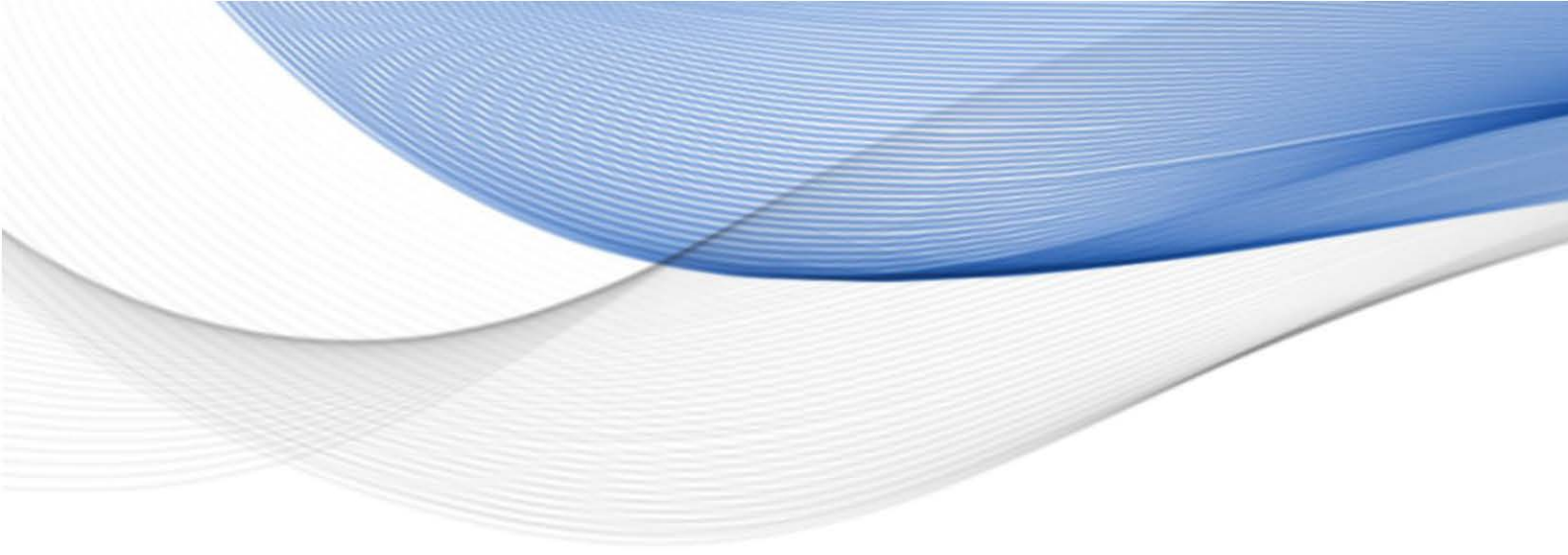




Lecigon[®] (lewodopa + karbidopa + entakapon) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, lipiec 2025

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konsultanci

[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Stada Poland Sp. z o.o.
Ul. Krakowiaków 44
02-255 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel pracy	10
2 Metodyka	12
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	12
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	12
2.2.1 Wnioskowany preparat	12
2.2.2 Technologie opcjonalne	16
2.3 Strategia ekstrakcji danych	17
2.4 Ocena jakości informacji	18
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	18
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)	19
3 Wyniki przeglądu systematycznego	20
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych ...	20
3.1.1 Opracowania pierwotne	20
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	26
3.1.3 Opracowania wtórne	28
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	30
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	30
3.4 Konstrukcja badania LSM-003	31
3.5 Ocena jakości informacji	32
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	34
4 Analiza wyników badań pierwotnych	35
4.1 Skuteczność leczenia	35
4.1.1 Pole pod krzywą (AUC) dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy	35
4.1.2 Dane w oparciu o skalę odpowiedzi na leczenie (<i>Treatment Response Scale</i> , TRS)	36
4.2 Profil bezpieczeństwa	37
5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa	39
5.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	39
5.2 VigAccess	39
6 Analiza wyników efektywności praktycznej	41
7 Dyskusja i ograniczenia	62
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	62
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia	65
7.3 Wyniki innych analiz	65
7.4 Siła dowodów	66

