



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej

Wniosek o objęcie refundacją
leku: Dacepton (apomorphini hydrochloridum)
w ramach programu lekowego
Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za
pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4351-7

Data ukończenia: sierpień 2013

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AE – Działanie niepożądane (ang. Adverse Event)

AIMS – (ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*) Skala Oceny Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

b/d – brak danych

ch.P – choroba Parkinsona

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności

COMT – Metylotransferaza katecholowa

CSI – (ang. *continuous subcutaneous infusion*) – ciągła infuzja podskórna, podskórny wlew ciągły

DBS – (ang. *Deep Brain Stimulation*) głęboka stymulacja mózgu

DBS STN – (ang. *subthalamic nucleus deep brain stimulation*) – obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych

EFNS – (ang. *European Federation of Neurological Societies*) – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych

GFR – (ang. *glomerular filtration rate*) współczynnik przesączania kłębuszkowego

GRADE – (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) system oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

H&Y - skala Hoehn i Yahr

IS – Wynik istotny statystycznie

FDA – (ang. *Food and Drug Administration*) Agencja ds. Żywności i Leków

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U...)

MAO - B Monoaminooksydaza B (ang. *Monoamine Oxidase B*) – monoaminooksydaza B

MD – (ang. *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MF– (ang. *motor fluctuations*) Fluktuacje motoryczne

ND – Nie dotyczy

NICE – (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) Agencja HTA w Anglii i Walii

NMSE – (ang. *mini mental state examination*) – test oceny mentalności

NNT – (ang. *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NOS – (ang. *The Newcastle-Ottawa*) – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych

OR - (ang. *Odds Ratio*) Iloraz szans

OTD – Optymalna terapia doustna

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

SGA – (ang. *Subjective Global Assessment*) subiektywna ocena ogólna

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

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

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

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

TRAS - trastuzumab

WSST - (ang. Webster Step Seconds Test) - Test Szybkości Stawiania Kroków

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Ewopharma AG Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ewopharma AG Sp. z o.o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ewopharma AG Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę innych przedsiębiorców – Abbott Products GmbH

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Abbott Products GmbH

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	8
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia.....	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności – skuteczność kliniczna	42
3.3.2.1. Ocena skuteczności APO [redacted]	42
3.3.2.2. Ocena skuteczności APO [redacted]	46
3.3.2.3. Ocena skuteczności APO [redacted]	46
3.3.2.4. Ocena skuteczności APO [redacted]	50
3.3.2.5. Ocena skuteczności APO [redacted]	51
3.3.3. Wyniki oceny skuteczności – skuteczność praktyczna	52
3.3.3.1. Ocena skuteczności APO [redacted]	52
3.3.3.2. Ocena skuteczności APO [redacted]	56
3.3.3.3. Ocena skuteczności APO [redacted]	59
3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	60
3.3.4.1. Bezpieczeństwo stosowania APO [redacted]	60
3.3.4.2. Bezpieczeństwo stosowania APO [redacted]	64

3.3.4.3. Ocena bezpieczeństwa APO CSI	65
3.3.4.4. Ocena bezpieczeństwa APO CSI	65
3.3.4.5. Bezpieczeństwo stosowania APO CSI	67
3.3.4.6. Bezpieczeństwo	67
3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	67
3.4. Podsumowanie analizy klinicznej	69
4. Ocena analizy ekonomicznej	72
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	72
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	72
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	76
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy	77
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	77
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	77
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	78
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	79
4.5.4. Obliczenia własne Agencji	81
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej	81
5. Ocena analizy wpływu na budżet	82
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	84
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	84
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	84
5.3.2. Analiza podstawowa – apomorfina jest jedyną rozważaną formą terapii chorych w danym wskazaniu	85
5.3.3.	86
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	87
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	87
6.	88
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	88
8. – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	88
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	90
9.1. Rekomendacje kliniczne	90
9.2. Rekomendacje refundacyjne	91
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	91
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	92
11. Opinie ekspertów	93
12. Kluczowe informacje i wnioski	94
13. Źródła	101
14. Załączniki	102

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-460-17140-4/AD/13 (07.06.2013)

Termin ustawy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

21.08.2013 r.

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Produkt leczniczy: Dacepton (apomorphini hydrochloridum), roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji, 10 mg/ml (50mg/5ml), ampułki 5ml, kod EAN: 59099909599600 w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie (ICD-10 G-20)”

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

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

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

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- [redacted]
- inne:

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Ewopharma AG Sp. z o.o.

Świętokrzyska 36/16, 00-116 Warszawa

Świętokrzyska 36 lok. 16

00-116 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Ewopharma AG Sp. z o.o

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające lewodopę podawaną łącznie z karbidopą lub benserazydem:

Merck Sharp & Dohme B.V. / Sinemet CR 200/50
MSD Polska Sp.z o.o. / Sinemet CR 200/50
Roche Polska Sp. z o.o. / Madopar, Madopar 62,5, Madopar 125, Madopar 250, Madopar HBS
Roche Farma S.A. / Madopar, Madopar 250
Sandoz GmbH / Dopamar, Dopamar mite, Nakom, Nakom mite
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o., Polska / Belepar

2. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające lewodopę z karbidopą i entakaponem:

Orion Corporation / Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion, Stalevo

3. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające bromokryptynę:

Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM / Bromocorn
Meda Aktiebolag / Parlodel
Meda Pharmaceuticals / Parlodel
Meda Pharma / Parlodel
Sandoz GmbH / Bromergon

4. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające pirybedyl:

Les Laboratoires Servier / Pronoran
Servier Hellas Pharmaceutical Ltd. / Pronoran

5. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające ropinirol:

Arrow Poland S.A. / Ropinirole Arrow
AXXON Sp. z o.o. / Ropinir
GlaxoSmithKline Export Ltd. / Adartrel, Requip, Requip-Modutab
Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. / Parnirol
Krka d.d., Novo mesto / Rolpryna SR
Orion Corporation / Ceuronex
STADA Arzneimittel AG / Ropinstad
Temapharm Sp. z o.o. / Aropix
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. / Aparxon, Aparxon PR, Lirona
TORRENT PHARMA GmbH / Ropitor
Vipharm S.A. / Aropilo

6. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające selegilinę:

Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd. / Jumex
ICN Polfa Rzeszów S.A. / Selgres
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. / Segan

7. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające biperiden:

Desma GmbH / Akineton, Akineton SR 4 mg,
Laboratorio Farmaceutico S.I.T. / Akineton

8. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające triheksyfenidyl:

Hexal Polska Sp. z o.o., / Parkopan 2, Parkopan 5

9. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające amantadynę:

Egis Pharmaceuticals PLC / Viregyt-K
Merz Pharmaceuticals GmbH / Amantix

10. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające tolkapon:

Meda AB / Tasmar

11. Leki dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające rasagilinę:

Teva Pharmaceuticals Europe B.V./ Azilect

Źródło: Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Leczniczych z dnia 8 marca 2012 r. (<http://dziennikmz.mz.gov.pl/>); <http://bil.aptek.pl/>

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 7 czerwca 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 7 czerwca 2013 r., znak: MZ-PLA-460-17140-4/AD/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Dacepton, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, kod EAN: 5909990959600 w ramach programu lekowego: Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Do zlecenia dołączono komplet dokumentacji złożony przez Wnioskodawcę.

Wnioskodawca przekazał następujące analizy HTA:

Analiza kliniczna: Dacepton® (apomorfina) w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych w przebiegu choroby Parkinsona, [REDAKTOWANE], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2 stycznia 2012 r.

Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny: Dacepton® (apomorfina) w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych w przebiegu choroby Parkinsona, [REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: Dacepton® (apomorfina) w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych w przebiegu choroby Parkinsona, [REDAKTOWANE] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2 stycznia 2012 r.

Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny: Dacepton® (apomorfina) w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych w przebiegu choroby Parkinsona, [REDAKTOWANE] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 2 stycznia 2012 r.

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 20 czerwca 2013 r. poinformowano MZ o niezgodnościach przedłożonych analiz dla leku Dacepton względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

Pismem z dnia 8 lipca 2013 r., znak: MZ-PLR-460-19017-1/KWA/13 (data wpływu do Agencji 9 lipca 2013 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Dacepton, przedłożone przez firmę Ewopharma AG Sp. z o.o. w dniu 11 lipca 2013 r. Dokumentacja zawierała zaktualizowane analizy:

Produkt leczniczy Dacepton nie był finansowany ze środków publicznych w Polsce.

W trakcie pracy nad zleceniem zwrócono się o opinie do 9 ekspertów klinicznych, z których 3 udzieliło odpowiedzi.

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

Wnioskowana technologia nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

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

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokument, Nr i data wydania	Stanowisko/Rekomendacja
Duodopa (lewodopa +	Stanowisko Rady Przejrzystości nr	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za uzasadnione finansowanie produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) we wskazaniu: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

Świadczenie	Dokument, Nr i data wydania	Stanowisko/Rekomendacja
karbidopa)	77/2012 z dnia 10 września 2012 r.	<p>zaawansowanej choroby Parkinsona w ramach programu lekowego pod warunkiem zawężenia wskazań do osób, które mają przeciwwskazania do stosowania „głębokiej stymulacji mózgu”. Ponadto Rada nie zaleca [redacted] i zaleca przyjęcie mechanizmu dzielenia ryzyka prowadzącego do zapewnienia efektywności kosztowej przez obniżenie ceny produktu do [redacted]. Dla pacjenta produkt powinien być bezpłatny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada podziela ocenę The Movement Disorder Society zgodnie z którą dostępne wyniki badań wskazują, że dojelitowe wlewy lewodopy są terapią prawdopodobnie skuteczną w przypadku fluktuacji ruchowych i dyskinez. Stosowanie tej metody jest związane z akceptowalnym ryzykiem powikłań. Biorąc pod uwagę próg opłacalności wynoszący 99 543 zł/QALY przedmiotowa technologia jest nieopłacalna ze względu na znacznie przekroczony wskaźnik ICUR wynoszący w zależności od przyjętego wariantu w analizie podstawowej około [redacted]. Aby uzyskać akceptowalny współczynnik kosztów efektywności należałoby obniżyć cenę preparatu Duodopa do około [redacted] (biorąc pod uwagę wyn ki analizy podstawowej z perspektywy płatnika oraz wspólnej, w zależności od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka). Technologia ma status leku sierocego.</p>
Neupro (rotygotyna)	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2012, nr 53/2012, nr 54/2012, nr 55/2012, nr 56/2012, nr 57/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 46/2012 Prezesa AOTM z dnia 22 sierpnia 2012 r</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN: 5909990587636, EAN: 5909990587643 EAN:5909990587667, EAN: 5909990587674, EAN: 5909990587711, EAN:5909990587728), we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rotygotyna ma podobną skuteczność jak ropinirol, jest jednak znacznie droższa. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587636) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) (EAN 5909990587636) we wskazaniu: leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy. Wyniki porównań pośrednich i bezpośrednich rotygotyny z komparatorami proponowanymi w materiałach dostarczonych przez Wnioskodawcę, nie wskazują istotnych statystycznie różnic na korzyść rotygotyny w zakresie istotnych klinicznie badanych punktów końcowych, natomiast w grupach rotygotyny istotnie statystycznie częściej obserwowano dyskinezy. Wyniki analiz ekonomicznych Wnioskodawcy jednoznacznie wskazują, że objęcie rotygotyny refundacją wygeneruje wyższe koszty inkrementalne zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i poszerzonej perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia + pacjent).</p>
Tasmar (tolkapon)	Stanowisko Rady Konsultacyjne nr 69/21/2010 z dnia 4 października 2010 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych leku Tasmar (tolkapon) w leczeniu choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie przedstawiono przekonujących danych dotyczących przewagi w zakresie efektywności klinicznej i kosztowej tolkaponu nad entakaponem, innym inhibitorem COMT, który był już oceniany i uzyskał negatywną rekomendację Rady. Ponadto, istnieją doniesienia o mniej korzystnym profilu bezpieczeństwa tolkaponu w porównaniu do entakaponu, wobec czego Rada nie rekomenduje finansowania to kaponu ze środków publicznych.</p>
Stalevo (lewodopa, karbidopa, entakapon)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 45/13/2010 dnia 21 czerwca 2010 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych preparatu złożonego levodopum, carbidopum, entacaponum (Stalevo) w chorobie Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że wobec poprzedniego negatywnego stanowiska dotyczącego entakaponu oraz wyższego kosztu preparatu złożonego Stalevo® niż koszt poszczególnych składników preparatu, nie ma podstaw do rekomendowania finansowania tego produktu leczniczego ze środków publicznych.</p>
Comtess (entakapon)	Stanowisko nr 17/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych entakaponu (Comtess) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione dowody naukowe wskazują na przewagę entakaponu nad placebo w zakresie kontroli objawów choroby Parkinsona, ale sugerują również niższą efektywność kliniczną od innych preparatów stosowanych w połączeniu z lewodopą. Koszt terapii entakaponem jest bardzo wysoki i nie znajduje uzasadnienia w lepszej efektywności klinicznej lub bezpieczeństwie leczenia. Przedstawiona przez wnioskodawcę nieaktualna i niewiarygodna analiza ekonomiczna uniemożliwia</p>
Azilect (rasagilina)	Stanowisko nr 16/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych rasagiliny (Azilect) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił analiz porównujących rasagilinę do selegiliny, leku z tej samej grupy inhibitorów MAO-B, powszechnie stosowanego, dużo mniej kosztownego i refundowanego ze środków publicznych w Polsce. Rasagilina jest efektywna w porównaniu do placebo, ale brak możliwości porównania z selegiliną uniemożliwia określenie wartości terapeutycznej w warunkach praktyki klinicznej oraz jest przyczyną niskiej wiarygodności analiz ekonomicznych. Dodatkowym argumentem za stosowaniem rasagiliny miałyby być jej domniemane działanie neuroprotektyjne, ale nie przedstawiono wiarygodnych danych wskazujących na</p>

