedno badanie obejmujące 95 polskich pacjentów z PD leczonych w ramach jednego ośrodka w Szczecinie. Spośród badanych osób, zaawansowane stadium choroby (stadium IV wg skali H&Y) stwierdzono u 15,8% pacjentów [30]. Dane pochodzące z systematycznego przeglądu literatury przeprowadzonego w 2004 r. wskazują, że w krajach Europy (Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania), odsetek pacjentów z zaawansowaną PD w stadium IV wg H&Y wynosi od 7 do 35% (w większości badań między 12 a 17%), a w stadium V – od 3 do 10% (zwykle 3–5%) [31]. Podobne wyniki uzyskano w przeglądzie systematycznym z 2017 r. badań przeprowadzonych w Niemczech – odsetek pacjentów z zaawansowanym stadium PD (wg H&Y) oszacowano na około 21% (17% stanowili pacjenci w stadium IV, natomiast stadium V choroby rozpoznano u około 4% chorych) [32]. Nakładając powyższe odsetki (tj. 15-20%) na wcześniej prezentowaną liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym G20 (75 015) można przypuszczać, że w Polsce na zaawansowaną postać PD cierpi około 11 200-15 000 osób. Na podobne wartości wskazują polscy eksperci, którzy szacują populację pacjentów z zaawansowaną formą PD na około 20 000 chorych [33].

W Polsce aktualnie dostępne terapie w zaawansowanej PD po niepowodzeniu leczenia doustnego obejmują głęboką stymulację mózgu (DBS, ang. *deep brain stimulation*), dojelitowe podanie lewodopy (LD) z karbidopą (CD) (LCIG, ang. *levodopa carbidopa intestinal gel*) oraz infuzje podskórne apomorfiny (APO, ang. *apomorphine*). Na podstawie danych NFZ oszacowano liczbę pacjentów aktualnie leczonych wymienionymi terapiami w zaawansowanej postaci PD (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Liczba pacjentów poddanych terapiom stosowanym w zaawansowanej postaci PD [34, 35]

Terapia	Liczba pacjentów
DBS	<p>Pacjenci, dla których w 2021 roku rozliczono hospitalizację z rozpoznaniem głównym ICD-10: G20, w ramach których sprawozdano procedurę DBS: 257</p> <hr/> <p>Szacuje się, że od 30 do 40% chorych wstępnie kierowanych na zabieg DBS, ostatecznie jest dyskwalifikowanych z różnych powodów, w związku z czym liczba pacjentów może być odpowiednio większa [9]</p>
LD/CD w postaci wlewu dojelitowego (LCIG)	<p>Pacjenci leczeni w ramach programu lekowego B.90 w 2022 roku</p> <p>257 x 130/140% = 335/360</p> <p>206</p>
APO podawana podskórną	76

Szczegółowe informacje dotyczące aktualnej praktyki klinicznej, w tym realizacji programu lekowego B.90 przedstawiono w dalszej części analizy (Rozdz.4.2).

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

Zidentyfikowano 7 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące terapii PD. W niniejszym dokumencie przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące zaawansowanej postaci choroby (Tabela 12).

Tabela 12.  
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia zaawansowanej postaci PD

Towarzystwo / organizacja	Analizowany obszar	Data publikacji	Ref.
<b>Wytyczne polskie</b>			
<b>Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń Ruchowych</b>	Leczenie zaawansowanej PD	2022	[36]
<b>Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń Ruchowych oraz Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego</b>	Leczenie PD i zespołu niespokojnych nóg z zastosowaniem agonistów dopaminy	2016	[37]
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
<b>UpToDate</b>	Leczenie inwazyjne PD	2023	[23]
<b>European Academy of Neurology / Movement Disorder Society- European Section Guideline</b>	Leczenie inwazyjne PD	2022	[38]
<b>American Academy of Family Physicians</b>	Diagnostyka, leczenie farmakologiczne i nefarmakologiczne PD	2020	[39]
<b>Parkinson Society Canada</b>	Diagnostyka, leczenie farmakologiczne i nefarmakologiczne PD, opieka paliatywna nad chorymi z PD	2019	[40]
<b>NICE</b>	Diagnostyka, leczenie farmakologiczne i nefarmakologiczne dorosłych pacjentów z PD, opieka paliatywna nad chorymi z PD	2017	[2]

#### 3.1. Wytyczne polskie

Odnaleziono 2 dokumenty opracowane przez PTN, odnoszące się do terapii zaawansowanego stadium PD. Dokument z 2016 r. dotyczy wyłącznie terapii agonistami dopaminy oraz odnosi się do wcześniejszego etapu zaawansowania PD, w którym pojawiają się fluktuacje ruchowe i dyskinezy. Najnowsze wytyczne z 2022 r. obejmują całościowo postępowanie w zaawansowanej PD, uwzględniając pacjentów, u których wyczerpane zostały wszystkie możliwości optymalnej terapii doustnej/transdermalnej lub gdy terapia ta powoduje niemożliwe do zaakceptowania lub groźne działania niepożądane.

U pacjentów z niekontrolowanymi fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami pomimo terapii lewodopą **zaleca się dołączenie leków z grupy agonistów dopaminy**. Włączenie leków z tej grupy pozwala na zmniejszenie nasilenia objawów motorycznych i skrócenie łącznego czasu trwania stanów *off*, przy jednoczesnym wydłużeniu czasu *on* bez uciążliwych dyskinez. Stosowanie agonistów dopaminy (ropinirolu, pramipeksolu i rotygotyny) u chorych z zaawansowaną PD jest rekomendowane w przypadku nieprzewidywalnych stanów *on-off*, dyskinez dwufazowych oraz dystonii wczesnoporannej i stanów *off*. Przy jednoczesnym leczeniu lewodopą i agonistami dopaminy mogą nasilić się dyskinezy płasawicze szczytu dawki, należy wówczas równoległe ze stopniowym zwiększaniem dawki agonisty dopaminy, zmniejszać dawkę lewodopy [37].

W przypadku, **gdy wszystkie możliwości optymalnej terapii doustnej/przezskórnej ulegną wyczerpaniu** lub, gdy terapia ta powoduje niemożliwe do zaakceptowania lub groźne działania niepożądane wytyczne z 2022 r. **zalecają rozważenie zastosowania DBS (GPi lub STN) lub terapii infuzyjnej – tj. ciągłego podskórnego wlewu apomorfiny lub dojelitowych wlewów lewodopy z karbidopą**. Jeżeli ocena stanu pacjenta i występujących u niego przeciwwskazań wskazuje na możliwość zakwalifikowania **do więcej niż jednej z trzech omawianych terapii**, to podejmując ostateczną decyzję **należy uwzględnić preferencje pacjenta**. Autorzy wskazują **szczegółowe kryteria które muszą spełniać pacjenci w trakcie kwalifikacji do poszczególnych metod terapeutycznych**. Zostały one przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 13) [36].

Po implantacji systemu DBS pacjent powinien pozostawać pod opieką neurologa posiadającego doświadczenie w zakresie programowania stymulatora oraz modyfikowania leczenia farmakologicznego. Zaleca się, by leczenie z zastosowaniem DBS czy terapii infuzyjnych było przeprowadzone w ośrodkach referencyjnych specjalizujących się w terapii pacjentów z PD [36].

**Tabela 13.**  
**Kryteria kwalifikacji do poszczególnych terapii w zaawansowanym PD wg polskich wytycznych [36]**

Kryteria kwalifikacji do terapii	DBS	APO <sup>a</sup>	Dojelitowe wlewy LD/CD
Rozpoznanie PD	√	√	√
Co najmniej 5-letni czas trwania choroby	√	√	√
Wiek chorego <70. r.ż.	√	-	-
Wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej co najmniej 3 lekami lub nieskuteczność monoterapii przy udokumentowanej nietolerancji innych leków	√	√	√
Łączny czas trwania stanów <i>off</i> ≥2 godz. przy jednoczesnej obecności uciążliwych dyskinez szczytu dawki ≥1 godz. w czasie czuwania w ciągu całej doby	√	√	√
Zachowana odpowiedź na lewodopę (różnica wyniku UPDRS III pomiędzy stanem <i>off</i> i <i>on</i> wynosząca ≥33%)	√	√	√
Brak objawów otępienia	√	√ (umiarkowane)	√ (ciężkiego)
Brak depresji i zaburzeń nastroju innych niż związane ze stanem <i>off</i>	√	-	√ (nasilonej)

Kryteria kwalifikacji do terapii	DBS	APO <sup>a</sup>	Dojelitowe wlewy LD/CD
Brak istotnych objawów psychiatrycznych	√	√	-
Brak istotnych zmian zanikowych oraz hiperintensywnych w obrazie MRI mózgu	√	-	-
Brak przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora wynikających z chorób współistniejących	√	-	-
Brak uciążliwych halucynacji	√	-	-
Brak nasilonej dyzartrii i często powtarzających się upadków	√	-	-
Brak nasilonej neuropatii obwodowej	-	-	√
Brak zaburzeń kontroli impulsów i zespołu dysregulacji dopaminergicznej	-	√	-
Codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna	-	√	√
Brak przeciwwskazań do założenia PEG	-	-	√

a) Ciągły podskórny wlew apomorfiny.

## 3.2. Wytyczne zagraniczne

W przypadku leczenia fluktuacji ruchowych, wszystkie wytyczne zgodnie zalecają optymalizację leczenia LD/CD, w tym dostosowanie dawki lub odstępu pomiędzy dawkami. Wytyczne AAFP oraz NICE wskazują dodatkowo, iż w przypadku braku poprawy należy dodać do terapii inhibitory MAO-B, antagonistów dopaminy, inhibitory COMT lub istradefyliny.

Najnowsze wytyczne europejskie w przypadku pacjentów z zaawansowaną PD o fluktuacjami ruchowymi opornymi na leczenie w pierwszej kolejności zalecają zastosowanie DBS-STN. W tej grupie pacjentów można również rozważyć zastosowanie DBS-GBi, dojelitowe wlewy LD/CD lub APO. Dodatkowo, w populacji pacjentów z wczesną PD oraz wczesnymi fluktuacjami ruchowymi oraz PD z nawracającym drżeniem można rozważyć zastosowanie DBS-STN. Z dużymi ograniczeniami, w wyjątkowych przypadkach, wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania technik polegających na wewnątrzczaszkowym, kontrolowanym niszczeniu określonych struktur w mózgu (Tabela 14).

Tabela 14.  
Podsumowanie najnowszych wytycznych europejskich dotyczących leczenia interwencyjnego zaawansowanej PD [38]

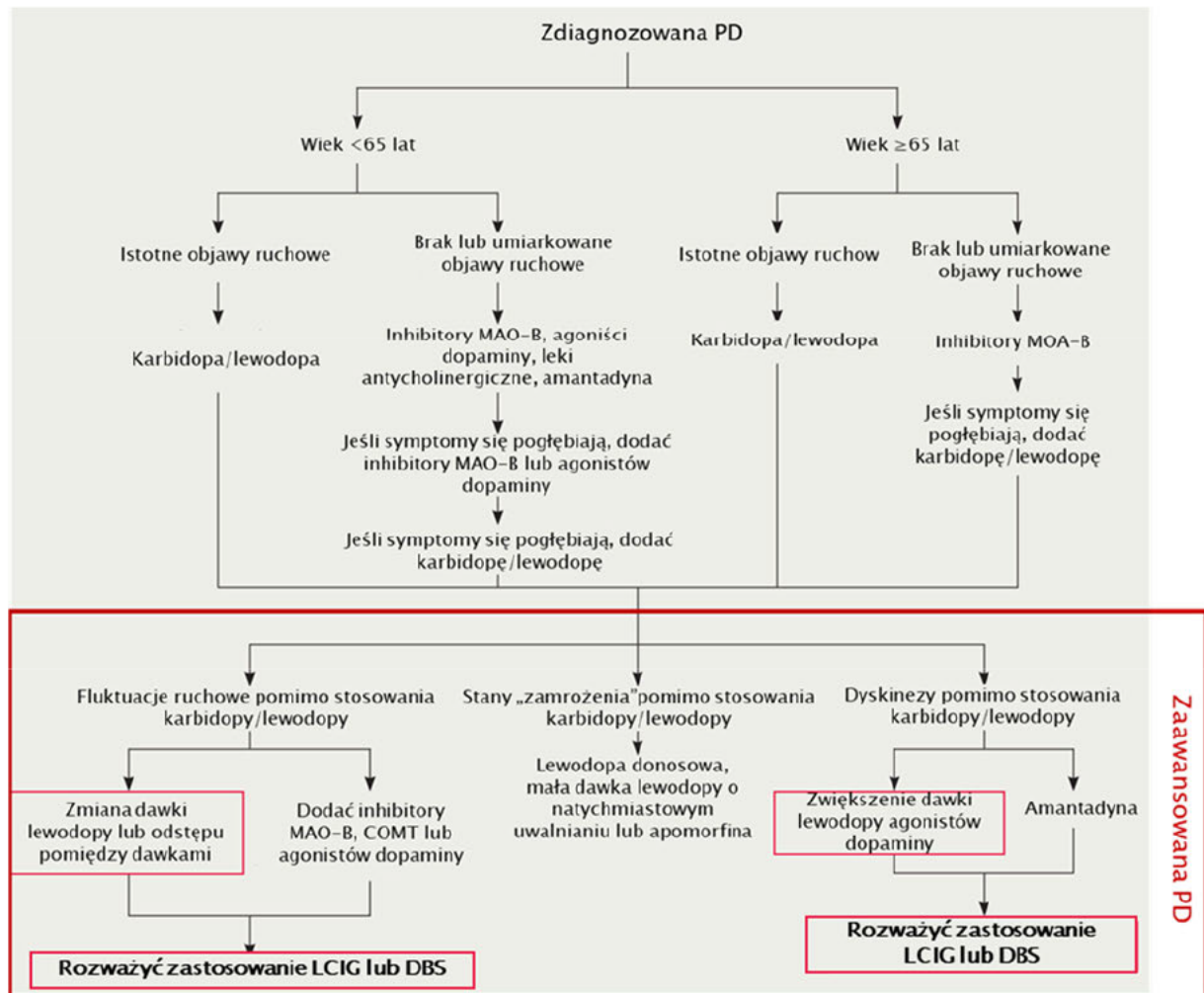
	Zaawansowana PD z opornymi fluktuacjami	Wczesna PD z wczesnymi fluktuacjami	Wczesna PD bez fluktuacji	PD z nawracającym drżeniem	PD z dominującymi objawami jednostronnymi
DBS-STN	√	√	x	√	-
DBS-GBi	√	-	-	√	-
Dojelitowe wlewy LD/CD	√	-	-	-	-
APO	√	-	-	-	-

	Zaawansowana PD z opornymi fluktuacjami	Wczesna PD z wczesnymi fluktuacjami	Wczesna PD bez fluktuacji	PD z nawracającym drżeniem	PD z dominującymi objawami jednostronnymi
<b>Wewnątrzczaszkowe niszczenie określonych struktur w mózgu</b>					
Pallidotomia z termokoagulacją o częstotliwości radiowej	√				
Talamotomia z termokoagulacją o częstotliwości radiowej	√			√	
Kontrolowane uszkodzenie STN z termokoagulacją o częstotliwości radiowej	√				
Radiochirurgia z promieniowaniem gamma (Vim, Gpi, STN)	√				
MRgFUS (skoncentrowana wiązka ultradźwięków sterowaną z pomocą rezonansu magnetycznego)					√

Zalecane: opcja do rozważenia; nie zalecane: opcja do rozważenia z dużymi ograniczeniami; z dużymi ograniczeniami w praktyce klinicznej.