8 Wnioski	68
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	69
Identyfikacja opracowań pierwotnych	69
Wnioskowany preparat.....	69
Technologie opcjonalne	71
Identyfikacja badań efektywności praktyczne	79
Identyfikacja opracowań wtórnych	82
Aneks 2. Prace włączone do opracowania	85
Badania pierwotne	85
Badania efektywności praktycznej	85
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	87
Badania pierwotne	87
Wnioskowany preparat.....	87
Technologie opcjonalne	87
Badania efektywności praktycznej	104
Opracowania wtórne.....	106
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych	107
clinicaltrials.gov.....	107
Wnioskowany preparat.....	107
Lewodopa + karbidopa w postaci żelu dojelitowego	107
Foslewodopa + foskarbidopa w postaci roztworu do infuzji	108
Apomorfina w postaci roztworu do infuzji	108
Głęboka stymulacja mózgu.....	108
clinicaltrialsregister.eu	108
Wnioskowany preparat.....	108
Lewodopa + karbidopa w postaci żelu dojelitowego	109
Foslewodopa + foskarbidopa w postaci roztworu do infuzji	109
Apomorfina w postaci roztworu do infuzji	109
Głęboka stymulacja mózgu.....	109
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	110
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	111
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania	112
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	113
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań	114
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego	115
Badania z randomizacją	115
Badania bez randomizacji.....	117

Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych.....	119
Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	120
Aneks 13. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych	122
Spis rysunków.....	124
Spis tabel	125
Bibliografia	127

Wykaz skrótów i akronimów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CD	ciągła szybkość infuzji w ciągu dnia (ang. <i>continuous daytime infusion rate</i>)
CGI-I	Ogólne wrażenie poprawy według lekarza (ang. <i>Clinical Global Impression</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COMT	Katecholo-O-Metylotransferaza (ang. <i>Catechol-O-Methyltransferase</i>)
DBS	Głęboka stymulacja mózgu (ang. <i>deep brain stimulation</i>)
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IQR	zakres interkwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
LCIG	żel dojelitowy zawierający lewodopę i karbidopę.
LECIG	żel dojelitowy zawierający lewodopę, karbidopę i entakapon
LEDD	równoważna dzienna dawka lewodopy (ang. <i>levodopa equivalent daily dosage</i>)
MAO-B	Monoaminooksydaza B (ang. <i>Monoamine oxidase B</i>)
MD	poranna dawka (ang. <i>morning dose</i>)
MDS UPDRS	Towarzystwo zaburzeń ruchu - Zjednoczona skala oceny choroby Parkinsona (ang. <i>Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>)
MDS-ES	Towarzystwo ds. zaburzeń ruchowych - sekcja europejska (ang. <i>Movement Disorder Society - European Section</i>)
n.d.	nie dotyczy
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NMSQ	Kwestionariusz objawów niemotorycznych (ang. <i>nonmotor symptoms questionnaire</i>)
p	istotność statystyczna
PD	Choroba Parkinsona (ang. <i>Parkinson's disease</i>)
PDQ	Jakość życia z chorobą Parkinsona (ang. <i>Parkinson Disease Quality of Life</i>)
PDSS	Skala snu w chorobie Parkinsona (ang. <i>Parkinson's Disease Sleep Scale</i>)
PEG	Przezskórna gastrostomia endoskopowa (od ang. <i>percutaneous endoscopic gastrostomy</i>)
PGI-I	Ogólne wrażenie poprawy według pacjenta (ang. <i>Patient Global Impression</i>)
P-Hcy	Homocysteina w osoczu (ang. <i>Plasma homocysteine</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PKG	Parkinson KinetiGraph
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)