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

Świadczenie	Dokument, Nr i data wydania	Stanowisko/Rekomendacja
		takie działanie u chorych na chorobę Parkinsona.
Neupro (rotygotyna)	Stanowisko nr 15/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych rotygotyny (Neupro) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie: Przedstawione dowody naukowe wskazują, że jakkolwiek rotygotyna ma przewagę nad placebo w zakresie kontroli objawów choroby Parkinsona, jednak jest mniej skuteczna od innego agonisty dopaminy – ropirinolu, leku obecnie refundowanego ze środków publicznych w Polsce. Nie przedstawiono dowodów, iż odmienna od innych leków stosowanych w tym schorzeniu droga podania – system transdermalny, przekłada się na dodatkowy efekt terapeutyczny lub jest bezpieczniejsza dla pacjenta. Przedstawione analizy ekonomiczne są niewiarygodne i nie pozwalają na wnioskowanie co do kosztów terapii rotygotyną.</p> <p>Wyraźnie wyższy koszt jednostkowy leku oraz niższa od porównywanego preparatu efektywność kliniczna sugerują jednak, że terapia rotygotyną jest droższa i nie daje przy tym dodatkowych korzyści klinicznych.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: G.20 - choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona (ChP) jest przewlekłym zaburzeniem pozapiramidowego ośrodkowego układu nerwowego wywołanym degeneracją komórek dopaminergicznych istoty czarnej śródmózgowia odpowiedzialnych za produkcję dopaminy. Choroba postępuje w czasie, poczynając od występowania umiarkowanych zaburzeń ruchowych w postaci problemów z poruszaniem się i aktywnością życia codziennego we wczesnym stadium, aż do osiągnięcia ciężkiej niesprawności w stadium zaawansowanym prowadzącej do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób. Dodatkowo stan pacjenta pogarszają zaburzenia pozaruchowe (m.in. depresja, otępienie, zaburzenia snu, zaburzenia wegetatywne).

Na początku choroby dominują objawy ruchowe charakterystyczne dla zespołów parkinsonowskich: drżenie spoczynkowe, sztywność, bradykineza, problemy z zachowaniem równowagi. Symptomy te łatwo wówczas poddają się leczeniu farmakologicznemu. W późnym okresie choroby, w wyniku długotrwałego stosowania lewodopy uznawanej za złoty standard w leczeniu ChP, występują dodatkowo fluktuacje ruchowe i dyskinezy. Fluktuacje ruchowe przejawiają się w formie nieregularnych zmian sprawności ruchowej pacjenta. Obejmują one opóźnienie działania leku (delayed on), skrócenie czasu jego działania (wearing off), brak efektu leczniczego (dose failure) oraz tak zwany zespół przełączenia (on/off phenomenon), podczas którego występują naprzemienne okresy działania i braku działania leku. Dyskinezy są to niezamierzone i nieskoordynowane ruchy o zróżnicowanym natężeniu, mające charakter dystoniczny lub płasawiczny. Najczęściej obserwowanymi są dyskinezy szczytu dawki (peak-dose dyskinesia), ujawniające się w fazie on w momencie uzyskania przez lewodopę maksymalnego stężenia w osoczu, dyskinezy dwufazowe, gdy narasta stężenie lewodopy w osoczu i pacjent przechodzi z fazy off do fazy on lub dyskinezy stanu off (końca dawki) – najczęściej nocna lub ranna dystonia stopy. Dyskinezy mogą przejawiać się również w postaci nagłego zatrzymania chodu (freezing).

Powikłania choroby Parkinsona mają swoje źródło zarówno w postępie samej choroby, jak i w rodzaju podjętej farmakoterapii. Uważa się, że główną przyczyną rozwoju powikłań ruchowych jest pulsacyjne stymulowanie neuronów dopaminowych prądkowia przez przyjmowane leki (L-DOPA). Pozostałymi powikłaniami związanymi z chorobą Parkinsona są: zapalenie płuc (wywołane osłabieniem odruchu kaszlowego i większą wrażliwością na infekcje), zakażenie układu moczowego (wywołane zaburzeniami funkcjonowania pęcherza moczowego i zaleganiem moczu), upadki i ich następstwa. (Szczeklik 2011, Sławek 2008, Bogucki 2010)

Epidemiologia

Częstość występowania wynosi ok. 120/100 000, zapadalność roczna – 5-24/100 000. Współczynniki chorobowości zależne od wieku i płci wskazują na wyższe ryzyko zachorowania w grupie mężczyzn w porównaniu z grupą kobiet (3:2). Choroba objawia się głównie u osób w wieku powyżej 50 lat, a ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Zachorowanie przed 40 r.ż. przemawia za przyczyną genetyczną. Po 70 r.ż. częstość zachorowań jest 10-krotnie większa niż w populacji ogólnej. (Szczeklik 2011) Według raportu Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku” rozpowszechnienie choroby Parkinsona w populacji ogólnej wynosi w Polsce około 0,3%. (GUS 2004)

Oszacowania wnioskowanej populacji według opinii ekspertów przedstawia poniższa tabela:

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

Tabela 2. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Populacja
[REDACTED]	„Liczbę chorych, u których należałoby rozważyć stosowanie wlewów z apomorfina można szacować w oparciu o dane dotyczące częstości wykonywanych zabiegów DBS. Wydaje się, że liczba tych chorych w skali kraju może kształtować się na poziomie ok. 300-400 chorych rocznie.”
[REDACTED]	„Jest to niewielki odsetek chorych z chorobą Parkinsona (...) – ok. 5% chorych z chorobą Parkinsona (nie ma badań w Polsce, oszacowanie wynika z oceny grupy pozostających pod opieką w danym ośrodku).”
[REDACTED]	„Liczba osób leczonych w Polsce to około 300-350 chorych w wskazanej populacji, przy około 100 nowozdiagnozowanych rocznie. Apomorfina byłaby stosowana u około 35-40% chorych rocznie.”

Etiologia i patogeneza

Etiologia nie została jednoznacznie ustalona. W większości przypadków jest zapewne wieloczynnikowa i zależy od współdziałania licznych czynników genetycznych i środowiskowych. Ryzyko zachorowania zwiększają prawdopodobnie mutacje genów **HTRA2**, **LRRK2**, **NR4A2**, **NDUFV2**, **ADH3**, **FGF20**, **GBA** i **MAPT**. Większość genów zmutowanych w ChP koduje białka związane z czynnością mitochondriów (Szczeklik 2011).

Obraz kliniczny

Objawy ruchowe choroby Parkinsona

Cztery główne objawy choroby, które są podstawą rozpoznania choroby to:

- drżenie występujące w spoczynku,
- spowolnienie ruchowe,
- sztywność mięśni,
- zaburzenia stabilności postawy (Rudzińska 2007).

Powikłania ruchowe późnego okresu choroby Parkinsona

– fluktuacje:

- opóźnienie działania leku (delayed on)
- skrócenie działania leku (wearing off)
- brak efektu (dose failure)
- nagłe pogorszenia niezwiązane z lekiem - tak zwany zespół przełączenia (on-off)

– dyskinezy:

- płasawicze (szczytu dawki, dwufazowe)
- dystoniczne (early morning dystonia, off dystonia during day)
- nagłe zatrzymanie chodu - w okresie działania leków (freezing-on) lub w okresie, kiedy leki już nie działają (freezing-off) (Sławek 2008)

Objawy pozaruchowe choroby Parkinsona

Najwcześniejszymi objawami pozaruchowymi, występującymi na początku choroby lub wyprzedzającymi typowe objawy ruchowe o nawet kilka lat, są: zaburzenia węchu i smaku, zaparcia i depresja. Objawy te nie są jednak swoiste dla ch.P. Objawy uszkodzenia układu autonomicznego w ch.P. nasilają się wraz z czasem trwania choroby (Rudzińska 2007).

Pozaruchowe objawy choroby Parkinsona charakterystyczne dla późnego stadium choroby:

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

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

Powikłania polekowe w chorobie Parkinsona

Niektóre z późnych objawów ch.P. wiążą się z wieloletnim leczeniem lewodopą lub agonistami receptoradopaminowego. Początek terapii lewodopą powoduje z reguły dużą poprawę sprawności chorych, która utrzymuje się przez kilka lat (tzw. „miesiąc miodowy” leczenia). Zazwyczaj już po 3-5 latach leczenia aż u 50% chorych pojawiają się specyficzne zaburzenia ruchowe zwane fluktuacjami i dyskinezami. Fluktuacje polegają na występowaniu wyraźnych zmian sprawności ruchowej chorych w ciągu doby, natomiast dyskinezy to niekontrolowane przez chorego, mimowolne ruchy kończyn i tułowia występujące najczęściej na szczycie działania leku, w okresie najlepszej sprawności (tzw. dyskinezy szczytu dawki). Nasilenie fluktuacji i dyskinez może być bardzo różne, od trudnych do zaobserwowania do uniemożliwiających normalny chód czy jedzenie (Sławek 2008).

Diagnostyka

Rozpoznanie może sprawiać trudności, zwłaszcza we wczesnym okresie choroby. Objawy pozaruchowe mogą wyprzedzać wystąpienie zaburzeń ruchowych. Nie uzgodniono jak dotąd powszechnie obowiązujących kryteriów rozpoznania. Rozpoznanie kliniczne ChP nadal opiera się na identyfikacji podstawowych objawów ruchowych związanych z niedoborem dopaminy w układzie czarnoprążkowiowym. Najczęściej stosowane kryteria rozpoznania idiopatycznej ChP opracowane przez United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank przewidują proces diagnostyczny składający się z 3 etapów. W pierwszym należy ustalić ogólne rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego - występujące spowolnienie ruchowe oraz jeden z następujących: sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe o częstotliwości 4-6 Hz, zaburzenia postawy niedające się wytłumaczyć zaburzeniami wzrokowymi, błędnikowymi, mózdkowymi lub czucia głębokiego. W kolejnym etapie należy wykluczyć stany i objawy przemawiające przeciwko rozpoznaniu idiopatycznej ChP np. udary mózgu w przeszłości i skokowe narastanie objawów parkinsonowskich, wielokrotne urazy głowy, przebyte zapalenie mózgu, długotrwała remisja, guz mózgu lub wodogłowie w obrazie Tomografii Komputerowej czy objaw Babińskiego. W ostatnim etapie rozpoznania wymaganym jest stwierdzenie co najmniej 3 objawów przemawiających za rozpozaniem idiopatycznej ChP. Są to: jednostronny początek, drżenie spoczynkowe, postępujący charakter choroby, utrzymująca się asymetria objawów, bardzo dobra odpowiedź kliniczna na lewodopę, ruchy mimowolne o charakterze pływawiczym w czasie leczenia lewodopą, utrzymująca się przez co najmniej 5 lat skuteczność lewodopy, ewolucja objawów przez co najmniej 10 lat (Szczeklik 2011).

Leczenie i cele leczenia

Leczenie przyczynowe nie jest znane, ale możliwe jest leczenie objawowe, łagodzące działania niepożądane stosowanej farmakoterapii. Leczenie objawowe obejmuje postępowanie nefarmakologiczne, farmakologiczne i operacyjne.

Leczenie farmakologiczne: lewodopa, agoniści receptorów dopaminowych, inhibitory O-metylotransferazy katecholowej (COMT), leki cholinolityczne, amantadyna, inhibitory monoaminooksydazy typu B (MAO-B) (Szczeklik 2011).

Metody leczenia w zaawansowanej chorobie Parkinsona:

- leki o przedłużonym okresie działania (nowe postacie agonistów: ropinirolu, pramipeksolu, postać transdermalna - rotigotyna);
- leki podawane we wlewach podskórnych (apomorfina) czy dojelitowych (Duodopa - lewodopa z karbidopą)
- leki podawane w sposób ciągły za pomocą pomp;
- leczenie neurochirurgiczne - obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych (STN DBS, subthalamic nucleus deep brain stimulation) (Szczeklik 2011).