Pozostałe wytyczne zagraniczne, w leczeniu ciężkich fluktuacji ruchowych u pacjentów z PD zalecają zastosowanie APO podawanej doraźnie podskórnie lub w postaci wlewu (wyjątkiem są wytyczne amerykańskie, gdyż opcja ta nie została do tej pory zarejestrowana przez FDA). Dodatkowo, u pacjentów z zaawansowaną PD wytyczne wskazują na zastosowanie DBS lub dojelitowe wlewy LD/CD. Na rysunku poniżej przedstawiono pełną ścieżkę pacjenta z PD opracowaną na podstawie wytycznych AAFP z 2020 roku (Rysunek 2).

Rysunek 2. Schemat przedstawiający postępowanie z pacjentem z PD opracowany na podstawie wytycznych AAFP 2020



Szczegółowe zestawienie wytycznych dotyczących terapii zaawansowanej postaci PD, opracowanych przez zagraniczne organizacje lub towarzystwa naukowe, przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 15. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia zaawansowanej postaci PD

Towarzystwo / organizacja (data publikacji)	Zalecenia dotyczące terapii zaawansowanej postaci PD
<b>UpToDate 2023 [23]</b>	<p><b>Leczenie pacjentów z powikłaniami motorycznymi wpływającymi na ich jakość życia zaleca się stosowanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DBS</li> <li>• Dojelitowe wlewy LD/CD</li> <li>• Ciągły wlew podskórny APO</li> <li>• Technologia zogniskowanych ultradźwięków kierowanych obrazowaniem rezonansu magnetycznego (MRgFUS, ang. <i>magnetic resonance-guided focused ultrasound</i>)</li> <li>• Palidotomia i subtalatomia</li> </ul> <p><b>Leczenie pacjentów z opornym na lewodopę drżeniem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DBS</li> <li>• MRgFUS</li> <li>• Jednostronna talatomia</li> </ul> <p>Wybór odpowiedniej terapii interwencyjnej polega przede wszystkim na indywidualnej charakterystyce</p>

Towarzystwo / organizacja (data publikacji)	Zalecenia dotyczące terapii zaawansowanej postaci PD
<p><b>European Academy of Neurology / Movement Disorder Society-European Section Guideline (2022) [38]</b></p>	<p>pacjenta, dostępności oraz preferencji pacjenta</p> <p><b>Leczenie pacjentów z zaawansowanym PD oraz fluktuacjami ruchowymi opornymi na leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DBS (STN i GBi) – obie metody są skutecznej w tej populacji, przy czym zastosowanie STN wiąże się z wyższą redukcją terapii dopaminergicznej</li> <li>• Dojelitowe wlewy LD/CD;</li> <li>• Można rozważyć zastosowanie APO</li> </ul> <p><b>Leczenie pacjentów z wczesną PD z wczesnymi fluktuacjami:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DBS-STN – można rozważyć zastosowanie</li> </ul> <p><b>Leczenie PD z nawracającym drżeniem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DBS (STN i GBi) – można rozważyć zastosowanie</li> </ul>
<p><b>American Academy of Family Physicians (2020) [39]</b></p>	<p><b>Leczenie fluktuacji ruchowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dostosowanie dawki lub odstępu pomiędzy dawkami LD/CD,</li> <li>• w przypadku braku poprawy: dodanie inhibitorów MAO-B, agonistów dopaminy, inhibitorów COMT lub istradefyliny (która stanowi nową opcję terapeutyczną) lub zamiana LD/CD podawanej doustnie na postać dojelitową (terapia przeznaczona dla pacjentów, u których wyczerpano inne opcje leczenia).</li> </ul> <p><b>Leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych (stany „zamrożenia”):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• APO (szybkie działanie),</li> <li>• w przypadku złej tolerancji: podanie LD/CD w postaci donosowej lub LD/CD w niskiej dawce o natychmiastowym uwalnianiu.</li> </ul> <p><b>Dyskinezy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie dawki LD/CD (dostosowanie częstości dawkowania może zmniejszyć osłabione działanie przy niższej dawce),</li> <li>• amantadyna (nie może być stosowana długoterminowo ze względu na działania niepożądane).</li> </ul> <p><b>Leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych, dyskinez i drżenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia DBS (przy braku poprawy po zastosowaniu LD).</li> </ul>
<p><b>Parkinson Society Canada (2019) [40]</b></p>	<p><b>Leczenie fluktuacji ruchowych i dyskinez:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• optymalizacja leczenia LD, dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb danego pacjenta, uwzględnienie korzyści i zagrożeń poszczególnych opcji terapeutycznych (GPP).</li> </ul> <p><b>Leczenie fluktuacji ruchowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory COMT (entakapon) oraz MAO-B (rasagilina) – skrócenie czasu <i>off</i> (stopień rekomendacji A),</li> <li>• terapia DBS (STN lub GPi) (stopień rekomendacji A).</li> </ul> <p><b>Leczenie ciężkich fluktuacji ruchowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• APO podawana podskórnie lub w postaci wlewu (tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach) (stopień rekomendacji C).</li> </ul> <p><b>Stany off lub dyskinezy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LD/CD w postaci żelu dojelitowego podawana przez PEG (stopień rekomendacji C).</li> </ul> <p><b>Dyskinezy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• amantadyna (200-400 mg/d) (stopień rekomendacji A),</li> <li>• terapia DBS (STN lub GPi) (stopień rekomendacji A).</li> </ul> <p><b>Komplikacje motoryczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• agoniści dopaminy <i>p.o.</i> (pramipeksol, ropinirol) lub przezskórnie (rotygotyna) (stopień rekomendacji A).</li> </ul> <p><b>Hipokineza końca dawki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LD o kontrolowanym uwalnianiu (stopień rekomendacji C).</li> </ul> <p><b>Akineza nocna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LD o kontrolowanym uwalnianiu (GPP).</li> </ul>
<p><b>NICE (2017) [2]</b></p>	<p><b>Leczenie fluktuacji ruchowych i dyskinez:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• optymalizacja leczenia LD oraz dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb danego pacjenta,</li> <li>• w przypadku braku poprawy: uzupełnienie terapii agonistami dopaminy niebędącymi pochodnymi ergotaminy<sup>a</sup>, inhibitorami MAO-B lub inhibitorami COMT,</li> <li>• amantadyna – przy braku kontroli dyskinez pomimo dostosowania terapii,</li> <li>• leki antycholinergiczne nie powinny być stosowane,</li> <li>• nagłe przerwanie terapii niesie ryzyko wystąpienia ostrej akinezji lub złośliwego zespołu neuroleptycznego.</li> </ul> <p><b>Leczenie zaawansowanej PD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• APO w postaci iniekcji lub ciągłego wlewu podskórnego,</li> <li>• LD/CD w postaci żelu dojelitowego – dostępna do stosowania w ośrodkach specjalistycznych, w ramach specjalnego programu refundacji (NHS England clinical commissioning policy).</li> </ul> <p><b>Komplikacje motoryczne oporne na standardowe leczenie:</b></p>

Towarzystwo /  
organizacja  
(data publikacji)

Zalecenia dotyczące terapii zaawansowanej postaci PD

- terapia DBS – STN.

GPP – (ang. *Good Practice Point*) praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym; p.o. – (łac. *per os*) podanie doustne.

a) agonści dopaminy będący pochodnymi ergotaminy – tylko w przypadku gdy dyskinezy i fluktuacje ruchowe utrzymują się mimo dostosowania dawki LD i agonistów dopaminy niebędących pochodnymi ergotaminy.

### 3.3. Podsumowanie wytycznych

W późnym (zaawansowanym) stadium choroby wdrażane postępowanie terapeutyczne ma na celu przede wszystkim złagodzenie zaburzeń motorycznych wynikających zarówno z postępu choroby, jak i z długoletniego stosowania leków.

W pierwszej linii leczenia, po rozpoznaniu zaawansowanej postaci PD, zalecana jest terapia złożona – lewodopa w skojarzeniu z co najmniej jednym lekiem o odmiennym mechanizmie działania (agonista dopaminy, inhibitor MAO-B, inhibitor COMT lub amantadyna) i/lub modyfikacje dawkowania dotychczasowego leczenia.

W leczeniu zaawansowanej postaci PD, u pacjentów z zachowaną odpowiedzią na LD z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi oraz dyskinezami, pomimo stosowania doustnej terapii złożonej, wytyczne zalecają zastosowanie jednej z poniższych opcji:

- DBS,
- APO w postaci ciągłych wlewów podskórnych,
- dojelitowe wlewy LD/CD.

Wybór odpowiedniego postępowania zależy od indywidualnej charakterystyki pacjenta i dominujących objawów, dostępności terapii oraz preferencji pacjenta.

W odnalezionych dokumentach nie odniesiono się do możliwości zastosowania FLD/FCD w infuzjach podskórnych, prawdopodobnie ze względu na niedawny proces rejestracji produktu leczniczego ProDuodopa.

#### **Aktualizacja:**

W grudniu 2023 roku pojawiły się nowe wytyczne Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. Najnowsze wytyczne wskazują, iż **podskórne wlewy FLD/FCD są metodą leczenia o skuteczności w pełni porównywalnej ze skutecznością dojelitowych wlewów LD/CD przy mniejszej inwazyjności terapii (brak gastrostomii)**. Stosowanie 24-godzinnej infuzji FLD/FCD, w porównaniu do standardowej terapii doustnej, pozwala na skrócenie czasu *off*, wydłużenie czasu *on*, zmniejszenie porannej akinezy oraz poprawę jakości snu pacjentów. Wytyczne wskazują, iż stosowanie dojelitowych wlewów LD/CD należy rozważyć w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w przebiegu leczenia FLD/FCD [41].



## 4. Aktualna praktyka kliniczna

### 4.1. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. w terapii PD w leczeniu doustnym w Polsce finansowanych jest 9 z 13 dostępnych substancji (Tabela 16) [42].

Tabela 16.

Lista terapii doustnych dostępnych w leczeniu PD wraz ze statusem refundacyjnym w Polsce

Substancja	Refundacja	Dopłata pacjenta <sup>a</sup>
<b>Lewodopa</b>		
Lewodopa+karbidopa	TAK	Ryczałt
Lewodopa+benserazyd	TAK	Ryczałt
Lewodopa+karbidopa+entakapon	NIE	-
<b>Antagoniści receptora dopaminy</b>		
Bromokryptyna	TAK	Ryczałt
Ropinirol	TAK	30%
Piribedil	TAK	30%
Pramipeksol <sup>b</sup>	TAK	30%
Rotigotin	NIE	-
<b>Leki antycholinergiczne</b>		
Biperiden / Biperideni hydrochloridum	TAK	30%
<b>Inhibitory MAO-B</b>		
Rasagilina	NIE	-
Selegilina	TAK	30%
<b>Inhibitory COMT</b>		
Entakapon	NIE	-
<b>Leki przeciwwirusowe</b>		
Amantadyna	TAK	30%

a) Dla pacjentów w wieku 75+ dopłata dla leków refundowanych wynosi 0%;

b) W leczeniu objawów idiopatycznej PD u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z LD, do późnych okresów choroby, kiedy działanie LD słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia – wyczerpanie dawki lub efekt przełączania, zjawisko on-off.

Ponadto, poza wskazaniami rejestracyjnymi, w leczeniu otępienia w przebiegu PD, finansowany jest również donepezil. Zestawienie leków objętych w Polsce refundacją w PD przedstawiono w Aneksie B (Tabela 24).

W zaawansowanej PD pacjenci mają dostęp do dwóch terapii farmakologicznych w ramach programu lekowego B.90 (po spełnieniu ściśle określonych kryteriów kwalifikacji opisanych poniżej) należą do nich:

- APO w postaci roztworu do infuzji podskórnej,
- LD/CD w postaci wlewu dojelitowego (Tabela 17) [43].

Ponadto w ramach lecznictwa szpitalnego (JGP A03), u pacjentów z zaawansowaną postacią PD, wykonywane są zabiegi wszczepienia stymulatora wykorzystywanego w głębokiej stymulacji mózgu (DBS) (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Lista terapii interwencyjnych refundowanych w Polsce w leczeniu zaawansowanej PD wraz ze statusem refundacyjnym w Polsce

Substancja	Refundacja	Dopłata pacjenta
LCIG (Duodopa)	TAK program lekowy B.90	0%
Apomorfina (Dacepton)	TAK program lekowy B90	0%
DBS	TAK JGP A03	0%

## OPIS AKTUALNIE OBOWIĄZUJĄCEGO PROGRAMU LEKOWEGO B.90

Program finansowany jest ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia. Do programu kwalifikowani są pacjenci z zaawansowaną PD, rozpoznaną w oparciu o aktualne kryteria diagnostyczne MDS, trwającą co najmniej 5 lat.

W ostatnim czasie nastąpiła zmiana w zapisach programu lekowego B.90, w wyniku której doprecyzowano kryteria kwalifikacji pacjentów do programu. Uwzględniono konieczność wcześniejszego stosowania przynajmniej 3 leków przeciwparkinsonowskich oraz zaktualizowano kryteria dotyczące występowania stanów off/on i dyskinez (łącznie czas trwania stanów off  $\geq 2$  godz. przy jednoczesnej obecności uciążliwych dyskinez szczytu dawki  $\geq 1$  godz. w czasie czuwania w ciągu całej doby – występowanie fluktuacji ruchowych i dyskinez oraz czas ich trwania powinny być udokumentowane w dzienniczku Hausera dla 3 kolejnych dni). W wyniku wprowadzonych zmian doprecyzowano także kryteria potwierdzonej skuteczności LD (różnica wyniku III części skali MDS UPDRS pomiędzy stanem off/on wynosząca  $\geq 30\%$ ; można nie uwzględniać punktów dotyczących drżenia).

W ramach programu lekowego B.90. pacjenci mają dostęp do terapii LD/CD w postaci wlewu dojelitowego, przez PEG, oraz terapii APO za pomocą podskórnej infuzji. Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona, powoływany przez Prezesa NFZ.

Odpowiedź na leczenie oceniana jest w ciągu pierwszych 6 miesięcy ( $\pm 1$  miesiąc) od rozpoczęcia leczenia. Podstawą oceny efektywności terapii jest redukcja o co najmniej 30% czasu spędzanego w stanie off/on z uciążliwymi dyskinezami. Brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie skutkuje wykluczeniem pacjenta z programu lekowego, bądź stanowi podstawę do zmiany terapii na inną (podobnie jak późniejsza utrata odpowiedzi). Kwalifikacja pacjenta do kolejnego leku w ramach programu lekowego wymaga zgody zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona [43].

#### **OPIS ŚWIADCZENIA: STYMULACJA UKŁADU NERWOWEGO**

W Polskim systemie opieki zdrowotnej procedura neurochirurgiczna wszczepiania stymulatora głębokiej stymulacji mózgu dla rozpoznanych zaburzeń ruchowych, w tym PD została opisana szczegółowo pod kątem warunków realizacji świadczenia, jednak do tej pory nie opisano systemu kwalifikacji do tego zabiegu ani opieki pooperacyjnej [33].