UPDRS

Skala oceny zaawansowania choroby Parkinsona (ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia lewodopy, karbidopy oraz entakaponu (Lecigon®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania randomizowanego porównującego wnioskowaną terapię z jednym z predefiniowanych komparatorów, nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz. Ze względu na charakterystykę badania, które było badaniem skrzyżowanym i polegało na podaniu jednego z analizowanych leków pierwszego dnia analizy oraz drugiego z leków w dniu kolejnym, a także ze względu na dostępność danych, odstąpiono od przeprowadzania własnych obliczeń statystycznych i wyniki przedstawiono za danymi prezentowanymi w publikacji do badania LSM-003, na stronie clinicaltrials.gov, a także w dokumencie Public Assessment Report dla leku Lecigon®. Charakterystyka badania LSM-003 uniemożliwia również przeprowadzenie porównania pośredniego z predefiniowanymi komparatorami.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych, w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę oraz Analizę Weryfikacyjną dla produktu Produodopa®, odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 randomizowane badanie kliniczne 1. fazy oceniające zastosowanie leku Lecigon® w odniesieniu do leku Duodopa® (LSM-003). Dodatkowo zidentyfikowano 10 badań z zakresu efektywności praktycznej.

Badanie LSM-003 było badaniem skrzyżowanym przeprowadzonym na grupie 11 pacjentów w horyzoncie 2 dni. Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup, z których jedna pierwszego dnia badania otrzymała terapię lekiem Lecigon®, a drugiego dnia - lekiem Duodopa®, natomiast druga otrzymała odwrotną sekwencję terapii. Jako że badanie było badaniem 1. fazy, jego głównym celem była ocena farmakokinetyki. Mimo to, w jego ramach poddano ocenie także wyniki uzyskane w skali odpowiedzi na leczenie (TRS, ang. Treatment Response Scale), służącej ocenie czasu przebywania w stanach „off” i „on”, a także występowania dyskinez. Dodatkowo, ocenie poddano bezpieczeństwo terapii.

Poniżej zebrano w postaci tabelarycznej podsumowanie wyników uzyskanych w ramach analizy badania LSM-003, a także w postaci opisowej - wyniki opracowań z zakresu efektywności praktycznej terapii lekiem Lecigon®.

Farmakokinetyka

Pod względem pola pod krzywą stężenia lewodopy w ciągu 14 godzin leczenia, skorygowanego o dawkę uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii trójkłowej. Ekspozycja na lewodopę skorygowana o dawkę (AUC₀₋₁₄/dawka) była znacząco wyższa podczas podawania terapii trójkłowej (LECIG) w porównaniu z terapią dwukłową (LCIG), co wskazuje, iż zastosowanie terapii trójkłowej umożliwia uzyskanie wyższych stężeń lewodopy przy zastosowaniu mniejszej dawki niż w przypadku terapii dwukłowej.

Punkt końcowy	Różnica efektu (LECIG/LCIG)	
	MD (95% CI)	Wartość p
Lewodopa		
AUC ₀₋₁₄ (ng × h/ml)	1,10 (0,95-1,17)	0,27
AUC _{0-14/dawka} (ng × h/ml)/mg	1,34 (1,19-1,45)	0,00013
C _{max} (ng/ml)	1,12 (0,98-1,19)	0,089
Karbidopa		
AUC ₀₋₁₄ (ng × h/ml)	0,938 (0,815; 0,990)	0,03
AUC _{0-14/dawka} (ng × h/ml)/mg	1,15 (1,02; 1,22)	0,03
C _{max} (ng/ml)	0,89 (0,79; 0,98)	0,02
3-OMD		
AUC ₀₋₁₄ (ng × h/ml)	0,94 (0,79; 1,01)	0,21
C _{max} (ng/ml)	1,02 (0,82; 1,15)	0,74

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; LECIG - żel dojelitowy zawierający lewodopę, karbidopę i entakapon; LCIG - żel dojelitowy zawierający lewodopę i karbidopę.

Wyniki uzyskane w skali odpowiedzi na leczenie (Treatment Response Scale)

Poniżej przedstawiono dane na temat czasu przebywania w stanach „on” i „off” oraz czas przebywania w stanie dyskinezy oceniane zgodnie ze skalą odpowiedzi na leczenie (TRS). Średnie wyniki uzyskane w skali TRS nie różniły się istotnie między terapiami (P = 0,84).