Przebieg naturalny i rokowanie

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

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

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego na podstawie ChPL

Nazwa(y) handlowa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	DACEPTON, 10 mg/ml (50mg/5ml), roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, ampułki 5 ml, 10 ampulek w opakowaniu
Substancja czynna	1 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 10 mg apomorfiny chlorowodoru półwodnego. 5 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 50 mg apomorfiny chlorowodoru półwodnego.
Droga podania	Podskórna
Kod ATC,	N04B C07
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w chorobie Parkinsona; leki dopaminergiczne
Mechanizm działania	Apomorfina bezpośrednio pobudza receptory dopaminowe; jakkolwiek ma właściwości agonistyczne wobec receptorów D1 i D2, nie podziela z lewodopą szlaków transportu ani metabolicznych. Chociaż podawanie apomorfiny u zdrowych zwierząt doświadczalnych zmniejsza szybkość uwalniania impulsów z komórek nigrostriatalnych, a w przypadku małej dawki stwierdzono, że zmniejsza aktywność lokomotoryczną (uważa się, że oznacza to presynaptyczne hamowanie endogennego uwalniania dopaminy), jej działanie w przypadku utraty zdolności ruchowych w parkinsonizmie może wynikać z działania na receptory postsynaptyczne. Takie działanie dwufazowe stwierdza się także u ludzi.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Niecentralna
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20.03.2012 r. - Polska
Wskazanie rejestracyjne	Leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami dopaminy.
Schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>DACEPTON jest przeznaczony do wstrzyknięcia podskórnego.</p> <p>Dacepton można także podawać w postaci ciągłej infuzji podskórnej za pomocą minipompy i (lub) pompy strzykawkowej. Daceptonu nie wolno podawać drogą dożylną .</p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>Wybór pacjentów, kwalifikujących się do leczenia za pomocą wstrzyknięć:</p> <p>Pacjenci, zakwalifikowani do leczenia za pomocą produktu Dacepton, powinni potrafić rozpoznawać u siebie początek objawów stanu „off” oraz wykonywać sobie wstrzyknięcia bądź mieć odpowiedzialnego opiekuna, który w razie potrzeby potrafiłby wykonywać im wstrzyknięcia.</p> <p>Niezbędne jest ustalone podawanie pacjentowi domperidonu, zazwyczaj 20 mg trzy razy na dobę przez co najmniej 2 dni przed rozpoczęciem leczenia. Produkt Dacepton należy wprowadzać w kontrolowanym otoczeniu specjalistycznej klin ki. Pacjent powinien być kontrolowany przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu choroby Parkinsona (np. neurolog). Leczenie pacjenta lewodopą, z agonistami receptorów dopaminowych lub bez nich, należy zoptymalizować przed rozpoczęciem podawania produktu Dacepton.</p> <p><u>Wyznaczenie dawki progowej</u></p> <p>Dawka odpowiednia dla każdego pacjenta jest ustalana w schematach zwiększającego się dawkowania. Zaleca się następujący schemat: 1 mg chlorowodoru apomorfiny (0,1 ml), czyli około 15-20 mg/kg mc., można wstrzykiwać podskórnie w fazie hipokinetycznej lub okresie „off” i przez 30 minut obserwuje się czy występuje odpowiedź ruchowa pacjenta.</p> <p>Jeśli odpowiedzi brak lub jest niewystarczająca, wstrzykuje się podskórnie drugą dawkę 2 mg chlorowodoru apomorfiny (0,2 ml) i przez kolejnych 30 minut obserwuje się pacjenta, czy wystąpiła odpowiednia odpowiedź. Dawkowanie można zwiększyć stosując zwiększające się dawki w odstępach co najmniej 40 minut między kolejnymi wstrzyknięciami, aż do uzyskania zadowalającej odpowiedzi ruchowej.</p> <p><u>Ustalenie leczenia</u></p> <p>Po ustaleniu odpowiedniej dawki można podać pojedyncze wstrzyknięcie podskórne w dolną część brzucha lub zewnętrzną część uda przy pierwszych objawach epizodu „off”. Nie można wykluczyć u danego pacjenta różnic we wchłanianiu w zależności od miejsca wstrzyknięcia. W związku z tym należy obserwować pacjenta przez kolejną godzinę, aby ocenić jakość jego odpowiedzi na leczenie. Zmian w dawkowaniu można dokonywać w zależności od odpowiedzi pacjenta. Optymalne dawkowanie chlorowodoru apomorfiny różni się u poszczególnych pacjentów, lecz po ustaleniu pozostaje ono</p>

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

	<p>względnie stałe u danego pacjenta. Dawka dobową produktu DACEPTON różni się w szerokim zakresie u poszczególnych pacjentów, zazwyczaj w zakresie 3 do 30 mg, podawana w 1 do 10 wstrzyknięciach, niekiedy w 12 oddzielnych iniekcjach na dobę. Zaleca się, aby całkowita dawka dobową chlorowodoru apomorfiny nie przekraczała 100 mg, zaś pojedynczy bolus nie przekraczał dawki 10 mg na godzinę.</p> <p>W badaniach klinicznych możliwe było pewne zmniejszenie dawki lewodopy; efekt ten różni się znacznie u poszczególnych pacjentów i musi być uważnie kontrolowany przez doświadczonego lekarza. Po ustaleniu leczenia u niektórych pacjentów można stopniowo zmniejszyć dawkowanie domperidonu, jednak u niewielu jedynie udało się go skutecznie odstawić bez wymiotów lub niedociśnienia.</p> <p><u>Ciągła infuzja</u></p> <p>W przypadku pacjentów, u których odpowiedź w okresie „on” podczas etapu rozpoczynania dawkowania jest dobra, lecz u których podczas leczenia za pomocą przerywanych iniekcji ogólny stopień opanowania objawów pozostawał niewystarczający, lub wymagających wielu i częstych iniekcji (ponad 10 na dobę) można rozpocząć lub przejść na ciągłą infuzję podskórną za pomocą minipompy i (lub) pompy strzykawkowej w następujący sposób: Infuzję ciągłą rozpoczyna się z szybkością 1 mg chlorowodoru apomorfiny (0,1 ml) na godzinę, a następnie zwiększa zależnie od odpowiedzi pacjenta. Zwiększenie szybkości infuzji nie powinno przekraczać 0,5 mg na godzinę w odstępach nie mniejszych niż 4 godziny. Dawka podawana w infuzji w ciągu godziny może wynosić w zakresie 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. Jeśli pacjent nie odczuwa silnych dolegliwości w nocy, nie zaleca się infuzji 24-godzinnych. Wydaje się, że tolerancja na leczenie nie występuje, jeśli okres bez leczenia w nocy wynosi co najmniej 4 godziny. W każdym razie, miejsce infuzji należy zmieniać co 12 godzin.</p> <p>Pacjenci mogą uzupełniać infuzję ciągłą przerywanymi bolusami podawanymi przez zestaw pompy infuzyjnej, jeśli konieczne i jak zalecił lekarz.</p> <p>Podczas ciągłej infuzji można rozważyć zmniejszenie dawkowania innych agonistów dopaminy.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	<p>Produkt Dacepton jest przeciwwskazany u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z depresją oddechową, otępieniem, chorobami psychicznymi lub niewydolnością wątroby - z nadwrażliwością na apomorfine lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego - u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. <p>Przerywane leczenie produktem DACEPTON jest nieodpowiednie dla pacjentów, u których występuje odpowiedź „on” na lewodopę zakłócona ciężkimi dyskinezami lub dystonią.</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	<p>TAK we wskazaniach:</p> <p><u>chlorowodorek apomorfiny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie stanów off w chorobie Parkinsona nieodpowiadającej na terapię doustną (EMA, <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>, 24 sierpnia 2006, EMEA/COMP/25291/2006) - leczenie umiarkowanego oraz ciężkiego urazowego uszkodzenia mózgu (EMA, <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>, 19 maja 2011, EMA/COMP/158697/2011) <p><u>[S+] apomorfina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie stwardnienia zanikowego bocznego (EMA, <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>, 22 maja 2012 r., EMA/COMP/5395/2012)

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	LECZENIE ZAAWANSOWANEJ CHOROBY PARKINSONA ZA POMOCĄ APOMORFINY PODAWANEJ PARENTERALNIE (ICD-10 G-20).
----------------	---

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

Cel programu	Leczenie obniżających sprawność fizyczną fluktuacji ruchowych (zjawiska "on-off") u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranej lewodopy (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami dopaminy.
Kryteria włączenia do programu	<p>Do programu mogą być zakwalifikowani pacjenci spełniający łącznie wszystkie warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rozpoznana idiopatyczna postać choroby Parkinsona wg przyjętych kryteriów (United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank Criteria); 2. Zaawansowana choroba Parkinsona - stadium ≥ 3 wg Hoehn-Yahra, z fluktuacjami ruchowymi, które utrzymują się mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego (stany off łącznie \geq połowy czasu aktywności dobowej pacjenta) za pomocą lewodopy z inhibitorem dekarboksylazy lub agonisty dopaminowego lub objawy nietolerancji takiego leczenia; 3. Czas trwania choroby co najmniej 5 lat od początku objawów; 4. Brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia operacyjnego za pomocą głębokiej stymulacji mózgu: <ol style="list-style-type: none"> a) obecne łagodne otępienie lub b) zmiany w neuroobrazowaniu w postaci nasilonych zaników bądź zmian hiperintensywnych w istocie białej mózgu lub c) brak zgody chorego na interwencję neurochirurgiczną pomimo wskazań, d) przeciwwskazania chirurgiczne; 5. Wiek >18 lat; 6. Pacjenci wykazujący pozytywną odpowiedź na iniekcję apomorfiny (po ustaleniu dawki optymalnej); 7. Brak przeciwwskazań do stosowania apomorfiny wynikających z: <ol style="list-style-type: none"> a) istotnych klinicznie zaburzeń psychiatrycznych w wywiadzie, b) istotnych klinicznie objawów hipotonii ortostatycznej, c) istotnych klinicznie zaburzeń rytmu serca; 8. Uzyskanie pisemnej zgody na leczenie; 9. Współpraca pacjenta lub jego opiekuna w trakcie terapii.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Brak zgody chorego; 2. Ciężka depresja; 3. Brak współpracy pacjenta lub opiekuna; 4. Niepełna lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie, dyskwalifikacja z powodu działań niepożądanych; 5. Rezygnacja pacjenta.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Ciągła infuzja podskórna apomorfiny (ampułki 50mg/5ml):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dawka początkowa 1mg/godz.(0,1ml/godz.) Dawkę początkową zwiększa się w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie; 2. Zwiększenie szybkości infuzji nie przekracza 0,5 mg/godz. (0,05ml/godz.) i następuje w odstępach nie mniejszych niż 4 godz.; 3. W programie zwykle stosuje się dawkę od 1mg/godz. do 4mg/godz. (od 0,1ml/godz. do 0,4ml/godz.); 4. Wlew stosuje się w stanie czuwania pacjenta, nie zaleca się stosowania infuzji 24-godz.; 5. Miejsce wkłucia infuzji zmienia się co 12 godzin w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia reakcji skórnych; 6. Maksymalna dobową dawką apomorfiny nie powinna przekraczać 100 mg (10ml) (pojedynczy bolus nie powinien przekraczać dawki 10mg/godz.). <p>W czasie prowadzenia leczenia apomorfiną modyfikuje się, stosownie do potrzeb, dawki leków doustnych.</p>
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Monitorowanie leczenia obejmuje ocenę stanu pacjenta w skali ruchowej (Część III) UPDRS (United Parkinson's Disease Rating Scale): <ol style="list-style-type: none"> a) poprawa objawów w okresie on o 20% w stosunku do okresu off oznacza, że terapia jest skuteczna, b) monitorowanie w okresie leczenia długofalowego za pomocą wlewu ciągłego wymaga również osiągnięcia poprawy w postaci przynajmniej 20% redukcji punktacji w III części skali UPDRS po uzyskaniu dawki optymalnej leku, c) Skrócenie łącznego okresu stanów off o $\geq 50\%$; 2. Monitorowanie obejmuje również wykonanie po 30 dniach od pierwszego podania apomorfiny następujących badań: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) badanie ogólne moczu, c) odczyn Biernackiego OB., d) aminotransferaza asparaginowa AspAT, e) aminotransferaza alaninowa AlAT, f) poziom kreatyniny i mocznika w surowicy, g) poziom bilirubiny, h) EKG; 3. Ocenę poprawy stanu pacjenta w skali ruchowej (Część III) UPDRS powtarza się nie rzadziej niż co 3 miesiące; 4. Po ustaleniu sposobu dawkowania powtarza się co 6 miesięcy badania: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) badanie ogólne moczu, c) odczyn Biernackiego OB.,

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

- | | |
|--|---|
| | d) aminotransferaza asparaginowa AspAT,
e) aminotransferaza alaninowa AlAT,
f) poziom kreatyniny i mocznika w surowicy,
g) poziom bilirubiny,
h) EKG.
5. Dane dotyczące monitorowania leczenia gromadzi się w dokumentacji pacjenta. |
|--|---|