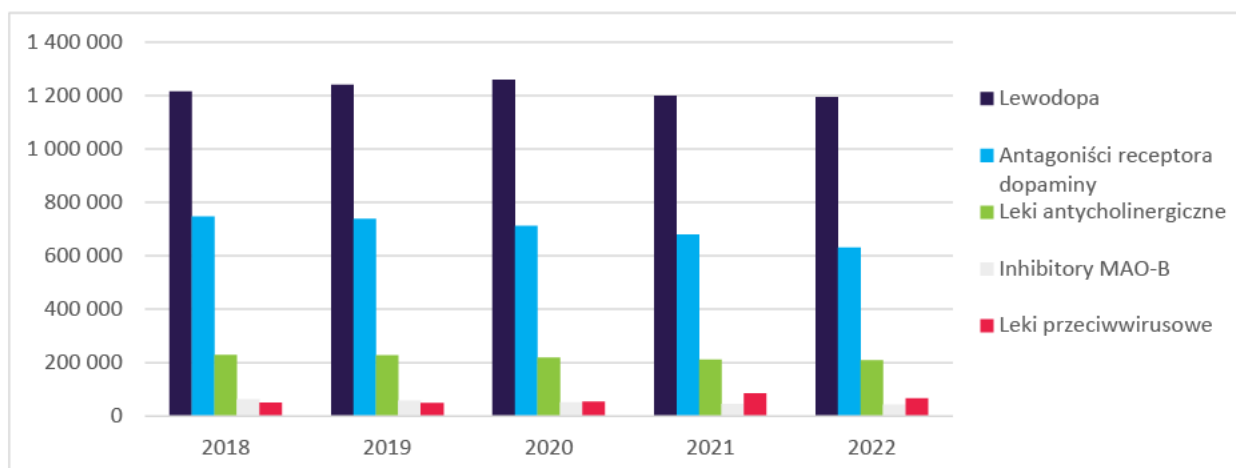
## **4.2. Aktualna praktyka kliniczna**

Aktualna praktyka kliniczna została opracowana na podstawie danych NFZ dotyczących sprzedaży leków doustnych (z wykorzystaniem [ikarpro.pl](http://ikarpro.pl)), realizacji programu lekowego B.90 (z wykorzystaniem narzędzia [ida](http://ida)) oraz liczby wykonanych procedur DBS (na podstawie świadczeń JGP).

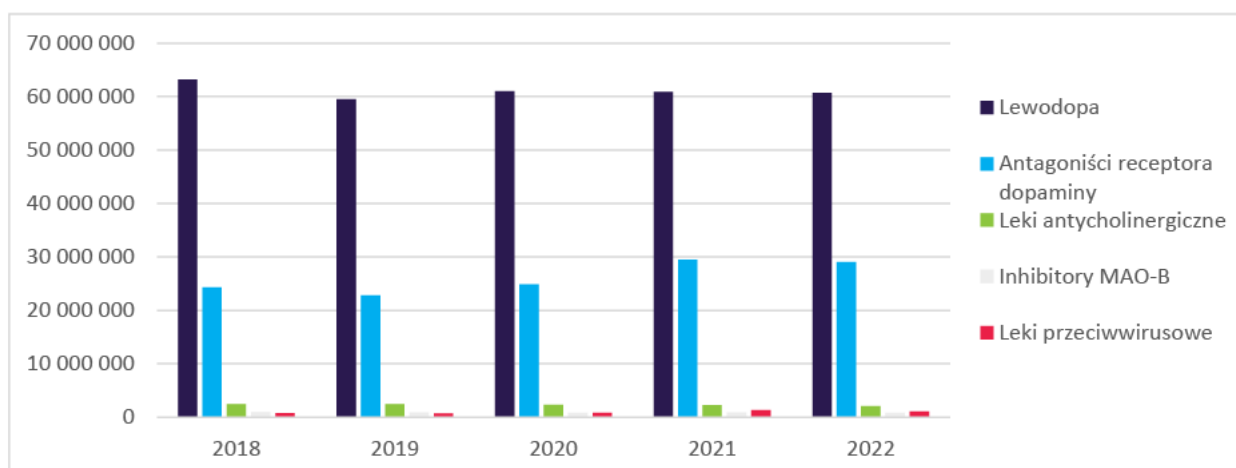
#### **SPRZEDAŻ LEKÓW DOUSTNYCH**

W 2021 r. sprzedano ponad 2 mln opakowań leków refundowanych w PD, co daje kwotę refundacji na poziomie prawie 98 mln zł. Nie obserwuje się istotnych zmian w poziomie sprzedaży refundowanych leków na chorobę Parkinsona w Polsce w latach 2018-2023 (Rysunek 3, Rysunek 4). Najwyższy udział w liczbie sprzedanych opakowań oraz kwocie refundacji w latach 2018-2022 przypada preparatom z lewodopą oraz antagonistą receptora dopaminy. Inhibitory MAO-B, leki antycholinergiczne oraz leki przeciwwirusowe stanowią wyłącznie niewielki odsetek sprzedaży (Rysunek 5, Rysunek 6). Najczęściej sprzedawaną substancją w Polsce jest lewodopa+bensarazyd (Rysunek 7, Rysunek 8).

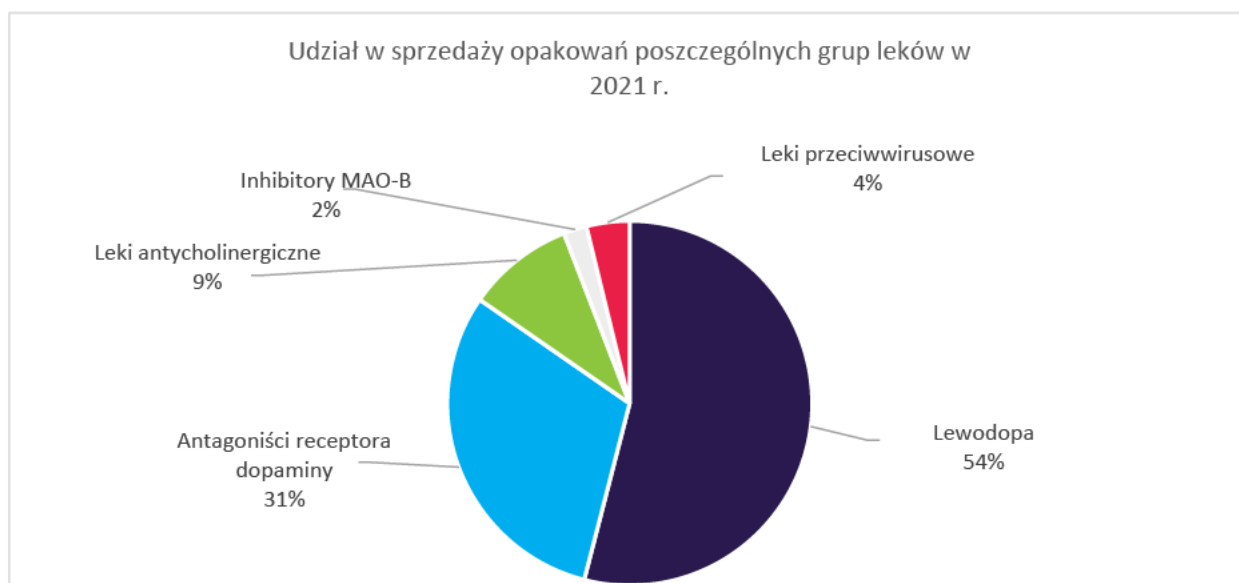
**Rysunek 3.**  
Liczba sprzedanych opakowań doustnych leków refundowanych w leczeniu choroby Parkinsona



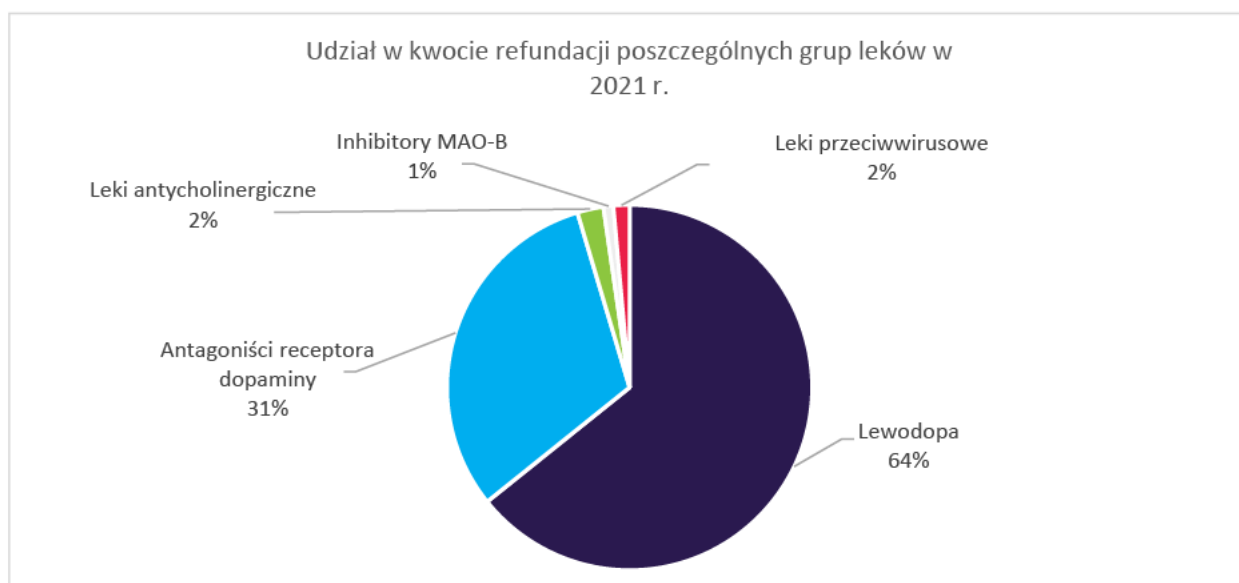
**Rysunek 4.**  
Kwota refundacji na doustne leki refundowane w leczeniu choroby Parkinsona



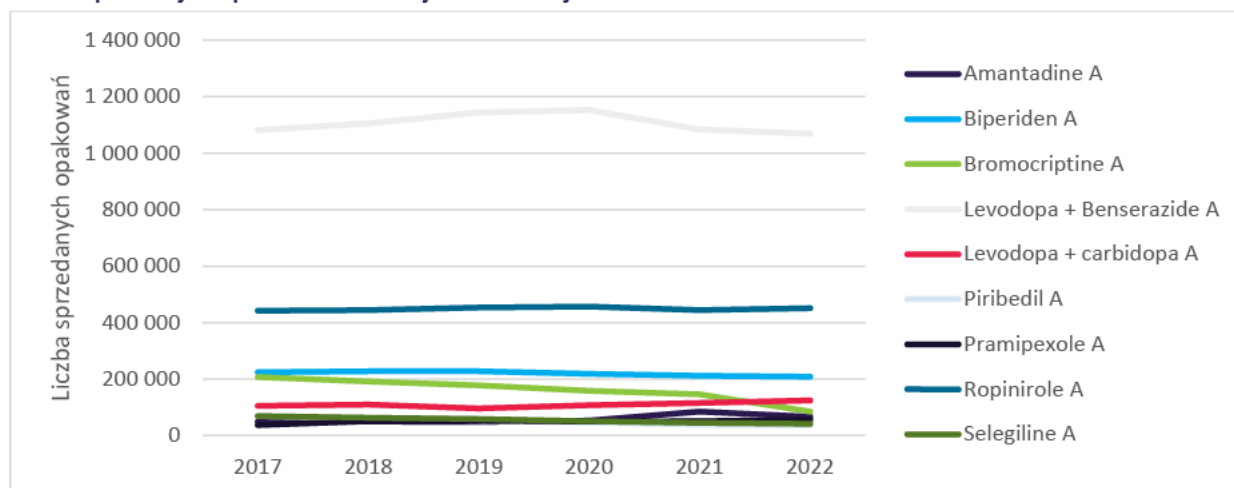
**Rysunek 5.**  
**Udział w sprzedaży opakowań poszczególnych grup leków w 2022 r.**



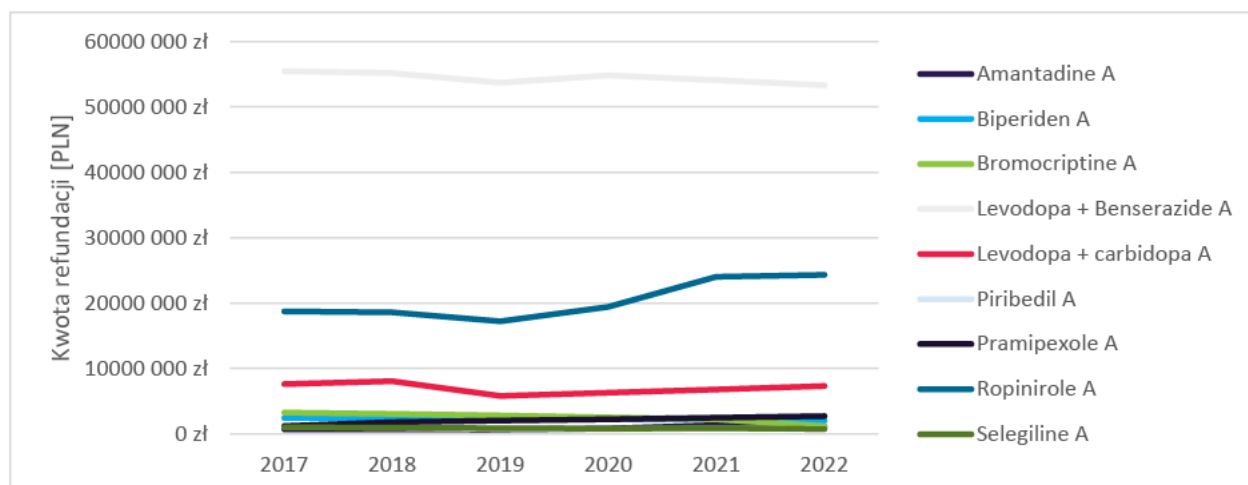
**Rysunek 6.**  
**Udział w kwocie refundacji poszczególnych grup leków w 2022 r.**



**Rysunek 7.**  
**Liczba sprzedanych opakowań substancji refundowanych w leczeniu PD w latach 2017-2022**



**Rysunek 8.**  
**Kwota refundacji substancji refundowanych w leczeniu PD w latach 2017-2022**

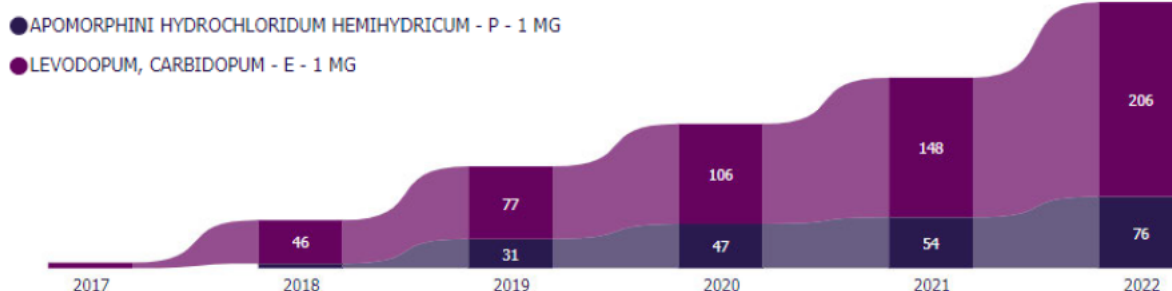


## REALIZACJA PROGRAMU LEKOWEGO B.90

Program lekowy B.90 obowiązuje od maja 2017 r. Początkowo, w ramach programu dostępne było leczenie LD/CD w postaci wlewu dojelitowego, po roku uwzględniono także możliwość terapii APO. W 2022 roku program lekowy obejmował 282 pacjentów, natomiast ponad 70% z nich przyjmowało LD/CD w postaci wlewu dojelitowego. Liczbę pacjentów w programie w latach 2017-2022 z podziałem na substancję przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 9) [44].