	Przedział czasowy	Lecigon®			Duodopa®		
		„Off” Średni % czasu	Funkcjonalny „on” Średni % czasu	Dyskineza Średni % czasu	„Off” Średni % czasu	Funkcjonalny „on” Średni % czasu	Dyskineza Średni % czasu
Wszyscy pacjenci	0-3 h	28,8	68,1	3,1	8,6	89,8	1,6
	3-14 h	0,9	91,7	7,4	0,0	91,0	9,0
	14-17 h	3,5	90,8	5,8	0,0	88,0	12,0
Kohorta 1 (poranna dawka 80% odpowiadającej dawki Duodopa®)	0-3 h	39,8	60,2	0,0	5,5	94,5	0,0
	3-14 h	0,1	99,9	0,0	0,0	100,0	0,0
	14-17 h	0,0	100,0	0,0	0,0	93,6	6,4
Kohorta 2 (poranna dawka 90% odpowiadającej dawki Duodopa®)	0-3 h	19,6	74,7	5,7	11,3	85,9	2,9
	3-14 h	1,5	84,9	13,6	0,0	83,5	16,5
	14-17 h	6,4	83,1	10,6	0,0	83,3	16,7

„Off”: kłopotliwy stan off, wpływa na funkcjonowanie i/lub powoduje znaczny dyskomfort (ocena <-1).

Funkcjonalny stan „on”: Prawie normalny stan motoryczny, nie zakłóca funkcji ani nie powoduje znaczącego dyskomfortu (-1 ≤ wyniki ≤ 1).

Dyskinezy: Kłopotliwa dyskineza, zaburzająca funkcjonowanie i/lub powodująca znaczny dyskomfort (wynik >1).

Bezpieczeństwo terapii

Poniżej przedstawiono dane z zakresu bezpieczeństwa leczenia, wskazujące na korzystny i porównywalny profil bezpieczeństwa obu terapii.

	Lecigon® [n/N (%)]	Duodopa® [n/N (%)]
AE (liczba zdarzeń)	10/11	6/11
AE (liczba osób)	6/11 (54,55%)	2/11 (18,18%)
SAE	0/11 (0,00%)	0/11 (0,00%)
biegunka	0/11 (0,00%)	1/11 (9,09%)

	Lecigon® [n/N (%)]	Duodopa® [n/N (%)]
nudności	1/11 (9,09%)	1/11 (9,09%)
rumień w miejscu iniekcji	1/11 (9,09%)	1/11 (9,09%)
skaleczenie	1/11 (9,09%)	0/11 (0,00%)
zawroty głowy	2/11 (18,18%)	0/11 (0,00%)
ból głowy	3/11 (27,27%)	1/11 (9,09%)
zimne poty	0/11 (0,00%)	1/11 (9,09%)