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych dotyczących aktualnych standardów postępowania w terapii zaawansowanej choroby Parkinsona w tym leczenia, odnoszących się do leczenia stanów *on-off*: EFNS 2012 (i EFNS 2006, które tu pominięto) PSC 2012, NHS 2012 i 2011, Prescrire 2012, SIGN 2010, Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM) 2009, BlueShield of Northeastern (BSN) 2007, NICE 2006, AAN 2006, NCGC 2006). Nie odnaleziono dokumentów opisujących sposób postępowania w węższej populacji, jaką są chorzy, u których stany *on-off* otrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy w przypadku, gdy stwierdzono przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (DBS). Poniżej zestawiono najistotniejsze rekomendacje w odniesieniu do leczenia choroby Parkinsona, w tym jej zaawansowanego stadium.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	EFNS i MDS-ES 2012 (European Federation of Neurological Societies, Movement Disorder Society – European Section)	<p>W leczeniu fluktuacji ruchowych (skrótowania działania leku wearing off lub zespołu przełączenia on-off) rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie dawki lewodopy; we wczesnej fazie, gdy fluktuacje dopiero stają się widoczne, zwiększenie częstości podawania lewodopy w ciągu dnia (trend do 4-6 dawek) pozwala łagodzić stany off - dodanie inhibitorów COMT lub MAOB; nie można określić które leki powinny być dodane najpierw; - dodanie agonisty dopaminy – lekami pierwszego wyboru są nieergotaminowi agoniści, następnie drugiej linii pergoli i inni agoniści ergotaminowi - zmiana ze standardowej lewodopy do formuły CR - dodanie amantadyny lub leków antycholinergicznycy – wyłącznie u chorych z opornymi stanami off, u których zawiodło powyższe leczenie dodanie tych leków może poprawić stan chorego w niektórych przypadkach; <p>W leczeniu ciężkich fluktuacji ruchowych rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - głęboka stymulacja mózgu - apomorfina podawana podskórnie - dojelitowy wlew lewodopy/karbidopy
Francja	Prescrire 2012	<p>W stadium zaawansowanej choroby Parkinsona lekiem referencyjnym jest lewodopa stosowana w skojarzeniu z inhibitorem dopa-dekarboksylazy. W miarę jej stosowania pojawiają się jednak powikłania motoryczne, a czasem również psychiczne. Różne metody leczenia, w tym także interwencje chirurgiczne, są stosowane dla zniwelowania tych niepożądanych efektów. W razie pojawienia się powikłań motorycznych, poza dostosowaniem dawkowania, opcją pierwszego wyboru jest dodanie do lewodopy agonisty receptorów dopaminowych; preferowane są przy tym pochodne nieergolinowe, jak pramipeksol lub ropinirol. Inną opcją terapeutyczną są wlewy podskórne apomorfiny, a także dojelitowy żel lewodopa z karbidopą. Kolejną metodą leczenia jest stymulacja jąder niskowzgórzowych bądź stymulacja gałki bladej.</p>
Wielka Brytania	NHS Dudley 2012 (National Health Service)	<p>W przypadku ciężkich powikłań ruchowych można rozważyć zastosowanie apomorfiny lub zabiegu chirurgicznego. Operacja jest właściwa dla mniejszości populacji z PD i ciężkimi powikłaniami ruchowymi. Zabieg obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego (STN) może redukować dyskinezę poprawiać motorykę i codzienną aktywność. Leki złożone z lewodopy i karbidopy o zwykłym i kontrolowanym uwalnianiu są wskazane w idiopatycznej PD, zwłaszcza z redukcji czasu off u chorych leczonych wcześniej lewodopą/inhibitorami dekarboksylazy lub lewodopą w monoterapii, którzy cierpią na fluktuacje ruchowe. Apomorfina podawana okresowo w iniekcjach jest wskazana w przypadku opornych fluktuacji ruchowych (stanów off) niewystarczająco kontrolowanych przez lewodopę z inhibitorem dopa-dekarboksylazy lub innymi dopaminergicznymi lekami. W celu zastosowania apomorfiny wymagana jest hospitalizacja i przynajmniej 2 dni premedykacji domperidonem w celu uniknięcia nudności i wymiotów. Ponadto wymagane jest nagłe wstrzymanie terapii przeciw PD na co najmniej 3 dni w celu sprowokowania stanu off, ustalenia dawki, ustalenie stosowania innych leków na PD oraz ustalenia schematu podawania apomorfiny.</p>
Kanada	PSC 2012 (Public Service Commission)	<p>W celu redukcji fluktuacji ruchowych w późniejszym stadium choroby Parkinsona mogą być stosowane preparaty z lewodopą o przedłużonym uwalnianiu ruchowych u chorych (niezalecane jako leki pierwszego wyboru). DBS STN może być rozważone jako opcja terapeutyczna u chorych na PD, w celu poprawy funkcji ruchowych i redukcji fluktuacji, dyskinez i redukcji częstości stosowania farmakoterapii. Apomorfina może być stosowana w przypadku nagłego występowania stanów off.</p>
Europa	EFNS 2011	<p>W leczeniu fluktuacji ruchowych (skrótowania działania leku wearing off lub zespołu przełączenia on-off) rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie dawki lewodopy; we wczesnej fazie, gdy fluktuacje dopiero stają się widoczne, zwiększenie częstości podawania lewodopy w ciągu dnia (trend do 4-6 dawek) pozwala łagodzić stany off • dodanie inhibitorów COMT lub MAOB; nie można określić które leki powinny być dodane najpierw; • dodanie agonisty dopaminy – lekami pierwszego wyboru są nieergotaminowi agoniści, następnie drugiej linii pergoli i inni agoniści ergotaminowi • zmiana ze standardowej lewodopy do formuły CR • dodanie amantadyny lub leków antycholinergicznycy – wyłącznie u chorych z opornymi stanami off, u których zawiodło powyższe leczenie dodanie tych leków może poprawić stan chorego w niektórych przypadkach <p>Apomorfina podawana podskórnie w iniekcji może być stosowana w leczeniu poważnych fluktuacji ruchowych. Apomorfina podawana podskórnie wlewie ciągłym może być stosowana w leczeniu poważnych fluktuacji ruchowych, niemniej nie brak jest dowodów wysokiej jakości na temat jej skuteczności.</p>
Wielka Brytania	NHS Calderdale and Huddersfield 2011	<p>W przypadku ciężkich powikłań ruchowych można rozważyć zastosowanie <u>apomorfiny</u> lub zabiegu chirurgicznego. Operacja jest właściwa dla mniejszości populacji z PD i ciężkimi powikłaniami ruchowymi. Zabieg obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego (STN) może redukować dyskinezę, poprawiać motorykę i codzienną aktywność. Leki złożone z lewodopy i karbidopy o zwykłym i kontrolowanym uwalnianiu są wskazane w idiopatycznej PD, zwłaszcza z redukcji czasu off u chorych leczonych wcześniej</p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>lewodopą/inhibitorami dekarboksylazy lub lewodopą w monoterapii, którzy cierpią na fluktuacje ruchowe. <u>Apomorfina</u> podawana okresowo w iniekcjach jest wskazana w przypadku opornych fluktuacji ruchowych (stanów <i>off</i>) niewystarczająco kontrolowanych przez lewodopę z inhibitorem dopa-dekarboksylazy lub innymi dopaminergikami.</p> <p>W celu zastosowania <u>apomorfiny</u> wymagana jest hospitalizacja i przynajmniej 2 dni premedykacji domperidonem w celu uniknięcia nudności i wymiotów. Ponadto wymagane jest nagle wstrzymanie terapii przeciw PD na co najmniej 3 dni w celu sprowokowania stanu <i>off</i>, ustalenia dawki, ustalenia stosowania innych leków na PD oraz ustalenia schematu podawania apomorfiny.</p>
Szkocja	SIGN 2010 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	<p>W leczeniu zaawansowanej postaci choroby z komplikacjami ruchowymi należy rozważyć zastosowanie następujących metod:</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibitory MAO-B (<i>monoamine oxidase B</i>), - agoniści dopaminy (preparaty podawane doustnie lub przezskórnie); nieergolinowi agoniści dopaminy (ropinirol, pramipeksol, rotygotyna) są bardziej wskazani niż ergolinowi agoniści, - <u>apomorfina</u> <ul style="list-style-type: none"> o podskórna iniekcja apomorfiny w celu redukcji czasu trwania okresów „<i>off</i>”; o podskórna iniekcja apomorfiny w celu leczenia ciężkich zaburzeń ruchowych, - inhibitory COMT w celu redukcji czasu trwania okresów „<i>off</i>” u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi, - dojelitowy wlew lewodopy - brak wystarczających dowodów na poparcie rutynowego zastosowania terapii; terapia nie jest rekomendowana przez SMC - u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi, z brakiem odpowiedzi na doustne leki, należy rozważyć terapię apomorfina, dojelitowy wlew lewodopy lub zabieg neurochirurgiczny.
Wielka Brytania	Greater Manchester Medicines Management Group 2009	<p><u>Apomorfina</u> jest wskazana w leczeniu fluktuacji ruchowych (zespół przełączenia on-off) u chorych na PD opornych na indywidualnie dobraną terapię lewodopą (z inhibitorem dekarboksylazy) i/lub inne leki z grupy agonistów dopaminy.</p> <p>Apomorfina nie powinna być stosowana u chorych z upośledzeniem oddychania, demencją, chorobami psychiatrycznymi lub niewydolnością wątroby.</p> <p>Okresowe stosowanie apomorfiny nie jest odpowiednie u chorych, którzy reagują na lewodopę (występuje u nich stan on) jednak cierpią na ciężką dyskinezę lub dystonię.</p> <p>Apomorfina nie powinna być stosowana u chorych ze znaną nadwrażliwością na apomorfina lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze leku, jak również u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.</p>
Stany Zjednoczone	BlueShield of Northeastern New York 2007	<p>Kilka strategii leczenia, monoterapii lub terapii skojarzonych, może być stosowanych w celu złagodzenia stanów <i>off</i>. Możliwe rozwiązania to dodanie leku z grupy np. agonistów dopaminy (bromokryptyna, pergolid, pramipeksol, ropinirol) lub inhibitora COMT (entakapon, to kapon). Zmiana częstości podawania i/lub dawki lewodopy lub zamiana z preparatu o natychmiastowym uwalnianiu na lek o przedłużonym uwalnianiu może również przynieść korzyści.</p> <p><u>Apomorfina</u> jest agonistą dopaminy wstrzykiwaną chorym na PD podczas stanów <i>off</i>. Apomorfina jest stosowana pojedynczo podskórnie w przypadku wystąpienia stanu <i>off</i> i pozwala na kontrolę objawów po około 7-14 minutach. Większość chorych stosuje 2-7 iniekcji dziennie w dawce 2 mg do 5 mg.</p>
Stany Zjednoczone	AAN 2006 (American Academy of Neurology)	<p>W redukcji stanów <i>off</i> mogą być stosowane (słabe dowody):</p> <ul style="list-style-type: none"> - apomorfina i kabergolina (agoniści dopaminy), apomorfina działa natychmiastowo; - inhibitory MAOB (selegilina) <p>DBS może pomóc kontrolować fluktuacje ruchowe i dyskinezę u chorych na PD. Dostępne są metody stymulujące 3 lokalizacje w mózgu. U 10 do 20% chorych stymulacja mózgu jest odpowiednią metodą leczenia.</p> <p>Wytyczne dla klinicystów:</p> <p>W leczeniu stanów <i>off</i> stosowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ropinirol, którego wybór jest preferowany względem bromokryptyny - nie ma wystarczających dowodów na rekomendację innych terapii - DBS STN może pomóc poprawić funkcje motoryczne i zredukować fluktuacje, dyskinezę i użycie farmakoterapii <p>Odpowiedź na lewodopę powinna być rozważona jako czynnik predykcyjny odpowiedzi na DBS STN. Młodszy wiek i krótszy czas trwania choroby mogą być czynnikiem predykcyjnym lepszej odpowiedzi na DBS STN. Nie ma dowodów pozwalających stwierdzić skuteczność DBS GPI w redukcji komplikacji ruchowych lub użycia farmakoterapii lub poprawy funkcji motorycznych u chorych na w PD. Nie ma wystarczających danych pozwalających stwierdzić jakie są czynniki predykcyjne dla DBS GPI.</p>
Wielka Brytania	NICE 2006	Nie jest możliwe wskazanie jednego, konkretnego leku bądź schematu leczenia pierwszego wyboru w terapii osób z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Każdorazowo należy