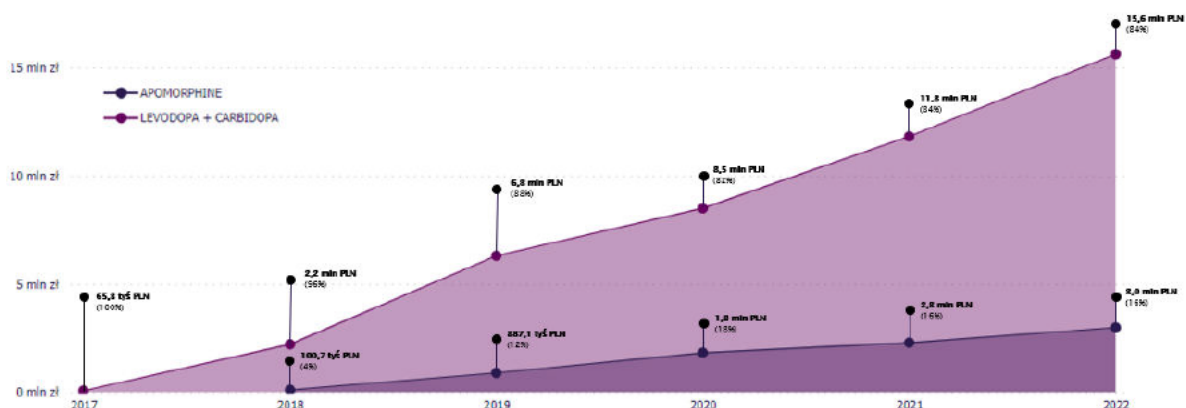
**Rysunek 9.**  
Liczba pacjentów w programie lekowych B.90 w latach 2017-2022 z podziałem na substancję

LICZBA OSÓB OTRZYMUJĄCYCH SUBSTANCJE



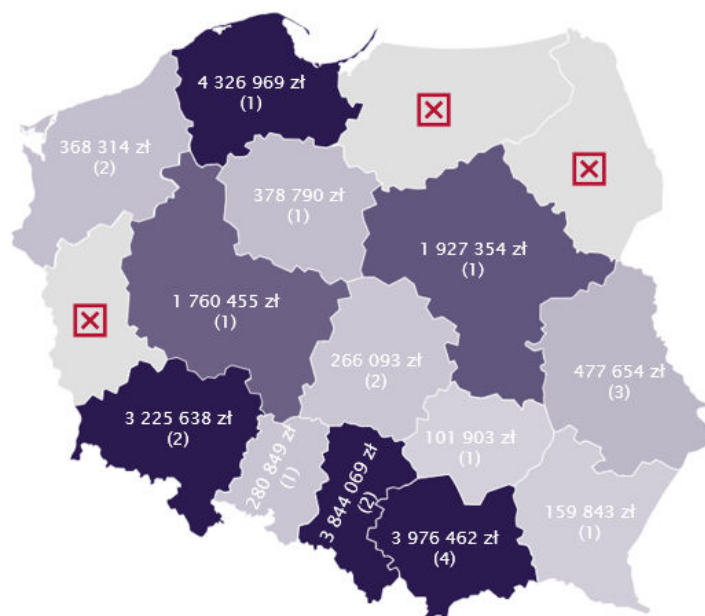
Wartość refundacji programu w 2021 roku wynosiła ponad 14 mln PLN. Istotnie wyższy udział w refundacji przez cały okres trwania programu obserwuje się w przypadku LD/CD w postaci wlewu dojelitowego w porównaniu do APO (Rysunek 10) [44].

**Rysunek 10.**  
Wartość refundacji programu lekowego B.90 w czasie z podziałem na substancje



Polska była jednym z ostatnich krajów Europy Środkowo-Wschodniej, w którym pacjenci z chorobą Parkinsona uzyskali dostęp do terapii infuzyjnych. Obecnie w Polsce istnieją 22 ośrodki oferujące terapię infuzyjną dla pacjentów z zaawansowaną PD (Rysunek 11). Nie ma ograniczeń związanych z kontraktowaniem z NFZ, ograniczeniem jest natomiast pojemność tych ośrodków i dostęp pacjentów do nich. W niektórych województwach nie ma ośrodków, które prowadzą tę formę terapii (lubuskie, warmińsko-mazurskie oraz podlaskie). Należy przy tym pamiętać, iż w przypadku zaawansowanych form terapii ważna jest odległość od placówki [44, 45].

**Rysunek 11.**  
**Suma kontraktów z podziałem na poszczególne województwa w programie lekowym B.90 (stan na 03.2023)**



## PROCEDURY DBS

Leczenie operacyjne pacjentów z PD powinno być wykonane wyłącznie wtedy, gdy korzyści płynąca z zabiegu jest wyższa niż jego potencjalne konsekwencje. Aż co 2-3 pacjent z PD kierowany wstępnie do zabiegu DBS ostatecznie się do niego nie kwalifikuje [46]. Wyniki jednoośrodkowego badania przeprowadzonego na 54 pacjentach z PD w Polsce w latach 2021-2014 wskazują, iż najczęstszą przyczyną braku kwalifikacji do zabiegu DBS są istotne zmiany naczyniopochodne w mózgowiu (44%) oraz nasilone zaburzenia depresyjne (37%) [47].

Procedura wszczepienia DBS refundowana jest w Polsce już od 2008 roku. Zabieg, ze względu na optymalizację kosztów, prowadzony jest często w dwóch hospitalizacjach. Zgodnie z danymi opublikowanymi w mapach potrzeb zdrowotnych, w 2021 roku średni czas oczekiwania na przeprowadzenie procedury wszczepienia DBS w Polsce wynosił 89 dni, natomiast czas maksymalny – 726 dni. Dane gromadzone przez NFZ wskazują natomiast, iż rocznie raportuje się ponad 600 hospitalizacji związanych z wszczepieniem/wymianą DBS u pacjentów z PD (Tabela 18). W całej Polsce tylko 19 ośrodków przeprowadza zabiegi wszczepienia elektrod. W niektórych województwach takich ośrodków w ogóle nie ma (lubuskie, opolskie, świętokrzyskie, podkarpackie, oraz podlaskie) (Rysunek 12) [48].

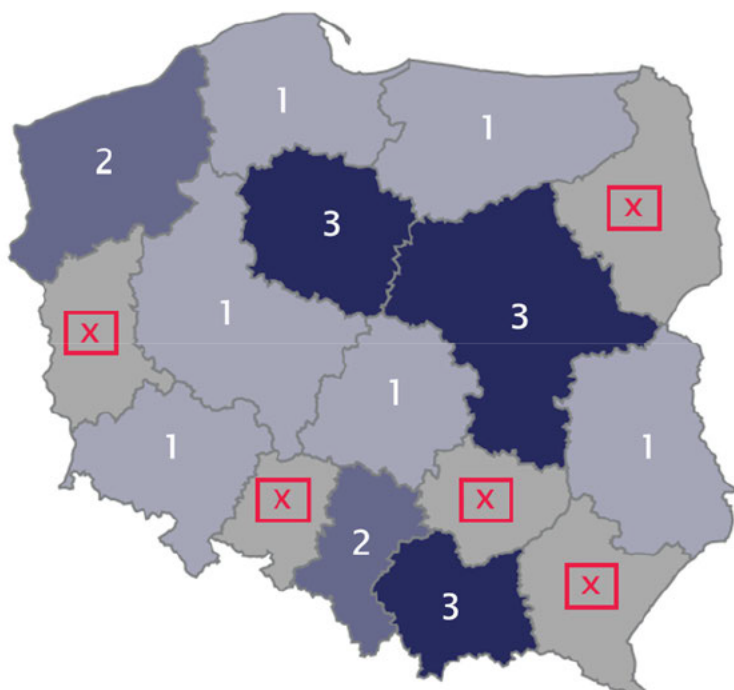
Dodatkowo środowisko eksperckie zgłasza wiele problemów z opieką pooperacyjną nad takim pacjentem. Głównym problemem jest brak ośrodków i specjalistów, zajmujących się programowaniem i wymianą zużytego systemu. Dodatkowo, nie istnieją jednoznacznie zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pacjenta do procedury implantacji DBS [33].



Tabela 18.  
Liczba hospitalizacji rozliczonych z kodem JGP A03 oraz A04 w latach 2017-2022 – dane NFZ

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>A03 – wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego</b>						
Liczba hospitalizacji z kodem ICD-10 G20 – choroba Parkinsona	262	314	282	235	304	293
<b>A04 – wszczepienie/wymiana stymulatora rdzenia kręgowego lub wymiana generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu</b>						
Liczba hospitalizacji z kodem ICD-10 G20 – choroba Parkinsona	269	335	304	315	371	374

Rysunek 12.  
Liczba świadczeniodawców udzielających świadczenia A03 „wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu / stymulatora nerwu błędnego” z podziałem na poszczególne województwa w Polsce w 2021 r. [48]



Dane opublikowane przez NFZ, wskazujące liczbę pacjentów oraz hospitalizacji w ramach, których sprawozdawano procedurę DBS w Polsce w latach 2016-2021 zostały zebrane w tabeli poniżej (Tabela 19) [34].

Tabela 19.  
Liczba pacjentów poddanych procedurze DBS w latach 2016-2021 – dane NFZ

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba hospitalizacji z rozpoznaniem głównym G20, w ramach których sprawozdano procedurę DBS	311	267	321	284	242	313

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Liczba pacjentów, dla których sprawzdano hospitalizacje z rozpoznanem głównym G20, w ramach których sprawzdano procedurę DBS</b>	243	206	256	240	206	257

## 5. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych, dotyczące finansowania ze środków publicznych terapii foslewodopa-foskarbidopa.

W ramach poszukiwania rekomendacji wybranych agencji HTA na świecie dotyczących finansowania foslewodopy-foskarbidopy w leczeniu PD uwzględniono następujące agencje:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) – Polska;
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) – Wielka Brytania;
- SMC (Scottish Medicine Consortium) – Szkocja;
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) – Kanada;
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) – Australia;
- HAS (Haute Autorité de Santé) – Francja;
- IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) – Niemcy.

Nie odnaleziono stanowisk polskiej AOTMiT, ani agencji europejskich (NICE, SMC, HAS, IQWiG) dotyczących finansowania interwencji będącej przedmiotem analizy. Na stronie internetowej brytyjskiej NICE widnieje informacja o planowanej na dzień 22 listopada 2023 r. publikacji stanowiska. 23 października 2023 roku opublikowano natomiast ostateczny projekt rekomendacji dla produktu leczniczego FLD/FCD w leczeniu pacjentów z zaawansowaną PD, reagujących na terapię lewodopą, u których pomimo terapii standardowej występują ciężkie fluktuacje motoryczne oraz hiperkinezy lub dyskinezy oraz u których nie można zastosować APO i DBS, bądź metody te nie przynoszą zadowalającego efektu terapeutycznego. Należy tu jednak zaznaczyć, że kryterium dotyczące APO i DBS było również zawarte w populacji wnioskowanej [49].

Proces oceny zasadności finansowania foslewodopy-foskarbidopy rozpoczęła również australijska agencja PBAC [50].

Kanadyjska agencja CADTH w lipcu 2023 roku opublikowała pozytywną rekomendację refundacyjną dla FLD/FCD stosowanej w leczeniu fluktuacji motorycznych u pacjentów z zaawansowaną PD reagującą na terapię lewodopą, spełniających łącznie następujące kryteria:

- nie osiąga się zadowalającej kontroli ciężkich fluktuacji ruchowych i hiperkinezy lub dyskinezy pomimo stosowania zoptymalizowanego leczenia dostępnymi kombinacjami terapii przeciw PD, w tym maksymalnymi tolerowanymi dawkami LD w połączeniu z CD, inhibitorem COMT, agonistą dopaminy, inhibitorem MAO-B i amantadyną,
- ciężka niepełnosprawność tj. co najmniej 25% czasu czuwania w stanie *off* i/lub trwającymi, uciążliwymi dyskinezami wywołanymi lewodopą pomimo próby zastosowania częstego dawkowania LD (co najmniej 5 dawek dziennie),

- przyjmowanie maksymalnych tolerowanych dawek LD, z uprzednio wykazaną odpowiedzią kliniczną,
- brak rozpoznania ciężkiej psychoza lub demencji,
- samodzielna lub z pomocą opiekuna możliwość obsługi systemu podawania leku [51].

Terapia FLD/FCD powinna być przepisywana przez neurologów, którzy są specjalistami od zaburzeń ruchu lub mają doświadczenie w leczeniu zaawansowanej PD [51].

Dodatkowo, analitycy CADTH wskazują, iż koszt FLD/FCD nie powinien być wyższy niż innych form terapii w leczeniu zaawansowanej PD. Zauważa się także, że wprowadzenie FLD/FCD, ze względu na formę podania leku, może doprowadzić do zwiększenia liczby pacjentów poszukujących leczenia, co zwiększa niepewność w zakresie wpływu na budżet [51].

Tabela 20.  
Rekomendacje agencji HTA

Terapia	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS	IQWiG
FLD/FCD	BR	W toku [49]	BR	PR [51]	W toku [50]	BR	BR

BR – brak rekomendacji, PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja

#### **Aktualizacja:**

W listopadzie 2023 brytyjska agencja NICE opublikowała pozytywną rekomendację refundacyjną dla FLD/FCD w leczeniu zaawansowanej PD, w populacji pacjentów reagujących na terapię lewodopą, u których występują ciężkie fluktuacje motoryczne oraz hiperkinezy lub dyskinezy, u których dotychczas stosowanie leczenia nie powiodło się, jeśli istnieją przeciwwskazania do zastosowania APO lub DBS, bądź terapie te są już nieskuteczne [52].

**Populacja w powyższej rekomendacji zgodna jest z populacją zawartą we wniosku refundacyjnym złożonym do NICE oraz odpowiada populacji refundacyjnej Duodopy.**

## 6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 6.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla produktu leczniczego ProDuodupa® stanowią dorośli pacjenci z zaawansowaną PD, u których dotychczasowe leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów (zgodnie z zapisami obowiązującego PrL B.90). Tym samym, populacja docelowa jest węższa niż ta określona w ChPL.