Efektywność praktyczna

Wyniki wszystkich zidentyfikowanych opracowań z zakresu efektywności praktycznej leczenia LECIG potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa terapii wyłaniający się z opracowania pierwotnego. Zarówno z opracowania pierwotnego, jak i z opracowań z zakresu efektywności praktycznej wynika, że terapia LECIG jest ogólnie dobrze tolerowana i możliwa do zastosowania jako terapia długoterminowa. Ponadto korzystny profil skuteczności wynika nie tylko z wyników miar laboratoryjnych, ale także z punktów końcowych ocenianych przez pacjentów.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie dojelitowego wlewu preparatu Lecigon®, zawierającego skojarzenie lewodopy, karbidopy i entakaponu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona z zaburzeniami motorycznymi. Wyniki zidentyfikowanego badania randomizowanego LSM-003 wskazały na porównywalną skuteczność terapii z wykorzystaniem preparatu Lecigon® i preparatu Duodopa®, przy czym terapia trójlekowa, poprzez dołączenie entakaponu, umożliwiła zmniejszenie dawki lewodopy w odniesieniu do terapii dwulekowej. Profil bezpieczeństwa obu terapii był korzystny i porównywalny. Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych ani takich, które prowadziłyby do przerwania udziału w badaniu.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania skojarzenia lewodopy, karbidopy oraz entakaponu (Lecigon®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Lecigon].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezą lub dyskinezą, gdy dostępne doustne skojarzenia produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona nie przyniosły zadowalających rezultatów.
Interwencja (I)	Preparat Lecigon® - 20 mg/ml lewodopy + 5 mg/ml karbidopy + 20 mg/ml entakaponu w postaci żelu dojelitowego w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Komparator (C)	• Podstawowa technologia opcjonalna : ○ Preparat Duodopa® (20 mg/ml lewodopy + 5 mg/ml karbidopy) w postaci żelu dojelitowego w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego; • Dodatkowe technologie opcjonalne: ○ Głęboka stymulacja mózgu; ○ Preparat Dacepton®, (5 mg/ml apomorfiny) w postaci roztworu do infuzji w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego; ○ Preparat Produodopa®, 240 mg/ml foslewodopa + 12 mg/ml i foskarbidopa) w postaci roztworu do infuzji w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Głęboka stymulacja mózgu.
Efekty zdrowotne (O)	• Skuteczność: ○ farmakokinetyka składowych terapii; ○ czas spędzony w stanie on; ○ czas spędzony w stanie off; ○ ocena zaawansowania choroby Parkinsona w skali UPDRS • Jakość życia: ○ zmiana ogólnej jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza specyficznego dla PD; ○ zmiana ogólnej jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza generycznego (preferencyjnie EQ-5D); • Bezpieczeństwo: ○ zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne:

	• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
--	---

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę,
- referencji w Analizie Weryfikacyjnej dla Produodopy®.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 17.07.2025.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

2.2.1 Wnioskowany preparat

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - wnioskowany preparat.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezą lub dyskinezą, gdy dostępne doustne skojarzenia produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona nie przyniosły zadowalających rezultatów.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Badania w populacji pediatrycznej. Badania wśród pacjentów z wczesną postacią choroby Parkinsona.
Interwencja	Preparat Lecigon® - 20 mg/ml lewodopy + 5 mg/ml karbidopy + 20 mg/ml entakaponu w postaci żelu dojelitowego w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	Preparat Lecigon® podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. Preparat lewodopy/karbidopy /entakaponu w postaci innej niż żel dojelitowy.
Komparatory	- Podstawowa technologia opcjonalna : - Preparat Duodopa® (20 mg/ml lewodopy + 5 mg/ml karbidopy) w postaci żelu dojelitowego w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego; - Dodatkowe technologie opcjonalne: - Głęboka stymulacja mózgu; - Preparat Dacepton®, (5 mg/ml apomorfiny) w postaci roztworu do infuzji w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego; - Preparat Produodopa®, 240 mg/ml foslewodopa + 12 mg/ml i foskarbidopa) w postaci roztworu do infuzji w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Głęboka stymulacja mózgu.	Preparaty podawane w innych dawkach niż zarejestrowana. Preparaty podawane w innej postaci niż w kryteriach włączenia. Badania dla DBS, w których u wszystkich pacjentów przeprowadzano zabieg, natomiast randomizacja dotyczyła momentu inicjalizacji stymulacji (np. po zabiegu vs po 3 mies.), Badania dla DBS, w których randomizacja dotyczyła miejsca stymulacji.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	- Skuteczność: - farmakokinetyka składowych terapii; - czas spędzony w stanie on; - czas spędzony w stanie off; - ocena zaawansowania choroby Parkinsona w skali UPDRS - Jakość życia: - zmiana ogólnej jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza specyficznego dla PD; - zmiana ogólnej jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza generycznego (preferencyjnie EQ-5D); - Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii) Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i>): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne.