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Brytania	(National Institute for Health and Clinical Excellence)	<p>wziąć pod uwagę charakterystykę kliniczną oraz preferencje pacjenta;</p> <ul style="list-style-type: none"> - lewodopa o zmodyfikowanym uwalnianiu - może być stosowana w celu redukcji komplikacji ruchowych u pacjentów z późną postacią choroby Parkinsona; nie powinna być lekiem pierwszego wyboru; - agoniści dopaminy - leki, które mogą być stosowane w celu opanowania fluktuacji ruchowych u pacjentów z późną postacią choroby Parkinsona; - inhibitory MAO-B - mogą być stosowane w celu redukcji fluktuacji ruchowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona; - inhibitory COMT - mogą być stosowane w redukcji fluktuacji ruchowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona; pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona przyjmujący entakapon powinni otrzymywać kombinacje 3 leków: lewodopy, karbidopy oraz entakaptonu; tolkapton powinien być stosowany jedynie wówczas kiedy terapia za pomocą entakaptonu nie przyniosła efektu; - amantadyna - może być stosowana w redukcji dyskinez u pacjentów z późną postacią choroby Parkinsona; - <u>apomorfina</u> - przerywane iniekcje oraz ciągłe podskórne wlewy apomorfiny mogą być stosowane w celu redukcji czasu trwania okresów „off” u pacjentów z chorobą Parkinsona z zaawansowanymi fluktuacjami ruchowymi; - STN (<i>Bilateral subthalamic nucleus</i>), GPI (<i>Bilateral globus pallidus interna</i>), DBS (<i>Deep brain stimulation</i>) - może znaleźć zastosowanie u pacjentów z chorobą Parkinsona którzy: mają komplikacje ruchowe będące odporne na standardowe leczenie, nie mają klinicznych objawów chorób współtowarzyszących, odpowiadają na terapię lewodopą, nie mają klinicznie istotnych problemów ze zdrowiem psychicznym np. depresji lub demencji. <p>Wytyczne NICE 2006 nie wymieniają systemu Duodopa, jako możliwego do zastosowania w leczeniu choroby Parkinsona.</p>
Wielka Brytania	NCGC 2006 (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions)	<p>Inhibitory COMT mogą być stosowane w celu redukcji fluktuacji ruchowych u chorych z późnym stadium PD. Okresowe podawanie apomorfiny może być stosowane w celu redukcji czasu <i>off</i> u chorych na PD z ciężkimi komplikacjami ruchowymi.</p> <p>Ciągła podskórna infuzja <u>apomorfiny</u> może być stosowana w celu redukcji stanów <i>off</i> i dyskinez u chorych na PD z ciężkimi komplikacjami ruchowymi. Inicjacja terapii powinna być ograniczona do jednostek specjalistycznych a terapia szczególnie monitorowana.</p> <p>DBS STN lub GPI może być stosowana u chorych na PD, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mają komplikacje ruchowe, które są odporne na terapię farmakologiczną; - mają odpowiedni stan zdrowia bez poważnych chorób towarzyszących; - odpowiadają na lewodopę i nie cierpią na stany psychiczne takie jak depresja lub demencja. <p>Obecnie nie ma dowodów umożliwiających zdecydowanie czy preferowana jest STN czy GPI (skuteczniejsza bądź bezpieczniejsza). Przy wyborze metody należy wziąć pod uwagę stan kliniczny i styl życia oraz preferencje chorego.</p>

W pierwszej linii terapii zaburzeń motorycznych najczęściej wskazywane są:

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

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

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

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

DBS jest zazwyczaj określany jako terapia dla chorych, których objawy nie są wystarczająco kontrolowane przez farmakoterapię (najlepszą terapię farmakologiczną), w dobrym ogólnym stanie zdrowia, bez poważnych schorzeń towarzyszących, odpowiadających na leczenie lewodopą (co jest także kryterium diagnostycznym PD), którzy nie mają problemów psychicznych, takich jak depresja i demencja.

Wnioskodawca wskazuje na brak polskich wytycznych, a jedynie artykuły, które przedstawiają możliwości leczenia fluktuacji ruchowych występujących w chorobie Parkinsona.




W poniższych tabelach zamieszczono opinie Ekspertów klinicznych [redacted] którzy udzielili odpowiedzi na prośbę AOTM.

Tabela 8. Przegląd opinii Ekspertów klinicznych ankietowanych przez Wnioskodawcę.

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

--	--	--	--

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTM.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„Nie ma innych metod farmakoterapii”	„Wlewy z apomorfiny częściowo mogą zastąpić DBS, aczkolwiek ich podstawowe wskazanie to leczenie chorych, u których istnieją przeciwwskazania do DBS-u.”	„W stosunku do apomorfiny nie ma, poza leczeniem operacyjnym, innych konkurencyjnych metod terapii, które byłyby tańsze”	„DBS i wlewy z apomorfiny są metodami o podobnej skuteczności. W pierwszej kolejności biorąc pod uwagę koszty leczenia należy rozważyć leczenie neurochirurgiczne. Jednakże, w grupie chorych, u których są przeciwwskazania do DBS-u wlewy z apomorfiny są bardzo skuteczną metodą, których stosowanie ma uzasadnienie farmakoekonomiczne.”	„DBS i wlewy z apomorfiny.”
	„Obecnie chorzy otrzymują leki: inhibitory COMT lub inhibitory MAO-B, preparaty amantydyny, ale nie jest to leczenie skuteczne w tej grupie chorych – skutkiem tego inwalidyzacja chorych i konieczność zapewnienia jej opieki.”	„Obecnie brak jest takiej technologii w grupie niekwalifikowanych do DBS.”	„Właściwie prowadzone poradnictwo dietetyczne. Innych technologii do porównania nie widzę.”	„Brak jest danych komparatywnych w wystarczającej ilości dotyczących tego tematu. Liczba badań niska.”	„Zgodnie z wytycznymi EFNS/MDS-ES 2012” (streszczenie wytycznych - tabela powyżej)”
	a) Optymalizacja leczenia l-dopą (wzrost dawek), dodanie agonisty do LD lub LD do agonisty, potencjalnie – dodanie inh bitora COMT (entakapon, tolkapon) lub MAO-B (selegilina, rasagilina) tzw. optymalna terapia doustna (OTD) 59% b) DBS – około 40% jeśli nie ma przeciwwskazań c) Przy przeciwwskazaniach do DBS: apomorfina w iniekcjach (pen), następnie w ciągłym wlewie lub	Optymalna terapia doustna	Optymalna terapia doustna.	„DBS; w przypadku przeciwwskazań należy zastosować apomorfinę lub Duodopę, niemniej ze względu na brak refundacji opcje te nie są powszechnie stosowane – są jedyną alternatywną	„W przypadku występowania fluktuacji ruchowych i dyskinez – po wyczerpaniu innych możliwości leczenia zalecane są: - zabieg obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego (terapia w całości refundowana); - podskórne wlewy apomorfiny - dojelitowe wlewy lewodopy z karbidową w postaci żelu (system Duodopa – preparat Dostępny w Polsce,

	Duodopa 1%.			terapią, która jest zalecana i posiada udowodniona skuteczność w badaniach RCT."	leczenie nierefundowane). W przypadku przeciwwskazania do DBS zalecane są kolejne wyżej wymienione technologie."
--	-------------	--	--	--	---

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu choroba i zespół Parkinsona

	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
1.	Amantadinum	Amantadinum, Viregyt-K, kaps., 100 mg, 50 kaps., 5909990320912	169.0	14,9	20,45	20,45	30%
2.	Biperideni hydrochloridum	Biperideni hydrochloridum, Akineton, tabl., 2 mg, 50 tabl., 5909990503834	167.0	13,5	18,67	18,67	30%
3.	Biperideni hydrochloridum	Biperideni hydrochloridum, Akineton, tabl., 2 mg, 50 szt., 5909997076140	167.0	12,96	18,1	18,1	30%
4.	Biperidenum	Biperidenum, Akineton, tabl. , 2 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990193219	167.0	14,04	19,24	18,67	30%
5.	Biperidenum	Biperidenum, Akineton, tabl. , 2 mg, 50 tabl., 5909990500604	167.0	15,12	20,39	18,67	30%
6.	Levodopum + Benserazidum	Levodopum + Benserazidum, Madopar, kaps., 12,5+50 mg, 100 kaps., 5909990094912	168.0	25,74	33,16	25,78	ryczałt
7.	Levodopum + Benserazidum	Levodopum + Benserazidum, Madopar, kaps., 100+25 mg, 100 kaps., 5909990095018	168.0	46,08	57,84	51,56	ryczałt
8.	Levodopum + Benserazidum	Levodopum + Benserazidum, Madopar, tabl. , 50+200 mg, 100 tabl., 5909990095117	168.0	85	103,11	103,11	ryczałt
9.	Levodopum + Benserazidum	Levodopum + Benserazidum, Madopar, kaps., 50+200 mg, 100 kaps., 5909990095216	168.0	85	103,11	103,11	ryczałt
10.	Levodopum + Benserazidum	Levodopum + Benserazidum, Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 12,5+50 mg, 100 tabl., 5909990748624	168.0	25,74	33,16	25,78	ryczałt
11.	Levodopum + Benserazidum	Levodopum + Benserazidum, Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg, 100 tabl., 5909990748723	168.0	46,08	57,84	51,56	ryczałt
12.	Levodopum + Benserazidum	Levodopum + Benserazidum, Madopar HBS, kaps., 100+25 mg, 100 kaps., 5909990377510	168.0	46,08	57,84	51,56	ryczałt
13.	Levodopum + Carbidopum	Levodopum + Carbidopum, Nakom, tabl. , 250+25 mg, 100 tabl., 5909990175215	168.0	51,84	69,08	69,08	ryczałt
14.	Levodopum + Carbidopum	Levodopum + Carbidopum, Nakom Mite, tabl. , 100+25 mg, 100 tabl., 5909990175314	168.0	43,2	54,8	51,56	ryczałt
15.	Levodopum + Carbidopum	Levodopum + Carbidopum, Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg, 100 tabl., 5909990020416	168.0	78,24	95,94	95,94	ryczałt
16.	Piribedilum	Piribedilum, Pronoran, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 tabl., 5909990846320	170.0	24,84	33,06	32,83	30%
17.	Ropinirolum	Ropinirolum, Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg, 21 tabl., 5909990877676	170.0	27,54	35,64	30,64	30%
18.	Ropinirolum	Ropinirolum, Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg, 28 tabl., 5909990877683	170.0	36,72	46,69	40,86	30%

	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
19.	Ropinirolum	Ropinirolum, Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg, 28 tabl., 5909990878000	170.0	73,44	89,37	81,72	30%
20.	Ropinirolum	Ropinirolum, Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg, 28 tabl., 5909990878086	170.0	146,88	171,21	163,44	30%
21.	Ropinirolum	Ropinirolum, Aropilo , tabl. powl., 0,25 mg, 210 tabl. (10 blist.po 21szt.), 5909990731954	170.0	35,1	44,64	38,31	30%
22.	Ropinirolum	Ropinirolum, Aropilo , tabl. powl., 0,5 mg, 21 tabl. (1 blist.a 21 szt.), 5909990731985	170.0	8,1	11,06	7,66	30%
23.	Ropinirolum	Ropinirolum, Aropilo , tabl. powl., 1 mg, 21 tabl. (1 blist.a 21 szt.), 5909990732074	170.0	13,93	18,91	15,32	30%
24.	Ropinirolum	Ropinirolum, Aropilo , tabl. powl., 2 mg, 21 tabl. (1 blist.a 21 szt.), 5909990732227	170.0	27,92	36,05	30,64	30%
25.	Ropinirolum	Ropinirolum, Aropilo , tabl. powl., 5 mg, 21 tabl. (1 blist.a 21 szt.), 5909990732333	170.0	69,82	85,09	76,61	30%
26.	Ropinirolum	Ropinirolum, Aropilo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg, 28 szt., 5909990998586	170.0	33,03	42,78	40,86	30%
27.	Ropinirolum	Ropinirolum, Aropilo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg, 28 szt., 5909990998982	170.0	66,1	81,59	81,59	30%
28.	Ropinirolum	Ropinirolum, Aropilo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg, 28 szt., 5909990999156	170.0	129,3	152,58	152,58	30%
29.	Ropinirolum	Ropinirolum, Ceuronex, tabl. powl., 0,25 mg, 1 poj. po 21 szt., 5909990734078	170.0	4,43	6,02	3,83	30%
30.	Ropinirolum	Ropinirolum, Ceuronex, tabl. powl., 0,5 mg, 21 tabl., 5909990734092	170.0	6,8	9,69	7,66	30%
31.	Ropinirolum	Ropinirolum, Ceuronex, tabl. powl., 1 mg, 21 tabl., 5909990734115	170.0	13,61	18,56	15,32	30%
32.	Ropinirolum	Ropinirolum, Ceuronex, tabl. powl., 2 mg, 1 poj. po 21 szt., 5909990734139	170.0	24,84	32,78	30,64	30%
33.	Ropinirolum	Ropinirolum, Ceuronex, tabl. powl., 5 mg, 1 poj. po 21 szt., 5909990734153	170.0	69,66	84,92	76,61	30%
34.	Ropinirolum	Ropinirolum, Nironovo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg, 28 szt., 5909990990085	170.0	33,11	42,87	40,86	30%
35.	Ropinirolum	Ropinirolum, Nironovo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg, 28 szt., 5909990990092	170.0	66,23	81,72	81,72	30%
36.	Ropinirolum	Ropinirolum, Nironovo SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg, 28 szt., 5909990990108	170.0	132,45	155,92	155,92	30%
37.	Ropinirolum	Ropinirolum, Parnirol, tabl. powl., 0,25 mg, 21 tabl., 5909990775033	170.0	4,43	6,02	3,83	30%
38.	Ropinirolum	Ropinirolum, Parnirol, tabl. powl., 2 mg, 21 tabl. (blist.), 5909990775231	170.0	29,38	37,58	30,64	30%
39.	Ropinirolum	Ropinirolum, Parnirol, tabl. powl., 5 mg, 21 tabl., 5909990775262	170.0	73,44	88,93	76,61	30%
40.	Ropinirolum	Ropinirolum, Raponer, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg, 28 szt., 5909990984299	170.0	64,8	80,21	80,21	30%
41.	Ropinirolum	Ropinirolum, Raponer, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg, 28 szt., 5909990984398	170.0	129,6	152,9	152,9	30%
42.	Ropinirolum	Ropinirolum, Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg, 28 szt., 5909990983582	170.0	33,1	42,85	40,86	30%
43.	Ropinirolum	Ropinirolum, Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg, 28 szt., 5909990983803	170.0	66,2	81,69	81,69	30%
44.	Ropinirolum	Ropinirolum, Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg, 28 szt., 5909990983971	170.0	132,41	155,87	155,87	30%
45.	Ropinirolum	Ropinirolum, Requip, tabl. powl., 2 mg, 21 tabl. (blist.), 5909990013586	170.0	37,8	46,52	30,64	30%
46.	Ropinirolum	Ropinirolum, Requip, tabl. powl., 0,5 mg, 21 tabl. (blist.), 5909990013685	170.0	8,96	11,98	7,66	30%
47.	Ropinirolum	Ropinirolum, Requip, tabl. powl., 1 mg, 21 tabl. (blist.), 5909990013890	170.0	18,22	23,44	15,32	30%
48.	Ropinirolum	Ropinirolum, Requip, tabl. powl., 5 mg, 21 tabl. (1 blist.a 21 szt.), 5909990013968	170.0	99,79	116,86	76,61	30%
49.	Ropinirolum	Ropinirolum, Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg, 28 tabl., 5909990644612	170.0	92,3	109,36	81,72	30%