### 6.2. Interwencja

ProDuodupa® (foslewodopa/foskarbidopa, FLD/FCD) stosowana w ciągłym wlewie podskórnym (przez 24h) w indywidualnie ustalonej dawce, zgodnej z zapisami ChPL.

### 6.3. Komparatory

W ramach analiz HTA komparatorem dla foslewodopy/foskarbidopy będą:

- głęboka stymulacja mózgu (DBS),
- apomorfina (APO) w postaci infuzji podskórnej,
- lewodopa/karbidopa (LD/CD) w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG – produkt DuoDopa (DD).

#### Uzasadnienie:

Zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne w leczeniu zaawansowanej postaci PD, u pacjentów z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi oraz dyskinezami, pomimo stosowania zoptymalizowanej terapii złożonej (lewodopa w skojarzeniu z co najmniej jednym lekiem o odmiennym mechanizmie działania), zalecają: DBS lub apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych lub dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą (preparat DuoDopa).

W przypadku niepowodzenia terapii z zastosowaniem środków doustnych, pacjenci w Polsce mają dostęp do leczenia w ramach programu lekowego B.90 terapiami:

- apomorfina (APO) w postaci infuzji podskórnej,
- lewodopa/karbidopa (LD/CD) w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG – produkt DuoDopa (DD).

Dodatkowo, z kilkoma ograniczeniami, dla pacjentów dostępna jest również terapia DBS, rozliczana w ramach katalogu JGP.

W związku z zaleceniami wytycznych, aktualną praktyką oraz statusem refundacyjnym w Polsce, terapie te będą stanowić komparator w ramach analiz HTA

## 6.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej efekty terapeutyczne oceniane będą w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- Komplikacje późnego okresu choroby (czas spędzony w stanie *off*, czas spędzony w stanie *on*,)
- Pozaruchowe aspekty umiejętności w zakresie czynności codziennych (MDS-UPDRS I), ruchowe aspekty codziennego funkcjonowania (MDS-UPDRS II), objawy ruchowe (MDS-UPDRS III), powikłania ruchowe (MDS-UPDRS IV)
- Jakość snu (PDSS-2)
- Jakość życia (PDQ-39, EQ-5D-5L)
- Profil bezpieczeństwa:
- AE ogółem, SAE, AE prowadzące do przerwania terapii, AE związane z leczeniem, zgon
  - AE specjalnego zainteresowania, w tym: zdarzenia w miejscu infuzji, halucynacje lub psychozy, upadki i związane z nimi urazy, senność, polineuropatia, utrata masy ciała
  - AE szczegółowe: niepokój, omamy, zawroty głowy, upadki, dyskinezy, depresja, bezsenność, nasilenie PD, niedociśnienie ortostatyczne, nudności, zaparcia, zaburzenia chodu, zaburzenia mowy
  - AE związane z podaniem, w tym ropień w miejscu infuzji, zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji, rumień w miejscu infuzji, reakcja w miejscu infuzji, guzek w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, zakażenie rany pooperacyjnej, nadmierne ziarninowanie, powikłania założenia cewnika, rumień w miejscu nacięcia, wydzielina po zabiegu, ból związany z zabiegiem, odczyn w miejscu zabiegu, krwawienia związane z operacją, AE związane z elektrodami

### Uzasadnienie:

Punkty końcowe zostały wybrane na podstawie wyników badań, wytycznych praktyki klinicznej oraz wytycznych metodologicznych opracowanych przez EMA. Głównym celem terapeutycznym leczenia stosowanego w zaawansowanej postaci PD jest ograniczenie uciążliwych dla pacjenta objawów. W związku z tym w analizie skuteczności klinicznej należy ocenić poddać wpływ interwencji na wszystkie istotne punkty oceniające nasilenie choroby, funkcje motoryczne i niemotoryczne. Ze względu na fakt, że skala UPDRS, nawet jeśli wyodrębni się z niej tylko część III (ruchową), nie oddaje w jasny sposób stanu niepełnosprawności pacjenta, w ramach niniejszej analizy wykorzystane będą wyłącznie dowody naukowe oceniające pacjentów zgodnie ze zmodyfikowaną wersją skali

UPDRS (MDS-UPDRS). W ocenie skuteczności interwencji należy także uwzględnić wpływ na jakość życia pacjenta, co jest szczególnie istotne biorąc pod uwagę uciążliwy charakter choroby oraz jej silny wpływ na samopoczucie i zdolność do samodzielnego funkcjonowania.

W ramach analizy przeprowadzona zostanie również ocena bezpieczeństwa terapii. Analiza obejmować będzie zarówno bezpieczeństwo produktu leczniczego, jak i bezpieczeństwo jego podania. Lista działań niepożądanych szczegółowych oraz związanych z podaniem została stworzona na podstawie zdarzeń występujących „bardzo często” zgodnie z ChPL ocenianej interwencji i komparatorów.

## 7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

### 7.1. Foslewodopa-foskarbidopa

#### GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona; foslewodopa i inhibitor dekarboksylazy, kod ATC: N04BA07 [24].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Produodopa (foslewodopa/foskarbidopa) 240 mg/12 mg na ml roztwór do infuzji jest prolekiem składającym się z monofosforanu lewodopy i monofosforanu karbidopy (w stosunku 20:1) w roztworze do podawania w ciągłej infuzji podskórnej przez 24 godziny na dobę u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy nie są odpowiednio kontrolowani za pomocą aktualnego leczenia. Foslewodopa i foskarbidopa są przekształcane w warunkach in vivo do lewodopy i karbidopy. Lewodopa łagodzi objawy choroby Parkinsona po dekarboksylacji do dopaminy w mózgu. Karbidopa, która nie przekracza bariery krew-mózg, hamuje pozamózgową dekarboksylację lewodopy do dopaminy, co oznacza, że większa ilość lewodopy jest dostępna do transportu do mózgu i przekształcenia w dopaminę [24].

#### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy Produodopa jest przezroczystym do lekko opalizującego roztworem w szklanej fiolce. Roztwór nie powinien zawierać cząstek stałych. Produkt leczniczy Produodopa może być bezbarwny, żółty lub brązowy i może mieć fioletowy lub czerwony odcień. Roztwór może przybrać ciemniejsze zabarwienie po przekłuciu korka fiolki lub gdy jest w strzykawce [24].

#### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona odpowiadającej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i (lub) dyskinezy, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników [24].



## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt leczniczy Produodopa jest podawany w postaci ciągłego wlewu podskórnego, przez 24 godziny na dobę [24].

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Produodopa wymaga wykonania trzech czynności.

- Krok 1: Obliczenie dawki LE na podstawie leków zawierających lewodopę stosowanych w okresie aktywności pacjenta.
- Krok 2: Określenie godzinowej szybkości infuzji produktu leczniczego Produodopa.
- Krok 3: Określenie objętości dawki nasycającej [24].

Personel medyczny może dostosować początkową godzinową szybkość infuzji w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej u danego pacjenta. Godzinowa szybkość infuzji powinna być stosowana w sposób ciągły w czasie 24-godzinnej infuzji. W razie potrzeby personel medyczny może zaprogramować i umożliwić 2 różne szybkości godzinowej infuzji (niska/wysoka). Wszystkie szybkości infuzji mogą być dostosowywane w odstępach co 0,01 ml/godzinę (co odpowiada około 1,7 mg lewodopy/godzinę) i nie powinny przekraczać 1,04 ml/godzinę (lub około 4260 mg lewodopy na dobę [6000 mg foslewodopy na dobę]). W pompie zastosowano funkcję bezpiecznego dostępu do konfiguracji dawki, aby uniemożliwić pacjentom wprowadzanie zmian w zaprogramowanych wartościach przepływu lub w funkcji dawki dodatkowej [24].

Jeśli lekarz wyrazi na to zgodę, pacjent może samodzielnie podać sobie dodatkową dawkę w celu opanowania ostrych objawów OFF występujących podczas ciągłej infuzji. Objętość dawki dodatkowej można wybrać spośród 5 opcji. Funkcja dawki dodatkowej jest ograniczona do maksymalnie 1 dawki dodatkowej na godzinę. Jeśli pacjent zużyje 5 lub więcej dodatkowych dawek w ciągu 24-godzinnego/dobowego okresu leczenia, należy rozważyć zmianę podstawowej szybkości infuzji [24].

Produkt leczniczy Produodopa jest podawany podskórną, najlepiej w brzuch, omijając obszar o promieniu 5 cm od pępka. Podczas przygotowywania i podawania tego produktu należy stosować technikę aseptyczną. Zestaw infuzyjny (kaniula) może pozostać na miejscu nawet przez 3 dni, jeśli lek jest podawany w sposób ciągły. Należy zmieniać miejsce infuzji i używać nowego zestawu infuzyjnego przynajmniej co 3 dni. Zaleca się, aby nowe miejsca infuzji były oddalone o co najmniej 2,5 cm od miejsc używanych w ciągu ostatnich 12 dni [24].

## PRZECIWSKAZANIA

Produkt leczniczy Produodopa jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną,
- jaskrą z wąskim kątem przesączania,
- ciężką niewydolnością serca,
- ostrym udarem,
- ciężkimi zaburzeniami rytmu serca,

- przeciwwskazane jest stosowanie z produktem leczniczym Produodopa nieselektywnych inhibitorów MAO i selektywnych inhibitorów MAO typu A. Należy przerwać podawanie tych inhibitorów co najmniej na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Produodopa. Produkt leczniczy Produodopa można podawać równocześnie z zalecaną przez wytwórcę dawką inhibitora MAO o wybiórczym działaniu na MAO typu B (np. selegiliny chlorowodorek),
- chorobami, w których podawanie leków adrenomimetycznych jest przeciwwskazane, np. guz chromochłonny, nadczynność tarczycy oraz zespół Cushinga [24].

Lewodopa może aktywować czerniaka złośliwego i dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Produodopa u pacjentów z podejrzanymi, nierozpoznanymi zmianami skórnymi lub z czerniakiem w wywiadzie [24].

### **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI**

- Produkt leczniczy Produodopa nie jest zalecany w leczeniu polekowych reakcji pozapiramidowych.
- Należy zachować ostrożność, podając produkt leczniczy Produodopa pacjentom z ciężką chorobą sercowo-naczyniową lub płuc, astmą oskrzelową, chorobą nerek, wątroby lub endokrynną, lub z chorobą wrzodową albo drgawkami w wywiadzie.
- U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, u których utrzymują się zaburzenia rytmu serca, pochodzące z węzła przedsionkowo-komorowego lub komorowe, podczas początkowego dostosowania dawki należy szczególnie dokładnie monitorować czynność serca.
- Wszystkich pacjentów leczonych produktem leczniczym Produodopa należy dokładnie monitorować pod kątem rozwoju zaburzeń psychicznych, depresji z tendencjami samobójczymi i innych poważnych zaburzeń psychicznych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z psychozami występującymi w przeszłości lub obecnie. Większa częstość omamów może wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę w tym produkt leczniczy Produodopa. W takich przypadkach zaleca się przeanalizowanie stosowanego leczenia.
- Należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu leków przeciwpsychotycznych o właściwościach blokowania receptorów dopaminowych, szczególnie antagonistów receptora D2, a pacjenci powinni być dokładnie obserwowani pod kątem utraty skuteczności działania przeciwparkinsonowskiego lub nasilenia objawów parkinsonizmu.
- Pacjentów z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączania można leczyć produktem leczniczym Produodopa z zachowaniem ostrożności, pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane, a pacjent jest dokładnie monitorowany w kierunku zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego.
- Produkt leczniczy Produodopa może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne. Dlatego należy zachować ostrożność, jeśli produkt leczniczy Produodopa jest podawany pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze mogące powodować niedociśnienie ortostatyczne.

- U pacjentów z chorobą Parkinsona stosowanie lewodopy wiązano z sennością i epizodami nagłego zasypiania. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.
- Po nagłym odstawieniu leków przeciwparkinsonowskich obserwowano objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS), w tym sztywność mięśni, podwyższoną temperaturę ciała oraz zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, splątanie, śpiączka), a także zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej w surowicy. U pacjentów z chorobą Parkinsona rzadko obserwowano rabdomiolizę, wtórną do złośliwego zespołu neuroleptycznego, lub ciężkich dyskinez. Dlatego po nagłym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania lewodopy z karbidopą należy dokładnie obserwować pacjentów, a szczególnie pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne. Nie zgłaszano występowania NMS ani rabdomiolizy w związku z podawaniem produktu leczniczego Produodopa.
- Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem leczniczym Produodopa, mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, a w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido i hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się. W takich przypadkach zaleca się przeanalizowanie stosowanego leczenia.
- Badania epidemiologiczne wykazały, że u pacjentów z chorobą Parkinsona, w porównaniu do populacji ogólnej, występuje zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka. Nie wyjaśniono, czy zaobserwowane zwiększone ryzyko było spowodowane chorobą Parkinsona czy innymi czynnikami, takimi jak leki stosowane w chorobie Parkinsona. Dlatego podczas stosowania produktu leczniczego Produodopa, w każdym ze wskazań, zaleca się pacjentom i personelowi medycznemu regularną kontrolę w celu wykluczenia czerniaka. Najbardziej właściwe jest prowadzenie przez specjalistów (np. dermatologów) okresowych badań skóry.
- Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS) jest uzależnieniem prowadzącym do nadmiernego stosowania produktu, obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Przed rozpoczęciem leczenia należy ostrzec pacjenta i jego opiekunów o możliwym ryzyku DDS.
- W celu uniknięcia dyskinez wywołanych przez lewodopę może być konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego Produodopa.
- Podczas długookresowej terapii produktem leczniczym Produodopa zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu sercowo-naczyniowego oraz nerek.
- Produkt leczniczy Produodopa zawiera hydrazynę, produkt rozpadu foskarbidopy, która może być genotoksyczna i potencjalnie kancerogenna. Mediana dawki dobowej produktu leczniczego Produodopa wynosi około 2541 mg/dobę foslewodopy i 127 mg/dobę foskarbidopy. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 6000 mg foslewodopy i 300 mg foskarbidopy. Obejmuje to hydrazynę przy medianie ekspozycji do 0,2 mg/dobę i maksymalnej dawce 0,5 mg/dobę. Znaczenie kliniczne takiej ekspozycji na hydrazynę nie jest znane.