2.2.2 Technologie opcjonalne

Tab. 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - technologie opcjonalne.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezą lub dyskinezą, gdy dostępne doustne skojarzenia produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona nie przyniosły zadowalających rezultatów.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Badania w populacji pediatrycznej. Badania wśród pacjentów z wczesną postacią choroby Parkinsona.
Interwencja	- Podstawowa technologia opcjonalna : - Preparat Duodopa® (20 mg/ml lewodopy + 5 mg/ml karbidopy) w postaci żelu dojelitowego w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego; - Dodatkowe technologie opcjonalne: - Głęboka stymulacja mózgu; - Preparat Dacepton®, (5 mg/ml apomorfiny) w postaci roztworu do infuzji w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego; - Preparat Produodopa®, 240 mg/ml foslewodopa + 12 mg/ml i foskarbidopa) w postaci roztworu do infuzji w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Głęboka stymulacja mózgu.	Preparaty podawane w innych dawkach niż zarejestrowana. Preparaty podawane w innej postaci niż w kryteriach włączenia. Badania dla DBS, w których u wszystkich pacjentów przeprowadzano zabieg, natomiast randomizacja dotyczyła momentu inicjalizacji stymulacji (np. po zabiegu vs po 3 mies.). Badania dla DBS, w których randomizacja dotyczyła miejsca stymulacji.
Komparatory	Wymagany, ale nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.	Brak komparatora.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Skuteczność: Wynik w skali Treatment Response (TRS).	Brak wyników dla punktu końcowego w skali Treatment Response (TRS).
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (A.W.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (B.P.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam,

* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania randomizowanego porównującego wnioskowaną terapię z predefiniowanym komparatorem, nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz. Ze względu na charakterystykę badania, które było badaniem skrzyżowanym i polegało na podaniu jednego z analizowanych leków pierwszego dnia analizy oraz drugiego z leków w dniu kolejnym, a także ze względu na dostępność danych, odstąpiono od przeprowadzania własnych obliczeń statystycznych i wyniki przedstawiono za danymi prezentowanymi w publikacji do badania LSM-003, na stronie clinicaltrials.gov, a także w dokumencie Public Assessment Report dla leku Lecigon®.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, AUC_{0-14h}/dawka dla lewodopy, wyprowadzono metodą trapezoidalną i podzielono przez całkowitą podawaną dawkę lewodopy w odpowiednim przedziale czasowym. Pierwszorzędowy punkt końcowy poddano transformacji logarytmicznej i analizowano za pomocą ANCOVA, dostosowując do leczenia, czasu terapii i pacjenta. Przekształcony wstecznie stosunek produktu Lecigon® do produktu Duodopa® został obliczony wraz z 95% przedziałami ufności (CI) i powiązaną (dwustronną) wartością p.

Analiza była w pierwszej kolejności zaprojektowana celem wykazania niegorszości (ang. *non-inferiority*). Aby wykazać równoważność produktu Lecigon® w porównaniu z produktem Duodopa®, dolna granica dwustronnego CI dla współczynnika leczenia musiała znajdować się powyżej ustalonego marginesu równoważności wynoszącego 0,9. Jeśli wykazano równoważność, analizę kontynuowano celem wykazania wyższości. Aby wykazać wyższość

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

produktu Lecigon® nad Duodopa®, dolna granica ufności musiała wynosić powyżej 1 (co odpowiada wartości p poniżej 0,05).

Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 365.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa leczenia dla obu interwencji zestawiono ze sobą bez przedstawiania statystyk.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

3.1.1.1 Wnioskowany preparat

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii preparatem skojarzonym zawierającym lewodopę, karbidopę i entakapon z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 164 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 5 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 1 pracę, która opisywała 1 RCT dotyczące zastosowania dojelitowej terapii trójkowej w analizowanej populacji.