	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
50.	Ropinirolum	Ropinirolum, Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg, 28 tabl., 5909990644636	170.0	184,58	211,17	163,44	30%
51.	Ropinirolum	Ropinirolum, Requip Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg, 28 tabl., 5909990644728	170.0	46,82	57,39	40,86	30%
52.	Ropinirolum	Ropinirolum, Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg, 28 tabl., 5909990855766	170.0	36,72	46,69	40,86	30%
53.	Ropinirolum	Ropinirolum, Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg, 28 tabl., 5909990855773	170.0	73,44	89,37	81,72	30%
54.	Ropinirolum	Ropinirolum, Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg, 28 tabl., 5909990855780	170.0	146,88	171,21	163,44	30%
55.	Ropinirolum	Ropinirolum, Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 2 mg, 84 szt., 5909991033781	170.0	99,36	119,09	119,09	30%
56.	Ropinirolum	Ropinirolum, Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg, 84 szt., 5909991033798	170.0	198,72	228,41	228,41	30%
57.	Ropinirolum	Ropinirolum, Rolpryna SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 8 mg, 84 szt., 5909991033804	170.0	397,44	444,32	444,32	30%
58.	Ropinirolum	Ropinirolum, Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg, 28 szt., 5909990963874	170.0	33,11	42,87	40,86	30%
59.	Ropinirolum	Ropinirolum, Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg, 28 szt., 5909990964239	170.0	66,23	81,72	81,72	30%
60.	Ropinirolum	Ropinirolum, Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg, 28 szt., 5909990964321	170.0	132,45	155,92	155,92	30%
61.	Selegilinum	Selegilinum, Segan, tabl. , 5 mg, 60 tabl. (3 blist.po 20 szt.), 5909990746026	171.0	15,99	21,83	21,83	ryczałt
62.	Selegilinum	Selegilinum, Selgres, tabl. powl., 5 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990404315	171.0	13,82	18,97	18,19	ryczałt

*167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - biperiden , 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy, 169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - amantadyna, 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych , 171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - selegilina

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory do Daceptonu w analizie Wnioskodawcy wskazano [redacted]

Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatorów przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	[redacted]	Wybór zasadny – brak uwag.
[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo apomorfiny we wnioskowanej populacji w porównaniu z dowolnym komparatorem, w języku polskim lub angielskim. Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy. W wyniku wykonanego wyszukiwania odnaleziono 1 opublikowany przegląd systematyczny (Clarke 2009) oceniający efektywność kliniczną apomorfiny u pacjentów zaawansowaną chorobą Parkinsona.

[redacted]

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną apomorfiny w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej (AEK) wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziło przeszukanie następujących baz danych: Medline, Embase, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination oraz rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health i Current Controlled Trials Register.

Ponadto przeszukano publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (EMA, FDA, WHO, w tym The Uppsala Monitoring Centre, URPL) oraz odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Analiza wnioskodawcy zawiera prawidłowy opis przeprowadzonej strategii wyszukiwania. W analizie zawarto również diagram przedstawiający proces selekcji i listę badań wykluczonych.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań (11 lipca 2013 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo preparatu Dacepton, Nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (stany on-off), które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy oraz mający przeciwwskazania do zastosowania DBS.	Nie zgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy we wczesnym stadium choroby Parkinsona, u których nie występują fluktuacje ruchowe.	Proponowany program lekowy rozszerza wskazanie zawarte w ChPI produktu leczniczego Dacepton. Wskazanie zgodne z ChPI nie uwzględnia populacji chorych mających przeciwwskazania do zastosowania DBS.
Interwencja	Apomorfina w postaci iniekcji podskórnych (APO SC + OTD) lub infuzji ciągłych (APO CSI + OTD) w schemacie dawkowania zgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	Interwencja inna niż wnioskowana;	Proponowany program lekowy w uwzględnia podanie apomorfiny w schemacie APO CSI + OTD.
Komparatory			
Punkty końcowe	Wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, nasilenie dyskinez, ocena stanów on i off, oraz profil bezpieczeństwa.	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.	Brak uwag
Typ badań	Badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jedno i dwuramienne, badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji i metaanalizy; w przypadku braku badań „head-to-head” włączane będą badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków i tzw. case-series, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski	Brak uwag

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu, dla poszczególnych opcji terapeutycznych Wnioskodawca włączył następujące badania

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical trial descriptions, including a bulleted list item, all obscured by yellow bars.]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie



Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych do pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (Źródła: <http://www.isis-innovation.com/> , <http://www.allaboutparkinsons.com/>, <http://www.epda.eu.com/>, <http://www.pdnmg.com/>;)

Nazwa skali / kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Poprawę oznacza wynik
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ad. 1) Porównanie

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Ad. 2) Porównanie [Redacted]

[Redacted]

Tabela 16. Charakterystyka badań [Redacted] włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

Badania [redacted]

Tabela 17. Charakterystyka badań [redacted] włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Pozostałe badania [Redacted]

Tabela 18. Charakterystyka pozostałych badań [Redacted] włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe

Ad. 3) Porównanie

Tabela 19. Charakterystyka badań porównujących włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badanie RCT				

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Badanie nierandomizowane				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

- Ocena badań [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- Ocena badań [redacted]

[redacted]

Oceny są zgodne z oceną agencji.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

- [redacted]

Dodatkowe ograniczenia wskazane przez AOTM:

- Skuteczność uwzględnionej w programie lekowym drogi podania (wlew podskórny - APO CSI) oceniona została na podstawie [redacted] [redacted] które stanowią dowody o niższej jakości. Ponadto, badania te obejmowały małe liczebnie próby.
- Populacja chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których zastosowanie DBS było przeciwwskazane (populacja zgodna z proponowanym programem lekowym [redacted] [redacted]). Badania stanowią dowody o niższej jakości.

- [redacted]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[redacted]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności – skuteczność kliniczna

3.3.2.1. Ocena skuteczności APO SC + OTD [redacted]

[redacted]

Ocena skuteczności została wykonana w oparciu o analizę następujących punktów końcowych:

Pierwszorzędowe:

[redacted]

Drugorzędowe:

[redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie



Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności

Grupa	Wariant	Skuteczność

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted text block]

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności [Redacted]

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

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności [Redacted]

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

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności [Redacted]

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

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności [Redacted]

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

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted text block]

3.3.2.2. Ocena skuteczności APO SC + OTD

[Redacted text block]

Tabela 26. Zmiana w skali

3.3.2.3. Ocena skuteczności APO CSI + OTD

[Redacted text block]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted text block]

Charakterystykę chorych włączonych do badań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27. Charakterystyka chorych włączonych

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

[Redacted text block]

Tabela 28. Jakość życia

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

[Redacted text block]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted text block]

Tabela 29. Wyniki w skali [Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela:

[redacted]

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

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

3.3.2.4. Ocena skuteczności APO SC + OTD [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted]

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

[Redacted]

3.3.2.5. Ocena skuteczności APO [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela:

Tabela 37. Wyniki oceny skuteczności APO [Redacted]

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

3.3.3. Wyniki oceny skuteczności – skuteczność praktyczna

3.3.3.1. Ocena skuteczności APO CSI + OTD [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

Tabela 42. Ocena funkcji [redacted]

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

[redacted]

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

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

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

3.3.3.2. Ocena skuteczności APO CSI [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted text block]

3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

3.3.4.1. Bezpieczeństwo stosowania APO SC [Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.3.4.2. Bezpieczeństwo stosowania APO CSI

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

3.3.4.3. Ocena bezpieczeństwa APO CSI

[Redacted text block]

Tabela 59. Częstość występowania działań niepożądanych

3.3.4.4. Ocena bezpieczeństwa APO CSI

[Redacted text block]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted text block]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted]

[Redacted]

3.3.4.5. Bezpieczeństwo stosowania APO CSI

[Redacted]

[Redacted]

3.3.4.6. Bezpieczeństwo APO CSI

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

ChPL leku Dacepton wskazuje na występowanie działań niepożądanych z następujących zakresów: zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenie serca, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia układu oddechowego, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste (1/10), częste (1/100 do < 1/10), niezbyt częste (1/1 000 do <1/100) oraz rzadkie (1/10 000 do <1/1 000) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Daceton.

Tabela 61. Zestawienie działań niepożądanych wyszczególnionych w ChPL leku Dacepton.

Działania niepożądane		Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	U pacjentów leczonych apomorfiną opisywano niedokrwistość hemolityczną i trombocytopenię	Niezbyt często
	Podczas leczenia chlorowodorkiem apomorfiny rzadko występowała eozynofilia	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Wskutek zawartości pirosiarczynu sodu mogą występować reakcje alergiczne (w tym anafilaksja i skurcz oskrzeli)	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	U pacjentów z parkinsonizmem często występują zaburzenia neuropsychiczne. U tych pacjentów apomorfinę należy stosować ostrożnie. Podczas leczenia chlorowodorkiem apomorfiny występowały zaburzenia neuropsychiczne (w tym przemijające łagodne stany splątania i omamy wzrokowe)	Często
	U pacjentów leczonych agonistami receptorów dopaminowych, w tym apomorfiną, w chorobie Parkinsona, szczególnie w dużych dawkach, stwierdzano objawy patologicznego hazardu, nasilonego libido i hiperseksualności, zazwyczaj przemijające po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu nerwowego	Na początku leczenia może wystąpić przemijająca sedacja po podaniu dawki chlorowodorku apomorfiny, ustępująca zazwyczaj po kilku pierwszych tygodniach. Apomorfina powoduje senność. Stwierdzano także zawroty głowy i oszołomienie	Często
	Apomorfina może wywoływać dyskinezy w okresach <i>on</i> , które w niektórych przypadkach mogą być ciężkie, a u niektórych pacjentów mogą prowadzić do przerwania leczenia	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Donoszono o przypadkach pacjentów, u których wystąpiło migotanie przedsionków (przemijające lub nawracające) po podskórnym podaniu apomorfiny. Apomorfina może powodować zaburzenia przewodzenia serca, np. wydłużenie odstępu QT/QTc	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często występuje hipotonia ortostatyczna, zazwyczaj przemijająca	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Podczas leczenia apomorfiną donoszono często o ziewaniu	Często
	Donoszono o trudnościach w oddychaniu	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności i wymioty, szczególnie po pierwszym podaniu apomorfiny, zazwyczaj w wyniku niezastosowania domperydony	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Stwierdzano wysypkę miejscową i uogólnioną	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	U większości pacjentów występują reakcje w miejscu podania, szczególnie w przypadku stosowania ciągłego. Mogą obejmować guzki podskórne, stwardnienie, rumień, tkliwość uciskową i zapalenie tkanki podskórnej. Mogą także wystąpić różne reakcje miejscowe (np. podrażnienie, świąd, siniaczenie i ból).	Bardzo często
	Stwierdzano martwicę i owrzodzenie w miejscu podania.	Niezbyt często
	Donoszono o obrzęku obwodowym.	Częstość nieznaną
Badania diagnostyczne	U pacjentów otrzymujących apomorfinę i lewodopę stwierdzano dodatni wynik testu Coombsa.	Niezbyt często

3.4. Podsumowanie analizy klinicznej

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia obniżających sprawność fluktuacji ruchowych u chorych ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranej lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy.

Do przeglądu, dla poszczególnych opcji terapeutycznych Wnioskodawca włączył następujące badania

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical trial information, all obscured by yellow bars.]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

[Redacted text block]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

Według ChPL leku Dacepton do bardzo często i często występujących działań niepożądanych należą: reakcje w miejscu podania, szczególnie w przypadku stosowania ciągłego (guzki podskórne, stwardnienie, rumień, tkliwość uciskowa i zapalenie tkanki podskórnej), reakcje miejscowe (np. podrażnienie, świąd, siniaczenie i ból), zaburzenia neuropsychiczne (w tym przemijające łagodne stany splątania i omamy wzrokowe), przemijająca sedacja po podaniu dawki chlorowodoru apomorfiny, senność, zawroty głowy i oszołomienie, ziewanie, nudności i wymioty.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez AOTM:

- Skuteczność uwzględnionej w programie lekowym drogi podania (wlew podskórny - APO CSI) oceniona została na podstawie [redacted] [redacted] które stanowią dowody o niższej jakości. Ponadto, badania te obejmowały małe liczebnie próby.
- Populacja chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których zastosowanie DBS było przeciwwskazane (populacja zgodna z proponowanym programem lekowym) [redacted] [redacted]. Badania stanowią dowody o niższej jakości.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania apomorfiny we wnioskowanym wskazaniu, nie odnaleziono analiz ekonomicznych, które spełniają kryteria włączenia.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono [redacted]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena zasadności finansowania apomorfiny w leczeniu chorych ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (stany on-off), utrzymujące się pomimo indywidualnie dobranej lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy i którzy mają przeciwwskazania do DBS.