- Obniżona zdolność do obsługi systemu podawania leku może prowadzić do powikłań. W przypadku takich pacjentów, choremu powinien pomagać opiekun (np. pielęgniarka lub bliski krewny).
- Nagłe lub stopniowe nasilenie bradykinezji może wskazywać na niedrożność urządzenia i wymaga sprawdzenia w celu ustalenia przyczyny.
- U pacjentów leczonych produktami zawierającym lewodopę z karbidopą notowano polineuropatię. Przed rozpoczęciem leczenia należy określić, czy u pacjenta w przeszłości występowały objawy polineuropatii oraz znane czynniki ryzyka, a następnie regularnie obserwować.
- U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ProDuodopa zgłaszano zdarzenia w miejscu infuzji. W celu zmniejszenia ryzyka zaleca się przestrzeganie zasad aseptyki podczas stosowania tego leku oraz częste zmienianie miejsca infuzji. W badaniach klinicznych u niewielu pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu infuzji, wystąpiły również zakażenia w miejscu infuzji. Dlatego zaleca się uważne monitorowanie ciężkich reakcji w miejscu infuzji i zakażeń w miejscu infuzji [24].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Tabela 21.  
Zdarzenia niepożądane produktu leczniczego ProDuodopa [46]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ropień w miejscu infuzji, zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji	Zakażenie w miejscu infuzji
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niepokój, omamy	Nietypowe sny, pobudzenie, stan splątania, złudzenia, depresja, zaburzenia kontroli impulsów, bezsenność, zaburzenia psychotyczne, napady snu, zaburzenia snu, myśli samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Zaburzenia funkcji poznawczych, ortostatyczne zawroty głowy, dyskinezy, dystonia, bóle głowy, hipestezja, zjawisko ON-OFF, parestezje, polineuropatia, senność, omdlenia, drżenie
Zaburzenia serca	-	Nieregularna częstość pracy serca
Zaburzenia naczyniowe	-	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Duszność

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Rozdęcie brzucha, bóle brzucha, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, zaburzenia smaku, niestrawność, utrudnione polykanie, wzdęcie z oddawaniem gazów, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Kontaktowe zapalenie skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	-	Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rumień w miejscu infuzji, reakcja w miejscu infuzji, guzek w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji	Astenia, uczucie zmęczenia, zasinienie w miejscu infuzji, złuszczenie w miejscu infuzji, wynaczynienie w miejscu infuzji, krwiak w miejscu infuzji, krwotok w miejscu infuzji, stwardnienie w miejscu infuzji, stan zapalny w miejscu infuzji, podrażnienie w miejscu infuzji, naciek w miejscu infuzji, grudka w miejscu infuzji, świąd w miejscu infuzji, wysypka w miejscu infuzji, opuchlizna w miejscu infuzji, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy, ból
Badania diagnostyczne	-	Obniżona zawartość witaminy B6, zmniejszenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	-

#### PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Sp. z o.o. [24].

#### DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 marca 2023 r. [24].

#### STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Produodopa nie jest obecnie refundowany w Polsce.

## 7.2. Lewodopa z karbidopą w podaniu dojelitowym (Duodopa)

#### GRUPA FARMACEUTYCZNA

Leki stosowane w chorobie Parkinsona, lewodopa i inhibitor dekarboksylazy (kod ATC: N04BA02) [53].

## MECHANIZM DZIAŁANIA

Duodopa jest lekiem złożonym, będącym połączeniem lewodopy z karbidopą (w stosunku 4:1) w postaci żelu, przeznaczonego do ciągłego wlewu dojelitowego w zaawansowanej chorobie Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi oraz hiperkinezami i (lub) dyskinezami. Lewodopa, po zachodzącej w mózgu dekarboksylacji do dopaminy, łagodzi objawy choroby Parkinsona. Karbidopa, która nie przenika przez barierę krew-mózg, hamuje obwodową dekarboksylację lewodopy, dzięki czemu więcej lewodopy może się przedostać do mózgu i ulec przekształceniu do dopaminy. Bez jednoczesnego podania karbidopy konieczne byłoby podanie dużo większych dawek lewodopy w celu osiągnięcia pożądanego działania [53].

Dojelitowy wlew, z indywidualnie dostosowanymi dawkami produktu Duodopa, utrzymuje stężenie lewodopy w osoczu na stałym poziomie, w granicach indywidualnego okna terapeutycznego. Stabilizacja osoczowego stężenia lewodopy pozwala na uzyskanie znacznej i szybkiej poprawy w zakresie fluktuacji i dyskinez. Możliwość regulacji szybkości wlewu pozwala na minimalizację zmienności stanu pacjenta wynikającej z nierównomiernego przyswajania preparatów doustnych lewodopy oraz ograniczenie pulsacyjnego charakteru działania lewodopy obserwowanego przy podaniu doustnym [54]. Ominięcie początkowej części przewodu pokarmowego pozwala na stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami połykania. Dojelitowe podawanie preparatu Duodopa zmniejsza fluktuacje ruchowe i wydłuża okres działania dawki (faza *on*) u pacjentów, którzy otrzymywali tabletki z lewodopą i inhibitorem dekarboksylazy przez wiele lat [9].

## POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel dojelitowy o barwie prawie białej do żółtawej [53].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje motoryczne oraz hiperkineza i (lub) dyskineza, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników [53].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

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

- dawka poranna – zazwyczaj 5–10 ml (100–200 mg LD), nie więcej niż 15 ml (300 mg LD),
- dawka podtrzymująca – 1–10 ml/godz. (20–200 mg LD/godz.), zazwyczaj 2–6 ml/godz. (40–120 mg LD/godz.),
- dodatkowe dawki – w razie konieczności, w przypadku występowania zespołów hipokinetycznych w ciągu dnia, zazwyczaj 0,5–2 ml. W rzadkich przypadkach konieczne może

być podanie większej dawki. Jeśli liczba dodatkowych dawek przekroczy 5 na dobę, należy zwiększyć dawkę podtrzymującą [53].

Dawka powinna być indywidualnie dostosowana, w celu osiągnięcia optymalnej reakcji klinicznej, która oznacza maksymalizację okresu działania dawki (*on*) podczas dnia poprzez minimalizację liczby epizodów końca dawki (*off*) oraz czasu trwania spowolnienia ruchowego końca dawki, oraz minimalizację okresu działania dawki ze znaczną dyskinezą [53].

Lek stosuje się w ciągłym podaniu dojelitowym (bezpośredni wlew do dwunastnicy) za pomocą przenośnej pompy (Duodopa CADD-legacy). W tym celu pacjentowi zakłada się na stałe cewnik dojelitowy poprzez przezskórną gastrostomię endoskopową (PEG). U pacjentów, u których nie można wykonać PEG, należy rozważyć wykonanie gastrojejunostomii pod kontrolą radiologiczną. Założenie gastrostomii lub gastrojejunostomii oraz dostosowanie dawki leku należy przeprowadzić przy współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem neurologicznym [53].

Zalecane jest założenie tymczasowego cewnika nosowo-dwunastniczego w celu ustalenia, czy pacjent pozytywnie reaguje na taką metodę leczenia oraz w celu dostosowania dawki przed rozpoczęciem leczenia przez cewnik założony na stałe [53].

Preparat DuoDopa powinien być początkowo podawany w monoterapii, a w razie konieczności można podawać równocześnie inne leki stosowane w PD [53].

## PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancje pomocniczą. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, ciężką niewydolnością serca, ciężkimi zaburzeniami rytmu serca, ostrym udarem. Produktu Duodopa nie należy łączyć z nieselektywnymi inhibitorami MAO, ani z selektywnymi inhibitorami MAO typu A. Należy przerwać podawanie tych inhibitorów  $\geq 2$  tyg. przed rozpoczęciem leczenia. Produkt Duodopa można podawać równocześnie z zalecaną przez wytwórcę dawką inhibitora MAO o wybiórczym działaniu na MAO typu B (np. selegiliny chlorowoderek). Dodatkowo, u pacjentów z chorobami, w przypadku których podawanie leków adrenomimetycznych jest przeciwwskazane, np. guz chromochłonny, nadczynność tarczycy oraz zespół Cushinga. Lewodopa może aktywować czerniaka złośliwego i dlatego nie należy stosować produktu Duodopa u pacjentów z podejrzanymi, nierozpoznanymi zmianami skórnymi lub z czerniakiem w wywiadzie [53].

## SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Produkt Duodopa nie jest zalecany w leczeniu polekowych reakcji pozapiramidowych. Ponadto należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką chorobą sercowo-naczyniową lub płuc, astmą oskrzelową, chorobą nerek, wątroby lub endokrynną lub z chorobą wrzodową albo drgawkami w wywiadzie;

- przebyty zawał mięśnia sercowego oraz utrzymujące się zaburzenia rytmu serca, pochodzące z węzła przedsionkowo-komorowego lub komorowe: wskazane jest szczególnie dokładnie monitorowanie czynności serca podczas początkowego dostosowania dawki;
- psychozy w wywiadzie: zalecane jest szczególne monitorowanie. Wszystkich pacjentów leczonych produktem Duodopa należy dokładnie monitorować pod kątem rozwoju zaburzeń psychicznych, depresji z tendencjami samobójczymi i innych poważnych zaburzeń psychicznych;
- przy równoczesnym podawaniu leków przeciwpsychotycznych o właściwościach blokowania receptorów dopaminowych, szczególnie antagonistów receptora D2 należy obserwować czy nie nastąpiła utrata skuteczności działania przeciwparkinsonowskiego lub nasilenie objawów parkinsonizmu;
- przewlekła jaskra z szerokim kątem przesączania: leczenie jest dopuszczone pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane, a pacjent jest dokładnie monitorowany w kierunku zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego;
- nie należy łączyć produktu Duodopa z innymi lekami, których działaniem niepożądanym jest niedociśnienie ortostatyczne;
- należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, ze względu na możliwość wystąpienia senności;
- produkt Duodopa należy odstawić stopniowo;
- należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów;
- nowotwory: zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka;
- w przypadku znieczulenia ogólnego produkt Duodopa można stosować tak długo, dopóki pacjentowi wolno przyjmować doustnie płyny i leki;
- podczas długookresowej terapii produktem Duodopa zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu sercowo-naczyniowego oraz nerek;
- produkt Duodopa zawiera hydrazynę, produkt rozpadu karbidopy, która może być genotoksyczna i potencjalnie kancerogenna. Zalecana średnia dawka dobową produktu Duodopa wynosi 100 ml i zawiera 2 g lewodopy oraz 0,5 g karbidopy. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 200 ml;
- w badaniach produktu Duodopa obserwowano: ropień, bezoar, czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit, nadżerkę lub wrzód w miejscu założenia zgłębnika, krwotok jelitowy, niedokrwienie jelita, niedrożność mechaniczną jelit, perforację jelita, wgłobienie jelita, zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc (włączając zachyłkowe zapalenie płuc), odmę otrzewnową, zakażenia ran pooperacyjnych oraz posocznice, wgłobienie jelita;
- zespół dysregulacji dopaminowej (ang. Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS) jest uzależnieniem prowadzącym do nadmiernego stosowania produktu, obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą;



- u pacjentów leczonych żelem dojelitowym zawierającym lewodopę z karbidopą obserwowano polineuropatię [53].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Tabela 22.  
Działania niepożądane produktu leczniczego Duodopa [53]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
<b>AE związane ze stosowaniem leku</b>		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia aminokwasów (zwiększenie stężenia kwasu metylomalonowego), zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi, zmniejszenie łaknienia, niedobór witaminy B6, niedobór witaminy B12
Zaburzenia psychiczne	Niepokój, depresja, bezsenność	Nienormalne sny, pobudzenie, stan splątania, omamy, impulsywne zachowanie, zaburzenie psychiatryczne, napady snu, zaburzenie snu
Zaburzenia układu nerwowego	Dyskinezy, choroba Parkinsona	Zawroty głowy, dystonia, bóle głowy, hipestezja, zjawisko ON-OFF, parestezje, polineuropatia, senność, omdlenie, drżenie
Zaburzenia serca	-	Nieregularna częstość pracy serca
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ortostatyczne	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Duszność, ból części ustnej gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, zaparcia	Powiększenie obwodu brzucha, biegunka, suchość w jamie ustnej, zaburzenie smaku, niestrawność, utrudnione połykanie, wzdęcie z oddawaniem gazów, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Kontaktowe zapalenie skóry, nadmierna potliwość, obrzęk obwodowy, świąd, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Skurcze mięśni, ból szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Zmęczenie, ból, astenia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	-
<b>AE związane z wyrobami medycznymi i zabiegami</b>		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie rany pooperacyjnej	Zapalenie tkanki łącznej w miejscu nacięcia, zakażenie po zabiegu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, bóle w górnej części jamy brzusznej, zapalenie otrzewnej, odma otrzewnowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Zapalenie płuc / Zachyłstowe zapalenie płuc
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne ziarninowanie	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Powikłania założenia zglębnika	Przemieszczenie zglębnika, zamknięcie światła zglębnika
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Rumień w miejscu nacięcia, wydzielina po zabiegu, ból związany z zabiegiem, odczyn w miejscu zabiegu	Powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową, ból w miejscu nacięcia, pooperacyjne czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit, powikłania po zabiegu, uczucie dyskomfortu po zabiegu, krwotok po zabiegu

#### PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Polska Sp. z o.o.

#### DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17.11.2005 r.

#### STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Duodopa jest refundowany od 2017 r. w ramach programu lekowego B.90 [43].

## 7.3. Apomorfina (Dacepton)

#### GRUPA FARMACEUTYCZNA

Leki stosowane w chorobie Parkinsona, leki dopaminergiczne (kod ATC: N04B C07) [55].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Agonista receptorów dopaminergicznych (D1 i D2) [1, 55].

#### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Przezroczysty i bezbarwny do żółtawego roztwór do infuzji, podanie we wstrzyknięciach s.c. [55].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Fluktuacje ruchowe typu *on-off*, utrzymujące się pomimo indywidualnie dopasowanego leczenia lewodopą i/lub innymi agonistami dopaminy [55].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Pacjenci, którzy samodzielnie lub z pomocą opiekuna, mogą rozpoznać u siebie początek objawów stanu *off* i wykonać wstrzyknięcia. W czasie  $\geq 2$  dni przed rozpoczęciem leczenia apomorfina, należy przyjmować domperidon. Przed rozpoczęciem leczenia apomorfina należy także zoptymalizować terapię lewodopą i/lub innymi agonistami receptorów dopaminowych. Leczenie apomorfina należy rozpocząć w wyspecjalizowanym ośrodku. Dawkę ustala się dla każdego pacjenta indywidualnie, z zastosowaniem schematów zwiększającego się dawkowania, aż do uzyskania zadowalającej odpowiedzi ruchowej pacjenta. Całkowita dawka dobowych chlorowodoru apomorfiny nie powinna przekroczyć 100 mg, a pojedynczy bolus  $< 10$  mg/h [55].

W przypadku niewystarczającego opanowania objawów za pomocą przerywanych iniekcji lub konieczności przyjmowania  $> 10$  iniekcji/d, zalecana jest ciągła infuzja za pomocą minipompy lub pompy strzykawkowej, prędkość początkowa 1 mg chlorowodoru apomorfiny (0,1 ml)/h, zwiększenie szybkości infuzji nie powinno przekraczać 0,5 mg/h w odstępach nie mniejszych niż 4h. Dobowa dawka od 1 mg do 4 mg (0,1 ml do 0,4 ml), czyli 0,015–0,06 mg/kg mc./h. Infuzję należy podawać wyłącznie w czasie czuwania, miejsce infuzji należy zmieniać co 12 h [55].

Produkt Dacepton podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych za pomocą minipompy lub pompy strzykawkowej [55].

## PRZECIWSKAZANIA

Produkt Dacepton jest przeciwwskazany u pacjentów z depresją oddechową, otępieniem, chorobami psychicznymi lub niewydolnością wątroby. Nie należy podawać apomorfiny pacjentom, u których występuje odpowiedź „on” na lewodopę zakłócona ciężkimi dyskinezami lub dystonią. Przeciwwskazaniem jest także nadwrażliwość na apomorfina lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt Dacepton jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży  $< 18$  r.ż. [55].

## SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Choroby nerek, płuc lub układu krążenia oraz u osób ze skłonnością do nudności i wymiotów: należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu;
- rozpoczynanie leczenia u osób w podeszłym wieku i (lub) osłabionych: należy zachować dodatkową ostrożność;

- współistniejąca choroba serca lub przyjmowanie produktów leczniczych wazoaktywnych (leki przeciwnadciśnieniowe) szczególnie u pacjentów ze współistniejącą hipotonią ortostatyczną: należy zachować ostrożność ze względu na ryzyko niedociśnienia;
- pacjenci z ryzykiem niemiarowości typu *torsade de pointes*: należy zachować ostrożność ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT przy stosowaniu apomorfiny;
- guzki i stwardnienia w miejscach wstrzyknięć: należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia apomorfiny, można rozważyć też ultrasonoterapię;
- ryzyko niedokrwistości hemolitycznej i trombocytopenii: zalecane są kontrolne badania hematologiczne w regularnych odstępach czasu;
- równoczesna terapia innymi produktami leczniczymi, szczególnie o wąskim zakresie terapeutycznym: należy zachować ostrożność;
- zaburzenia neuropsychiczne: należy zachować ostrożność ze względu na możliwość zaostrzenia;
- prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn: należy zachować ostrożność ze względu na ryzyko senności i nagłego zaśnięcia;
- mogą wystąpić zaburzenia kontroli impulsów w tym patologiczny hazard, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne sprzedawanie lub kupowanie, niekontrolowane obżarstwo lub kompulsywne jedzenie;
- zawartość pirosiarczynu sodu, który może rzadko powodować ciężkie reakcje alergiczne i skurcz oskrzeli;
- zawartość sodu < 1 mmol sodu (23 mg) w 10 ml roztworu [55].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Tabela 23.  
Działania niepożądane produktu leczniczego apomorfina [55]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia psychiczne	-	zaburzenia neuropsychiczne (w tym przemijające łagodne stany splątania i omamy wzrokowe)
Zaburzenia układu nerwowego	-	Na początku leczenia może wystąpić przemijająca sedacja po podaniu dawki chlorowodoru apomorfiny, ustępująca zazwyczaj po kilku pierwszych tygodniach. Apomorfina powoduje senność. Stwierdzano także zawroty głowy i oszołomienie.
Zaburzenia układu oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Ziewanie
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Nudności i wymioty

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	guzki podskórne, stwardnienie, rumień, tkliwość uciskową i zapalenie tkanki podskórnej. Mogą także wystąpić różne reakcje miejscowe (np. podrażnienie, świąd, siniaczenie i ból).	-

#### PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EVER Neuro Pharma GmbH

#### DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20.03.2012 r.

#### STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Apomorfina jest refundowany od 2018 r. w ramach programu lekowego B.90 [43].

## 7.4. Głęboka stymulacja mózgu (DBS)

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Jest to metoda o długotrwałej skuteczności, która polega na implementacji stymulatora mózgu. Celem anatomicznym może być:

- jądro niskowzgórzowe (STN *subthalamic nucleus*),
- wewnętrzna część gałki bladej (GPi *globus pallidus interna*) [9].
- jądro brzuszne pośrednie wzgórza (VIM *ventral intermedius nucleus*) – rzadko wykonywane, gdyż jest skuteczne tylko w zahamowaniu drżenia, natomiast nie wywiera efektu na bradykinezie, ani fluktuacje motoryczne [23].

Przeprowadza się operację tzw. stereotaktyczną, podczas której umieszcza się w mózgu elektrody jednostronnie lub dwustronnie, elektrody są połączone z generatorem impulsów, umieszczonym podobojczykowo [23].

#### WSKAZANIA

Zaawansowana PD, rozpoznana na podstawie kryteriów *United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank*, czas od rozpoznania choroby  $\geq 5$  lat. Zabieg DBS oferowany jest pacjentom, którzy nie ukończyli 70 r.ż., w przypadku starszych pacjentów decyzja podejmowana jest indywidualnie z uwzględnieniem korzyści względem ryzyka. Warunkiem jest brak kontroli objawów, udokumentowany w dzienniczku

Hauser'a jako  $\geq 4$ h/d łącznego czasu w stanie *off* i/lub  $\geq 4$ h/d łącznego czasu w stanie *on* z uciążliwymi dyskinezami, mimo prób optymalizacji farmakoterapii doustnej. Pacjent kierowany do DBS powinien odpowiadać na leczenie lewodopą, różnica  $\geq 33\%$  wyniku uzyskanego w III części skali UPDRS pomiędzy stanem *off* i *on* [9].

## PRZECIWWSKAZANIA

Objawy otępienia, depresja i zaburzenia nastroju (inne niż związane ze stanem *off*), istotne objawy psychotyczne, istotne zmiany zanikowe oraz hiperintensywne zmiany w badaniu obrazowym (rezonans magnetyczny). Choroby współistniejące, które stanowią przeciwwskazanie do wszczęcia stymulatora [9].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

- Powikłania okołoperacyjne związane z implantacją stymulatora (m.in. ryzyko infekcji, krwotoku śródczaszkowego, zawału mózgu, przecieku płynu mózgowo-rdzeniowego, odmy wewnątrzczaszkowej, dezorientacji, napadu padaczkowego, zatorowości płucnej, bólu, rozejścia rany pooperacyjnej, miejscowego nagromadzenia płynu surowiczego, krwiaka, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia mózgu, ropnia mózgu, obrzęku mózgu) oraz z wymianą baterii [23].
- Problemy z funkcjonalnością wszczepionego wyrobu medycznego mogą obejmować: przesunięcie, przerwanie przewodu, nieprawidłowe działanie. Może wystąpić także reakcja alergiczna pacjenta na wyrób medyczny [23].
- Istnieje możliwość pogorszenia mowy, wystąpienia zaburzeń emocjonalnych (depresji, hipomanii, prób samobójczych), ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych (głównie w zakresie funkcji wykonawczych i fluencji słownej) [9]. Mogą też wystąpić zaburzenie wzroku, mowy i połykania, koordynacji ruchowej i równowagi, zmysłów, zaburzenia poznawcze i snu. Istnieje ryzyko kaszlu, uczucia szarpnięcia, braku skuteczności terapii, zmiany masy ciała [56].
- Nie potwierdzono skuteczności i bezpieczeństwa wśród pacjentów, u których wcześniej przeprowadzono ablację, u pacjentów z demencją, koagulopatiami, depresją, w ciąży [56].
- Jednoczesne leczenie za pomocą rozrusznika serca i DBS może nieść ryzyko wzajemnego oddziaływania, jednak opisano przypadki pacjentów u których stosowano oba wyroby medyczne. Nie należy przeprowadzać diatermii u pacjentów z DBS [23].

## STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zabieg wszczęcia stymulatora do DBS wykonywany jest w ramach lecznictwa szpitalnego (JGP A03).

## 8. Bibliografia

1. Szczeklik A, Gajewski P. *Interna Szczeklika*. Kraków 2021.
2. NICE. (2017) Parkinson's disease in adults: diagnosis and management Full Guideline. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061> (16.11.2021).
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, i in. (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. *Mov Disord*. 30(12):1591–1601.
4. Lemieszewska M, Zablocka A, Rymaszewska J. (2019) Parkinson's disease: Etiopathogenesis, molecular basis and potential treatment opportunities. *Postepy Hig Med Dosw* 73:256–268.
5. Jankovic J. (2023) UpToDate: Epidemiology, pathogenesis, and genetics of Parkinson disease. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-genetics-of-parkinson-disease>.
6. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. (2009) Parkinson's disease. *Lancet* 373(9680):2055–2066.
7. Davie CA. (2008) A review of Parkinson's disease. *Br. Med. Bull.* 86:109–127.
8. Chou KL. (2022) Clinical manifestations of Parkinson disease. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-parkinson-disease> (21.6.2022).
9. Bogucki A, Sławek J, Boczarska-Jedynak M. (2014) Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 10(1):15–22.
10. Sławek J. (2008) Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 4(3):119–124.
11. Rudzińska M, Gatkowska I, Mirek A. (2007) Poradnik Choroba Parkinsona Leczenie Farmakologiczne i Rehabilitacja. MSD.
12. Tsao-Wei L. (2023) Medical management of motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson disease - UpToDate. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-motor-fluctuations-and-dyskinesia-in-parkinson-disease> (31.7.2023).
13. Rodnitzky RL. (2022) Cognitive impairment and dementia in Parkinson disease. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/cognitive-impairment-and-dementia-in-parkinson-disease> (21.6.2022).
14. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Vaughan CG, Reich SG, Fishman PS, Weiner WJ. (2008) The evolution of disability in Parkinson disease. *Mov Disord* 23(6):790–796.
15. Sławek J. (2014) Choroba Parkinsona — jak właściwie rozpoznawać, skutecznie i bezpiecznie leczyć? *Forum Medycyny Rodzinnej* 8(6):281–291.
16. Reuter I, Góral M, Nowakowska-Kotas M. *Choroba Parkinsona*. Wrocław 2019.
17. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. (2018) Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Front. Neurol* 9:156.
18. Biercewicz M. (2019) WYBRANE SKALE PUNKTOWE STOSOWANE W GERIATRYCZNEJ OCENIE STANU CHOREGO. *Pielęgniarstwo w Opiece Długoterminowej* (1/2019):59–65.
19. Hoehn MM, Yahr MD. (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17(5):427–442.
20. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L, Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. (2004) Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov. Disord*. 19(9):1020–1028.
21. Zhao YJ, Wee HL, Chan Y-H, Seah SH, Au WL, Lau PN, Pica EC, Li SC, Luo N, Tan LCS. (2010) Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Mov. Disord*. 25(6):710–716.
22. Spindler MA. (2023) Initial pharmacologic treatment of Parkinson disease - UpToDate. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/initial-pharmacologic-treatment-of-parkinson-disease> (2.8.2023).
23. Chou K, Tarsy D. (2023) Device-assisted and lesioning procedures for Parkinson disease. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/device-assisted-and-lesioning-procedures-for-parkinson-disease>.
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego ProDuodopa. Dostęp: [https://www.abbvie.pl/content/dam/abbvie-dotcom/pl/documents/Produodopa\\_Charakterystyka\\_produkту\\_Leczniczego\\_09Mar2023.pdf](https://www.abbvie.pl/content/dam/abbvie-dotcom/pl/documents/Produodopa_Charakterystyka_produkту_Leczniczego_09Mar2023.pdf).

25. Boczarska-Jedynak M. (2017) Głęboka stymulacja mózgu w chorobie Parkinsona - kliniczne i techniczne aspekty leczenia. mp.pl, Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/159336.gleboka-stymulacja-mozgu-w-chorobie-parkinsona> (31.10.2022).
26. Sobstyl M, Ząbek M. (2012) Stereotaktyczna radiochirurgia w leczeniu chorób ruchu. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 46(1):52–62.
27. Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H, Wang Z. (2021) Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Health* 9:776847.
28. Ministerstwo Zdrowia. (2019) Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2020 Epidemiologia Polska Choroba Parkinsona. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization> (17.11.2021).
29. (2021) Świadczenia związane z chorobą Parkinsona i dystonią. NFZ Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/choroba-parkinsona-dystonia-oraz-informacje-o-realizacji-programu-lekowego> (15.7.2022).
30. Budzianowska A, Honczarenko K. Assesment of rest tremor in Parkinson's disease. *Neurol. Neuroch. Pol.* 42(1):12–21.
31. Campenhausen S von, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. (2005) Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 15(4):473–490.
32. Enders D, Balzer-Geldsetzer M, Riedel O, Dodel R, Wittchen H-U, Sensken S-C, Wolff B, Reese J-P. (2017) Prevalence, Duration and Severity of Parkinson's Disease in Germany: A Combined Meta-Analysis from Literature Data and Outpatient Samples. *Eur Neurol* 78(3–4):128–136.
33. Debata Medexpressu: Głęboka stymulacja mózgu. Dostęp: <https://www.medexpress.pl/tv/debata-medexpressu-gleboka-stymulacja-mozgu-84125/> (9.8.2023).
34. (2022) Świadczenia z rozpoznaniem choroby Parkinsona. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/swiadczenia-z-rozpoznaniem-choroby-parkinsona> (17.4.2023).
35. (2023) Uchwała Rady NFZ Nr 8/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv.6627.html> (21.3.2023).
36. Bogucki A, Budrewicz S, Gajos A, Kozirowski D, Rudzińska-Bar M, Sławek J. (2022) Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. *Pol. Przegl. Neurol* 18(2):61–84.
37. Sławek J, Bogucki A, Kozirowski D, Rudzińska M. (2016) Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg — rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol. Przegl. Neurol* 12(1):1–14.
38. Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol J-C, Fabbrini G, Ferreira J, Foltynie T, Mir P, Schrag A, Seppi K, Taba P, Ruzicka E, Selikhova M, i in. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Movement Disorders* n/a(n/a):
39. Halli-Tierney A, Luker J. (2020) Parkinson Disease. *American Academy of Family Physician* Dostęp: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp). (17.11.2021).
40. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, Suchowersky O, Rajput A, Lafontaine AL, Mestre T, Appel-Cresswell S, Kalia SK, Schoffer K, Zurowski M, Postuma RB, i in. (2019) Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ* 191(36):E989–E1004.
41. Bogucki A, Budrewicz S, Gajos A, Kozirowski D, Rudzińska-Bar M, Sławek J. (2023) Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (2023). *Polski Przegląd Neurologiczny* 0(0):
42. MZ. (2023) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r> (18.11.2023).
43. MZ. (2023) Program lekowy B.90 leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-na-1-marca-2023-r> (7.3.2023).
44. (2022) IDA programy lekowe. Dostęp: <https://idapro.pl/> (14.7.2022).
45. Pandemia opóźnia diagnostykę i leczenie choroby Parkinsona. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/263823> (14.7.2022).



46. Kwalifikacja do DBS - Dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak. Dostęp: <http://www.boczarska-jedynak.pl/parkinson/stymulatory-mozgu-dbs/kwalifikacja-do-dbs> (15.7.2022).
47. Zaborowska M, Rakoca MB, Wawrzyniak S, Maciejek Z. (2016) Przyczyny dyskwalifikacji pacjentów z chorobą Parkinsona z leczenia za pomocą głębokiej stymulacji mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny* 12(2):103–106.
48. Leczenie szpitalne – Mapy potrzeb zdrowotnych – Ministerstwo Zdrowia. MZ Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/leczenie-szpitalne/> (9.8.2023).
49. NICE. (2021) Foslevodopa-foscarbidopa for treating Parkinson’s disease with motor fluctuations [ID3876]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10772/documents/html-content> (19.11.2021).
50. Pharmaceutical benefits advisory committee (PBAC) meeting agenda. July 2023 PBAC meeting. PBAC Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/july-2023-pbac-meeting>.
51. CADTH. (2023) Reimbursement Review foslevodopa foscarbidopa. Dostęp: <https://www.cadth.ca/foslevodopa-foscarbidopa> (25.7.2023).
52. (2023) Foslevodopa–foscarbidopa for treating advanced Parkinson’s with motor symptoms | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta934/chapter/1-Recommendations> (22.1.2024).
53. Charakterystyka Produktu Leczniczego Duodopa.
54. Sławek J, Bogucki A. Dojelitowa postać lewodopy w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. *Neuroch. Pol.* 2010 44(4):396–403.
55. Charakterystyka Produktu Leczniczego Apomorfina.
56. Medtronic. Indications, Safety, and Warnings: Deep Brain Stimulation Therapy. Dostęp: <https://www.medtronic.com/uk-en/healthcare-professionals/therapies-procedures/neurological/deep-brain-stimulation/indications-safety-warnings.html> (22.11.2021).