Zważywszy, że wnioskowane wskazanie należy do chorób rzadkich, wnioskodawca przedstawił uzasadnienie ceny produktu Dacepton stosując podejście egalitarne (inne niż oparte na wyznaczeniu efektywności kosztowej) – szczegóły w Analizie Ekonomicznej str. 15-16.

Populacja

Chorzy ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (stany on-off), które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranej lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy, przeciwwskazania do terapii DBS. [redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie



Technika analityczna

W celu oszacowania opłacalności stosowania Daceptonu w przedmiotowym wskazaniu wykonano analizę kosztów-konsekwencji oraz kosztów-użyteczności. Jako główną miarę efektu zdrowotnego przyjęto zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Porównywane interwencje

Jako komparatory dla apomorfiny w infuzji podskórnej (APO) określono następujące technologie medyczne:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Perspektywa

[Redacted]

[Redacted]

Horyzont czasowy

Analiza efektywności została przeprowadzona w horyzoncie 20-letnim (z cyklami o długości 6 miesięcy), który autorzy analizy uznali także za horyzont dożywni.

Dyskontowanie

W analizie wnioskodawcy przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Koszty

W analizowanym procesie terapeutycznym u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona wyróżniono następujące wykorzystywane zasoby:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted text block]

Model

W analizie oceny efektywności kosztów stosowania APO CSI posłużono się modelem Markowa, wzorującym się na [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 63. Zdefiniowane stany modelu.

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

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 65. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

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

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model przygotowany został w programie Excel a następnie przystosowany do warunków polskich przez autorów analizy. Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w AOTM, poprzez:

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

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszycie kalkulacyjnym mających wpływ na wynik analizy. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność.

Nie stwierdzono pominięcia istotnych parametrów w analizie wrażliwości.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca ocenił opłacalność stosowania leku Dacepton (apomorfina) w przedmiotowym wskazaniu w analizie kosztów-użyteczności.

Tabela 66. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Tabela 67. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted]

Tabela 68. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 69. Wyniki analizy progowej dla leku Dacepton, amp. 50 mg/5 ml

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

[Redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednokierunkową analizę wrażliwości oparto o ustalone zakresy zmienności najważniejszych parametrów modelu. Analizę wykonano dla populacji osób z zaawansowaną chorobą Parkinsona w dożywotnim horyzoncie czasowym,

Wyniki przedstawiono poniższych tabelach.

Tabela 70. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności

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

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

Dodatkowo, w celu określenia niepewności wyników wnioskodawca przeprowadził wielokierunkową probabilistyczną analizę wrażliwości.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Otrzymane wyniki poddano jedno- i wielokierunkowej analizie wrażliwości

[Redacted]

[Redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Odstąpiono od wykonania obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej było dokonanie oceny opłacalności stosowania w Polsce apomorfiny (produktu Dacepton) w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych w przebiegu choroby Parkinsona. Do oceny efektywności kosztowej [Redacted] zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której jako miarę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). W tym celu skonstruowano model Markowa w oparciu o dostępne badania.



5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Dacepton (apomorfina) w leczeniu chorych ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (stany on-off), które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy oraz mają przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu. Obecnie apomorfina nie jest refundowana w omawianym wskazaniu. Wnioskowanym sposobem refundacji jest finansowanie leku Dacepton w ramach Programu lekowego.

Populacja i wielkość sprzedaży



Perspektywa

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy poszerzonej i z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, [REDACTED]

Kluczowe założenia

Wnioskodawca zakłada utworzenie odrębnej grupy limitowej dla Daceptonu. Wnioskowany poziom odpłatności pacjenta: bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Do czynników mających wpływ na wyniki analizy finansowej należą:

- wielkość populacji docelowej chorych;
- kursy walut;
- dawkowanie leków;
- koszty.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty

Wyróżniono następujące kategorie kosztów:

- koszt leków [REDACTED]
- koszt podania apomorfiny [REDACTED]
- koszt premedykacji [REDACTED]
- koszt kwalifikacji do *Programu lekowego* [REDACTED]
- koszt monitorowania stanu zdrowia chorego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie zidentyfikował ograniczeń analizy.

Uwagi do analizy wnioskodawcy

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

Na stronie 51 analizy wpływu na budżet (pierwsza linijka tekstu) zidentyfikowano błąd w treści podsumowania wyników. Wnioskodawca podaje, iż wyniki dotyczą wariantu bez uwzględniania RSS podczas gdy odnoszą się one do wariantu z uwzględnieniem RSS. Analogiczny błąd pojawia się w podsumowaniu na stronach: 54 (dół strony); 58 (górną stronę); 68 (dół strony); 74 (dół strony).

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 72. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Przyjęto dwuletni horyzont analizy.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Nie wystąpiono o dane NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	Podjęcie egalitarne do refundacji leków stosowanych w chorobach rzadkich
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów.

Tabela 73. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego	

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

Populacja	Roczna liczba pacjentów	
rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)		

5.3.2. Analiza podstawowa – apomorfina jest jedyną rozważaną formą terapii chorych w danym wskazaniu

Łącznie	2013 (VII-XII) / PLN	2014 / PLN	2015 (I-VI) / PLN

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

Wariant minimalny				
Wariant maksymalny				

5.3.3. [Redacted]

[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				

[Redacted]				
[Redacted]				

[Redacted]				

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Sprawdzono poprawność założeń oraz obliczeń w analizie wnioskodawcy, w związku z brakiem uwag odstąpiono od wykonania obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy poszerzonej i z perspektywy pacjenta. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy,

[Redacted content]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

[Redacted]

6.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowany program lekowy zakłada leczenie obniżających sprawność fizyczną fluktuacji ruchowych (zjawiska "on-off") u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranej dawki lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami dopaminy oraz którzy mają przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu. Wnioskowane wskazanie (zgodne z wnioskiem i ChPL) nie obejmuje przeciwwskazania do DBS.

Schemat dawkowania ujęty w zaproponowanym programie lekowym odnosi się do zastosowania jedynie ciągłych podskórnych wlewów apomorfiny. Nie odnosi się do zastosowania iniekcji podskórnych (oprócz „Kwalifikacji do programu – ustalanie dawki”).

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

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

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 82. Rekomendacje kliniczne

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	EFNS i MDS-ES 2011, 2013	Apomorfina podawana podskórnie w postaci iniekcji wskazana jest w leczeniu ciężkich fluktuacji ruchowych. Apomorfina podawana podskórnie wlewie ciągłym może być stosowana w leczeniu poważnych fluktuacji ruchowych, niemniej nie brak jest dowodów wysokiej jakości na temat jej skuteczności.
Wielka Brytania	NHS Dudley 2012 (National Health Service)	W przypadku ciężkich powikłań ruchowych można rozważyć zastosowanie apomorfiny lub zabiegu chirurgicznego. Operacja jest właściwa dla mniejszości populacji z PD i ciężkimi powikłaniami ruchowymi. Zabieg obustronnej stymulacji jądra niskowzgórzowego (STN) może redukować dyskinezę poprawiać motorykę i codzienną aktywność. Leki złożone z lewodopy i karbidopy o zwykłym i kontrolowanym uwalnianiu są wskazane w idiopatycznej PD, zwłaszcza z redukcji czasu <i>off</i> u chorych leczonych wcześniej lewodopą/inhibitorami dekarboksylazy lub lewodopą w monoterapii, którzy cierpią na fluktuacje ruchowe. Apomorfina podawana okresowo w iniekcjach jest wskazana w przypadku opornych fluktuacji ruchowych (stanów <i>off</i>) niewystarczająco kontrolowanych przez lewodopę z inhibitorem dopa-dekarboksylazy lub innymi dopaminergicznymi. W celu zastosowania apomorfiny wymagana jest hospitalizacja i przynajmniej 2 dni premedykacji domperidonem w celu uniknięcia nudności i wymiotów. Ponadto wymagane jest nagłe wstrzymanie terapii przeciw PD na co najmniej 3 dni w celu sprowokowania stanu <i>off</i> , ustalenia dawki, ustalenie stosowania innych leków na PD oraz ustalenia schematu podawania apomorfiny.
Kanada	PSC 2012 (Public Service Commission)	W celu redukcji fluktuacji ruchowych w późniejszym stadium choroby Parkinsona mogą być stosowane preparaty z lewodopą o przedłużonym uwalnianiu ruchowych u chorych (niezalecane jako leki pierwszego wyboru). Apomorfina podawana podskórnie może być stosowana w przypadku nagłego występowania stanów <i>off</i> .
Wielka Brytania	NHS Calderdale and Huddersfield 2011	Apomorfina wskazana w przypadkach: 1. chorych ze stałymi fluktuacjami ruchowymi, którzy nadal odpowiadają na leki dopaminergiczne, ale u których odpowiedź nie jest wystarczająca lub chorych którzy nie tolerują terapii lub chorych, którzy nie mogą przyjmować innej terapii doustnej np. innych agonistów dopaminy, inhibitorów MAOB i COMT oraz którzy są przygotowani do rozważenia terapii podawanej we wstrzyknięciach i mają odpowiednie wsparcie by było to możliwe. 2. chorzy niezdolni do przyjmowania długotrwałej terapii lekami doustnymi, ale którzy odpowiadają na leczenie dopaminergiczne 3. chorzy z złośliwym zespołem neuroleptycznym
Szkocja	SIGN 2010	Leczenie z zastosowaniem APO podawanej okresowo w iniekcjach może być rozważone w celu redukcji czasu <i>off</i> u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Wlewy podskórne apomorfiny mogą być stosowane w leczeniu zaawansowanej postaci choroby z komplikacjami ruchowymi, niemniej leczenie powinno być w jednostkach o odpowiednich zasobach i doświadczeniem klinicznym.
Wielka Brytania	Greater Manchester Medicines Management Group 2009	Apomorfina we wlewie podskórnym jest wskazana w leczeniu fluktuacji ruchowych (zespół przełączenia on-off) u chorych na PD opornych na indywidualnie dobraną terapię lewodopą (z inhibitorem dekarboksylazy) i/lub inne leki z grupy agonistów dopaminy. Apomorfina nie powinna być stosowana u chorych z upośledzeniem oddychania, demencją, chorobami psychiatrycznymi lub niewydolnością wątroby. Okresowe stosowanie apomorfiny nie jest odpowiednie u chorych, którzy reagują na lewodopę (występuje u nich stan on) jednak cierpią na ciężką dyskinezę lub dystonię. Apomorfina nie powinna być stosowana u chorych ze znaną nadwrażliwością na apomorfine lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze leku, jak również u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Stany Zjednoczone	AAN 2006	W redukcji stanów <i>off</i> mogą być stosowane (słabe dowody): - apomorfina i kabergolina (agoniści dopaminy), apomorfina działa natychmiastowo; - inhibitory MAOB (selegilina) DBS może pomóc kontrolować fluktuacje ruchowe i dyskinezy u chorych na PD. Dostępne są metody stymulujące 3 lokalizacje w mózgu. U 10 do 20% chorych stymulacja mózgu jest odpowiednią metodą leczenia.
Wielka Brytania	NICE 2006 Clinical Excellence)	Podanie apomorfiny można rozważyć u chorych z ciężkimi zaburzeniami motorycznymi nie odpowiadającymi na terapię lekami podawanymi doustnie:- - APO podawana okresowo w iniekcjach w celu redukcji czasu <i>off</i> ; - APO w ciągłym wlewie podskórnym w celu redukcji czasu <i>off</i> i dyskinez (słabe dowody)
Wielka Brytania	NCGC 2006	Ciągła podskórna infuzja apomorfiny może być stosowana w celu redukcji stanów <i>off</i> i dyskinez u chorych na PD z ciężkimi komplikacjami ruchowymi. Inicjacja terapii powinna być ograniczona do jednostek specjalistycznych a terapia szczególnie monitorowana.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji dla produktu leczniczego Dacepton. W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje refundacyjne dla apomorfiny podawanej w iniekcjach podskórnych.