## 9. Spis tabel

Tabela 1.	Czynniki ryzyka oraz czynniki protekcyjne zachorowania na PD [5].....	9
Tabela 2.	Ruchowe i pozaruchowe objawy PD charakterystyczne dla późnego okresu choroby [10].....	10
Tabela 3.	Kryteria rozpoznania idiopatycznej choroby Parkinsona [15, 16] .....	12
Tabela 4.	Kliniczne kryteria diagnostyczne PD opracowane przez MDS [8, 17] .....	13
Tabela 5.	Skala Hoehn & Yahr [19–21] .....	15
Tabela 6.	Skala MDS-UPDRS.....	15
Tabela 7.	Porównanie skali MDS-UPDRS z UPDRS [20] .....	16
Tabela 8.	Farmakologiczne opcje terapeutyczne stosowane w chorobie Parkinsona .....	18
Tabela 9.	Liczba pacjentów z PD na świecie, z podziałem na grupy wiekowe oraz procentowa zmiana względem 1990 roku.....	22
Tabela 10.	Chorobowość i zapadalność na chorobę Parkinsona w Polsce u osób powyżej 50 r.ż., dane na rok 2019 [28] .....	23
Tabela 11.	Liczba pacjentów poddanych terapiom stosowanym w zaawansowanej postaci PD [34, 35].....	25
Tabela 12.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia zaawansowanej postaci PD .....	26
Tabela 13.	Kryteria kwalifikacji do poszczególnych terapii w zaawansowanym PD wg polskich wytycznych [36].....	27
Tabela 14.	Podsumowanie najnowszych wytycznych europejskich dotyczących leczenia interwencyjnego zaawansowanej PD [38].....	28
Tabela 15.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia zaawansowanej postaci PD .....	30
Tabela 16.	Lista terapii doustnych dostępnych w leczeniu PD wraz ze statusem refundacyjnym w Polsce .....	33
Tabela 17.	Lista terapii interwencyjnych refundowanych w Polsce w leczeniu zaawansowanej PD wraz ze statusem refundacyjnym w Polsce.....	34
Tabela 18.	Liczba hospitalizacji rozliczonych z kodem JGP A03 oraz A04 w latach 2017-2022 – dane NFZ .....	41
Tabela 19.	Liczba pacjentów poddanych procedurze DBS w latach 2016-2021 – dane NFZ .....	41
Tabela 20.	Rekomendacje agencji HTA.....	44
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane produktu leczniczego ProDuodopa [46] .....	52
Tabela 22.	Działania niepożądane produktu leczniczego Duodopa [53] .....	57
Tabela 23.	Działania niepożądane produktu leczniczego apomorfina [55].....	60
Tabela 24.	Leki finansowane w leczeniu choroby Parkinsona [42] .....	67

## Aneks A. Leki finansowane w PD

Tabela 24.  
Leki finansowane w leczeniu choroby Parkinsona [42]

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Amantadinum	Viregyt-K, kaps., 100 mg	05909990320912	169.0	14,90	15,65	20,28	30%
Biperideni hydrochloridum	Akineton, tabl., 2 mg	05909991447311	167.0	10,47	10,99	14,69	30%
Biperideni hydrochloridum	Akineton, tabl., 2 mg	05909991265762	167.0	10,48	11,00	14,71	30%
Biperidenum	Akineton, tabl., 2 mg	05909990503834	167.0	10,64	11,17	14,87	30%
Biperidenum	Akineton, tabl., 2 mg	05909990193219	167.0	10,80	11,34	15,04	30%
Biperidenum	Akineton SR 4 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	05909990884216	167.0	12,42	13,04	17,18	30%
Levodopum + Benserazidum	Madopar, kaps., 200+50 mg	05909990095216	168.0	81,00	85,05	97,80	ryczałt
Levodopum + Benserazidum	Madopar 125 mg, kaps., 100+25 mg	05909990095018	168.0	42,44	44,56	53,31	ryczałt
Levodopum + Benserazidum	Madopar 125 mg, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 100+25 mg	05909990748723	168.0	42,44	44,56	53,31	ryczałt
Levodopum + Benserazidum	Madopar 250 mg, tabl., 200+50 mg	05909990095117	168.0	81,00	85,05	97,80	ryczałt
Levodopum + Benserazidum	Madopar 62,5 mg, kaps., 50+12,5 mg	05909990094912	168.0	21,22	22,28	27,97	ryczałt
Levodopum + Benserazidum	Madopar 62,5 mg, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 50+12,5 mg	05909990748624	168.0	21,22	22,28	27,97	ryczałt
Levodopum + Benserazidum	Madopar HBS, kaps., 100+25 mg	05909990377510	168.0	42,44	44,56	53,31	ryczałt
Levodopum + Carbidopum	Nakom, tabl., 250+25 mg	05909990175215	168.0	63,72	66,91	80,73	ryczałt
Levodopum + Carbidopum	Nakom Mite, tabl., 100+25 mg	05909990175314	168.0	38,88	40,82	49,57	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Levodopum + Carbidopum	Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg	05909990020416	168.0	78,24	82,15	94,89	ryczałt
Piribedilum	Pronoran, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	05909990846320	170.0	20,11	21,12	25,93	30%
Ropinirolum	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	05909990877683	170.0	21,55	22,63	28,22	30%
Ropinirolum	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	05909990878000	170.0	43,42	45,59	54,21	30%
Ropinirolum	Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	05909990878086	170.0	91,37	95,94	108,56	30%
Ropinirolum	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	05909990992607	170.0	31,56	33,14	38,74	30%
Ropinirolum	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	05909990992683	170.0	63,12	66,28	74,90	30%
Ropinirolum	ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	05909990992775	170.0	126,23	132,54	145,16	30%
Ropinirolum	Aropilo, tabl. powł., 0.25 mg	05909990731954	170.0	29,30	30,77	36,13	30%
Ropinirolum	Aropilo, tabl. powł., 0.5 mg	05909990731985	170.0	5,83	6,12	7,66	30%
Ropinirolum	Aropilo, tabl. powł., 1 mg	05909990732074	170.0	11,34	11,91	14,73	30%
Ropinirolum	Aropilo, tabl. powł., 2 mg	05909990732227	170.0	22,68	23,81	28,40	30%
Ropinirolum	Aropilo, tabl. powł., 5 mg	05909990732333	170.0	47,52	49,90	58,19	30%
Ropinirolum	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	05909990998586	170.0	25,92	27,22	32,81	30%
Ropinirolum	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	05909990998982	170.0	52,92	55,57	64,19	30%
Ropinirolum	Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	05909990999156	170.0	102,60	107,73	120,35	30%
Ropinirolum	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	05909991049294	170.0	23,76	24,95	30,54	30%
Ropinirolum	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	05909991049355	170.0	56,48	59,30	67,92	30%

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Ropinirolum	Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	05909991049393	170.0	113,40	119,07	131,69	30%
Ropinirolum	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	05909990990085	170.0	31,65	33,23	38,82	30%
Ropinirolum	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	05909990990092	170.0	63,31	66,48	75,10	30%
Ropinirolum	Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	05909990990108	170.0	126,61	132,94	145,56	30%
Ropinirolum	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	05909990988198	170.0	31,64	33,22	38,81	30%
Ropinirolum	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	05909990988204	170.0	63,29	66,45	75,07	30%
Ropinirolum	Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	05909990988242	170.0	126,60	132,93	145,55	30%
Ropinirolum	Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	05909990983582	170.0	31,10	32,66	38,25	30%
Ropinirolum	Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	05909990983803	170.0	62,21	65,32	73,94	30%
Ropinirolum	Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	05909990983971	170.0	125,93	132,23	144,86	30%
Ropinirolum	Requip, tabl. powł., 0,5 mg	05909990013685	170.0	5,89	6,18	7,72	30%
Ropinirolum	Requip, tabl. powł., 1 mg	05909990013890	170.0	11,79	12,38	15,20	30%
Ropinirolum	Requip, tabl. powł., 2 mg	05909990013586	170.0	23,59	24,77	29,37	30%
Ropinirolum	Requip, tabl. powł., 5 mg	05909990013968	170.0	58,86	61,80	70,09	30%
Ropinirolum	Requip-Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	05909990644728	170.0	31,02	32,57	38,16	30%
Ropinirolum	Requip-Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	05909990644612	170.0	63,12	66,28	74,90	30%
Ropinirolum	Requip-Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	05909990644636	170.0	125,16	131,42	144,05	30%

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Ropinirolum	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	05909990855766	170.0	31,32	32,89	38,48	30%
Ropinirolum	Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg	05909991033781	170.0	78,84	82,78	93,46	30%
Ropinirolum	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	05909991391485	170.0	42,12	44,23	52,85	30%
Ropinirolum	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	05909990855773	170.0	62,64	65,77	74,39	30%
Ropinirolum	Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	05909991033798	170.0	157,68	165,56	180,23	30%
Ropinirolum	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	05909991391683	170.0	84,24	88,45	101,07	30%
Ropinirolum	Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	05909990855780	170.0	125,28	131,54	144,16	30%
Ropinirolum	Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg	05909991033804	170.0	315,36	331,13	349,80	30%
Ropinirolum	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	05909990963874	170.0	29,70	31,19	36,78	30%
Ropinirolum	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	05909990964239	170.0	59,40	62,37	70,99	30%
Ropinirolum	Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	05909990964321	170.0	118,80	124,74	137,36	30%
Selegilini hydrochloridum	Segan, tabl., 5 mg	05909990746026	171.0	15,98	16,78	21,64	ryczałt
Selegilinum	Selgres, tabl. powl., 5 mg	05909990404315	171.0	13,50	14,18	18,48	ryczałt
<b>Idiopatyczna PD</b>							
Pramipexolum	Oprymea, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0,26+0,52+1,05 mg	05909991238773	170.0	15,66	16,44	19,05	30%
Pramipexolum	Oprymea, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1.05 mg	05909991238582	170.0	38,34	40,26	46,66	30%
Pramipexolum	Oprymea, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1.57 mg	05909991238629	170.0	56,70	59,54	69,99	30%
Pramipexolum	Oprymea, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2.1 mg	05909991238667	170.0	76,68	80,51	92,95	30%
<b>Otępienie w przebiegu PD</b>							

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Donepezil hydrochloride	Cogiton 10, tabl. powl., 10 mg	05909991024420	186.0	58,59	61,52	71,92	30%
Donepezil hydrochloride	Cogiton 10, tabl. powl., 10 mg	05907695215380	186.0	87,88	92,27	105,20	30%
Donepezili hydrochloridum	Donectil, tabl. powl., 10 mg	05909990683666	186.0	28,08	29,48	36,40	30%
Donepezili hydrochloridum	Donectil, tabl. powl., 5 mg	05909990683581	186.0	15,12	15,88	18,20	30%
Donepezili hydrochloridum	Donepezil Polfarmex, tabl., 10 mg	05909990877669	186.0	30,20	31,71	36,40	30%
Donepezili hydrochloridum	Donepezil Polfarmex, tabl., 5 mg	05909990877553	186.0	15,40	16,17	18,20	30%
Donepezili hydrochloridum	Memorion, tabl. powl., 10 mg	05909991403560	186.0	24,73	25,97	32,89	30%
Donepezili hydrochloridum	Memorion, tabl. powl., 5 mg	05909991398842	186.0	12,64	13,27	17,72	30%
Donepezili hydrochloridum	Symepezil, tabl. powl., 10 mg	05909991275778	186.0	27,00	28,35	35,27	30%
Donepezili hydrochloridum	Symepezil, tabl. powl., 5 mg	05909991275747	186.0	13,50	14,18	18,20	30%
Donepezilum	Apo-Doperil, tabl. powl., 10 mg	05909990770045	186.0	30,02	31,52	36,40	30%
Donepezilum	Apo-Doperil, tabl. powl., 10 mg	05902020661474	186.0	75,06	78,81	92,47	30%
Donepezilum	Apo-Doperil, tabl. powl., 5 mg	05909990770038	186.0	19,60	20,58	18,20	30%
Donepezilum	Cogiton 10, tabl. powl., 10 mg	05909991024413	186.0	34,34	36,06	36,40	30%
Donepezilum	Cogiton 5, tabl. powl., 5 mg	05909991024314	186.0	19,87	20,86	18,20	30%
Donepezilum	Donecept, tabl. powl., 10 mg	05909990689873	186.0	30,46	31,98	36,40	30%
Donepezilum	Donecept, tabl. powl., 5 mg	05909990689781	186.0	14,85	15,59	18,20	30%
Donepezilum	Donectil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	05909990851492	186.0	30,74	32,28	39,00	30%
Donepezilum	Donepex, tabl. powl., 10 mg	05909991056018	186.0	28,08	29,48	36,40	30%
Donepezilum	Donepex, tabl. powl., 5 mg	05909991055912	186.0	14,04	14,74	18,20	30%
Donepezilum	Donepezil Bluefish, tabl. powl., 10 mg	05909990814138	186.0	18,79	19,73	26,65	30%
Donepezilum	Donepezil Bluefish, tabl. powl., 5 mg	05909990814077	186.0	9,40	9,87	14,32	30%

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Donepezilum	Doneprion, tabl. powł., 10 mg	05909990776900	186.0	27,00	28,35	35,27	30%
Donepezilum	Doneprion, tabl. powł., 5 mg	05909990776870	186.0	15,12	15,88	18,20	30%
Donepezilum	Donesyn, tabl. powł., 10 mg	05909990657360	186.0	29,12	30,58	36,40	30%
Donepezilum	Donesyn, tabl. powł., 5 mg	05909990657353	186.0	15,12	15,88	18,20	30%
Donepezilum	Pamigen, tabl. powł., 10 mg	05909990726936	186.0	29,16	30,62	36,40	30%
Donepezilum	Pamigen, tabl. powł., 5 mg	05909990726929	186.0	14,58	15,31	18,20	30%
Donepezilum	Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	05909990798940	186.0	30,46	31,98	36,40	30%
Donepezilum	Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	05909990798933	186.0	21,49	22,56	18,20	30%
Donepezilum	Yasnal, tabl. powł., 10 mg	05909990993314	186.0	29,70	31,19	36,40	30%
Donepezilum	Yasnal, tabl. powł., 5 mg	05909990993215	186.0	20,09	21,09	18,20	30%
Donepezilum	Yasnal Q-Tab, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	05909990850204	186.0	29,70	31,19	36,40	30%
Donepezilum	Yasnal Q-Tab, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	05909990850075	186.0	20,09	21,09	18,20	30%
<b>Zaawansowana postać PD</b>							
Apomorphine	Dacepton, fiolki, 5 mg/ml	5909991247904	1177.0	846,72	889,06	889,06	bezpłatnie
Levodopa + Decarboxylase inhibitor	Duodopa, kasetki, 20+5 mg/ml	5909990419135	1162.0	2 773,53	2912,21	2912,21	bezpłatnie