Tabela 83. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji
PBAC (Australia) marzec 2009	Chlorowodorek apomorfiny 5 mg/50 ml, podanie podskórne, roztwór do iniekcji	<u>Rekomendacja i uzasadnienie:</u> PBAC rekomenduje finansowanie apomorfiny w postaci iniekcji jako „ <i>Highly Specialised Drug</i> ” w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona, u pacjentów z poważnymi fluktuacjami ruchowymi nie odpowiadającymi na leczenie doustne. http://www.health.gov.au/
HAS (Francja) (20 czerwca 2012)	Chlorowodorek apomorfiny 5 mg/50 ml, 10 mg/ml, 30 mg/3 ml, podanie podskórne, roztwór do iniekcji	<u>Wskazanie:</u> Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę, u pacjentów u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe (typu on-off). <u>Poziom refundacji:</u> 65% <u>Rekomendacja:</u> Pozytywna. <u>Źródło:</u> http://www.has-sante.fr/
HAS (Francja) (20 czerwca 2012)	Chlorowodorek apomorfiny, 30 mg/3 ml, podanie podskórne, iniekcje podkórne	<u>Wskazanie:</u> Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę, u pacjentów u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe (typu on-off). <u>Poziom refundacji:</u> 65% <u>Rekomendacja:</u> Pozytywna. <u>Źródło:</u> http://www.has-sante.fr/

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 84. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne kliniczne i refundacyjne dotyczące apomorfiny - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Europa	EFNS i MDS-ES 2011, 2012		+		Apomorfina podawana podskórnie wlewie ciągłym może być stosowana w leczeniu poważnych fluktuacji ruchowych, niemniej nie brak jest dowodów wysokiej jakości na temat jej skuteczności.
	Kanada	PSC 2012		+		Apomorfina podawana podskórnie może być stosowana w przypadku nagłego występowania stanów <i>off</i> .
	Wielka Brytania	NHD Dudley 2012	+			W celu zastosowania apomorfiny wymagana jest hospitalizacja i przynajmniej 2 dni premedykacji domperidonem w celu uniknięcia nudności i wymiotów. Ponadto wymagane jest nagłe wstrzymanie terapii przeciw PD na co najmniej 3 dni w celu sprowokowania stanu <i>off</i> , ustalenie dawki, ustalenie stosowania innych leków na PD oraz ustalenia schematu podawania apomorfiny.
	Szkocja	SIGN 2010		+		Wlewy podskórne apomorfiny mogą prowadzone w jednostkach o odpowiednich zasobach i doświadczeniu klinicznym .

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie




Kraj	Refundacja (tak/nie)/ cena zbytu netto	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Wszyscy Eksperti opowiedzieli się za finansowaniem produktu leczniczego Dacepton w przedmiotowym wskazaniu. Jako główne argumenty za finansowaniem Eksperti wskazali skuteczność terapii oraz brak refundowanych alternatywnych technologii medycznych.

Tabela 86. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Daceptonu w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	„Tak, jest to przyjęta procedura w rekomendacjach EFNS/MDS-ES, obecnie grupa tych chorych w Polsce nie otrzymuje leczenia, bo nie stać ich na leczenie z własnych, prywatnych środków”.	Brak	„Wnioskowana technologia powinna ze środków publicznych, ale bardzo ważna jest właściwa kwalifikacja tych chorych, zgodnie ze wskazaniami i przeciwwskazaniami.”
	„Zdecydowanie tak. W jednym z ostatnich numerów wysoko punkowanego czasopisma naukowego „Parkinson and Related Disorders” opublikowano wyniki badań Drapier i wsp., które wykazały, że wlew apomorfiny jest skuteczną i bezpieczną alternatywą dla głębokiej stymulacji mózgu u chorych z późnymi fluktuacjami ruchowymi występującymi w przebiegu choroby Parkinsona. W Polsce w odniesieniu do tej grupy chorych w chwili obecnej poza możliwością stosowania leczenia neurochirurgicznego (DBS-głęboka stymulacja mózgu) nie innych form terapii.”	„Nie ma żadnych merytorycznych danych, które wskazałyby, że wlewy z apomorfiny nie powinny być finansowane ze środków publicznych.”	„Zdecydowanie popieram wprowadzenie Programu Lekowego: Leczenie Fluktuacji ruchowych u pacjentów z chorobą Parkinsona, którzy nie reagują na leczenie Lewodopa. Wlew z apomorfiny poprawia sprawność ruchową oraz nie zaburza funkcji poznawczych. Program powinien być realizowany w ośrodkach, w których obecnie odbywa się kwalifikacja do leczenia operacyjnego. Leczenie wlewami apomorfiny powinno być opcjonalną metodą terapii w grupie chorych, u których stwierdza się przeciwwskazania do leczenia neurochirurgicznego.”
	„Leczenie apomorfina jest skuteczną terapią w szczególności u chorych, u których występują fluktuacje ruchowe, pomimo zastosowania optymalnej politerapii lewodopą i agonistą receptora dopaminergicznego. Terapia ta stanowi szansę efektywnego leczenia u chorych, u których nie można kontynuować głębokiej stymulacji mózgu (DBS) lub istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania.”	„Nie ma, w opinii eksperta, merytorycznych danych, które wskazywałyby, że apomorfina nie powinna być finansowana ze środków publicznych.”	„Apomorfina powinna być finansowana ze środków publicznych we wskazanej populacji chorych, gdyż w tej bardzo wąskiej i specyficznej populacji jest lekiem ostatniej szansy. Lek wykazuje znaczną skuteczność, przy niewielkim stopniu niebezpieczeństwa: infuzja apomorfiny poprawia sprawność ruchową, natomiast nie zaburza funkcji poznawczych. Leczenie wlewami apomorfiny winno być opcjonalną metodą terapii w grupie chorych u których stwierdza się przeciwwskazania do postępowania neurochirurgicznego – e.g. DBS.”

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 7 czerwca 2012 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia, znak: MZ-PLA-460-17140-4/AD/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, odnośnie produktu leczniczego:

- Dacepton (apomorphini hydrochloridum), roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji, 10 mg/ml (50mg/5ml), ampułki 5ml, kod EAN: 59099909599600

w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie” na podstawie art. 35 ust. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona cechuje się zwyrodnieniem struktur mózgu, w tym jąder podkorowych, o nieznannej etiologii. Częstość występowania wynosi ok. 120/100 000, zapadalność roczna - 5 - 24/100 000. Choroba ma charakter postępujący - narastają zaburzenia ruchowe, trudności w poruszaniu się, upadki. W zaawansowanym stadium choroba powoduje ciężką niesprawność, prowadzącą do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób. Leczenie przyczynowe nie jest znane, ale możliwe jest leczenie objawowe, obejmujące postępowanie nefarmakologiczne, farmakologiczne i operacyjne.

Alternatywne technologie medyczne

W opinii AOTM, wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznego algorytmu postępowania z pacjentami z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona. Odnalezione wytyczne oraz opinie eksperckie wskazują postępowania terapeutycznego wymieniają między innymi: podawanie podskórnie apomorfiny (iniekcje lub wlewy) dojelitowy żel lewodopa/karbidopa.

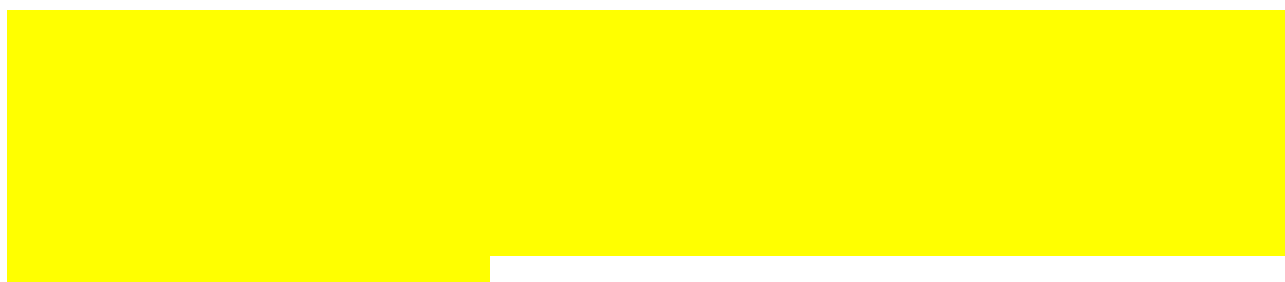
Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie



Skuteczność praktyczna



Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez AOTM:

- Skuteczność uwzględnionej w programie lekowym drogi podania (wlew podskórny - APO CSI) oceniona została na podstawie [redacted] [redacted] które stanowią dowody o niższej jakości. Ponadto, badania te obejmowały małe liczebnie próby.
- Populacja chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których zastosowanie DBS było przeciwwskazane (populacja zgodna z proponowanym programem lekowym) [redacted] [redacted] Badania stanowią dowody o niższej jakości.

•

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

Celem analizy ekonomicznej było dokonanie oceny opłacalności stosowania w Polsce apomorfiny (produktu Dacepton) w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych w przebiegu choroby Parkinsona. Do oceny efektywności kosztowej APO [redacted] zastosowano technikę analityczną kosztów-żyteczności, w której jako miarę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy poszerzonej i z perspektywy pacjenta. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowany program lekowy zakłada leczenie obniżających sprawność fizyczną fluktuacji ruchowych (zjawiska "on-off") u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

dopaminy oraz którzy mają przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu. Wskazanie wnioskowane (zgodne z wnioskiem i ChPL) nie obejmuje przeciwwskazania do DBS.

Schemat dawkowania ujęty w zaproponowanym programie lekowym odnosi się do zastosowania jedynie ciągłych podskórnych wlewów apomorfiny. Nie odnosi się do zastosowania iniekcji podskórnych (oprócz „Kwalifikacji do programu – ustalenie dawki”).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji dla produktu leczniczego Dacepton. Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji klinicznych dla apomorfiny podawanej we wlewie podskórnym (EFNS i MDS-ES 2012, PSC 2012, NHS 2012 i 2011, SIGN 2010, Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG) 2009, NICE 2006). Wszystkie rekomendacje wskazują na zastosowanie apomorfiny podawanej podskórną w wlewie ciągłym w leczeniu poważnych fluktuacji ruchowych (stanów *off*) w zaawansowanej chorobie Parkinsona, przy czym stwierdzając o braku dowodów wysokiej jakości na temat jej skuteczności. Wlewy apomorfiny należy stosować w jednostkach o odpowiednich zasobach i doświadczeniu klinicznym.

Ponadto, odnaleziono 2 pozytywne rekomencje refundacyjne odnoszące się do zastosowania apomorfiny w postaci iniekcji podskórnych (HAS 2012, PBAC 2009).

Uwagi dodatkowe

Wszyscy Eksperti opowiedzieli się za finansowaniem produktu leczniczego Dacepton w przedmiotowym wskazaniu. Jako główne argumenty za finansowaniem eksperci wskazali skuteczność terapii oraz brak refundowanych alternatywnych technologii medycznych.

13. Źródła

Piśmiennictwo

AAN 2006	American Academy of Neurology, Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology 2006; 66: 983
Bogucki 2010	Bogucki A, Sławek J. Ciągła stymulacja dopaminergiczna – doświadczenia kliniczne. Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2010; 44(4):385–395.
BSN 2007	Drug Therapy Guidelines: Dopamine Agonists for Parkinson's Disease Apokyn® (Apomorphine) Hydrochloride Injection; Blue Shield of Northeastern New York; Effective Date: 11/20/07 Committee Review Date: 9/26/04, 2/1/06, 8/29/06, 11/5/07
EFNS i MDS-ES 2006	Horstinka M., Tolosab E., Bonuccellic U., Deuschld G., Friedmane A., Kanovsky P., Larseng J. P., Leesh A., Oerteli W., Poewej W., Rascolk O., Sampaio C. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease European Journal of Neurology 2006, 13: 1186–1202
EFNS i MDS-ES 2012	Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schüpbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease., Eur J Neurol. 2013 Jan;20(1):5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.
GMMMG 2009	Greater Manchester Interface Prescribing Group 2009, Shared Care Guideline For Apomorphine, http://www.nyrdtc.org/GMMMG/Groups/Interface_Prescribing/SCG_01/scg_01.php
GUS 2004	Stan zdrowia ludności polski w 2004 r. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2006. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_stan_zdrowia_2004.pdf
NCGC 2006	The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, PARKINSON'S DISEASE, National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care
NHS 2011	PARKINSONS DISEASE GUIDELINES, Caldedale and Huddersfield, NHS Foundation trust; NHS
NHS 2012	Parkinson's Disease Prescribing Guidelines for use in Primary and Secondary Care; Dudley, Primary Care Trust, NHS
NICE 2006	Parkinson's disease Diagnosis and management in primary and secondary care; NICE clinical guideline 35

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie

	Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions; Issue date: June 2006
Prescrire 2012	Maladie de Parkinson: traitement à un stade avancé; Idées-Forces tirées de Prescrire jusqu'au n° 341 (mars 2012)
PSC 2012	Parkinson Society Canada; Canadian Guidelines on Parkinson's Disease; The journal Canadian Journal of Neurological Sciences; Volume 39 Number 4 (Supplement 4) July 2012
Rudzinska 2007	M. Rudzińska, I. Gatkowska, E. Mirek, A. Szczudlik; Poradnik Choroba Parkinsona Leczenie Farmakologiczne i Rehabilitacja; Kraków, 1 sierpnia 2007 roku
SIGN 2010	Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease; 113 A national clinical guideline.
Sławek 2008	J. Sławek; Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona; Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 3, 119–124
Szczeklik 2011	Szczeklik A red., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011

14. Załączniki

- Zal. 1. Program lekowy Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie (ICD -10 G-20)
- Zal. 2. Analiza kliniczna wnioskodawcy
- Zal. 3. Analiza problemu decyzyjnego wnioskodawcy
- Zal. 4. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy
- Zal. 5. Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy
- Zal. 7. Kalkulator analizy ekonomicznej, wpływu na budżet wnioskodawcy oraz analizy racjonalizacyjnej