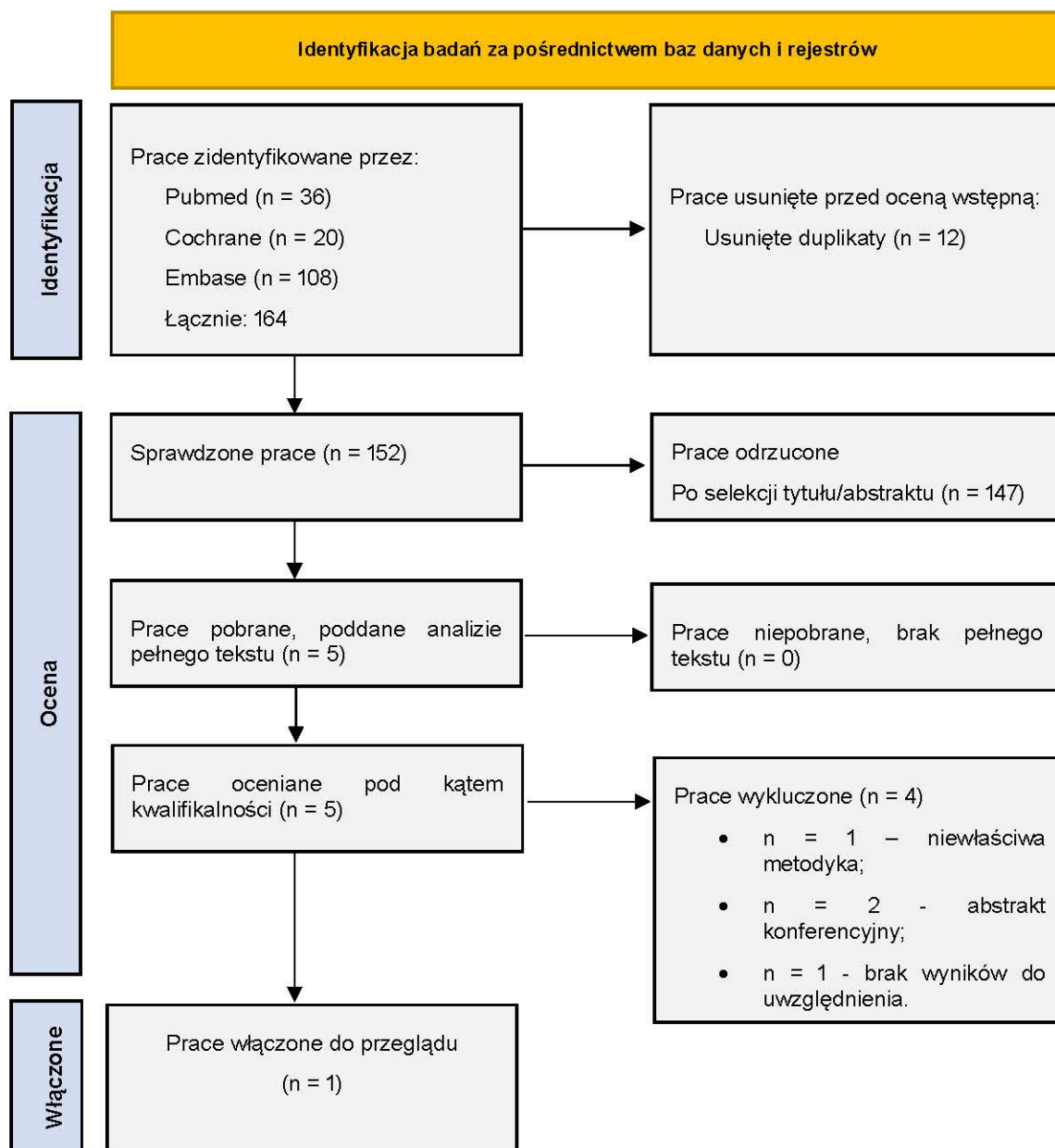
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu skojarzonego zawierającego lewodopę, karbidopę i entakapon włączono:

- LSM-003.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania dla wnioskowanego preparatu (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA.



3.1.1.2 Technologie opcjonalne

3.1.1.2.1 Aktualizacja przeszukiwania baz danych z Analizy weryfikacyjnej dla Produodopa® (foslewodopa + foskarbidopa)

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii preparatem opcjonalnymi z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

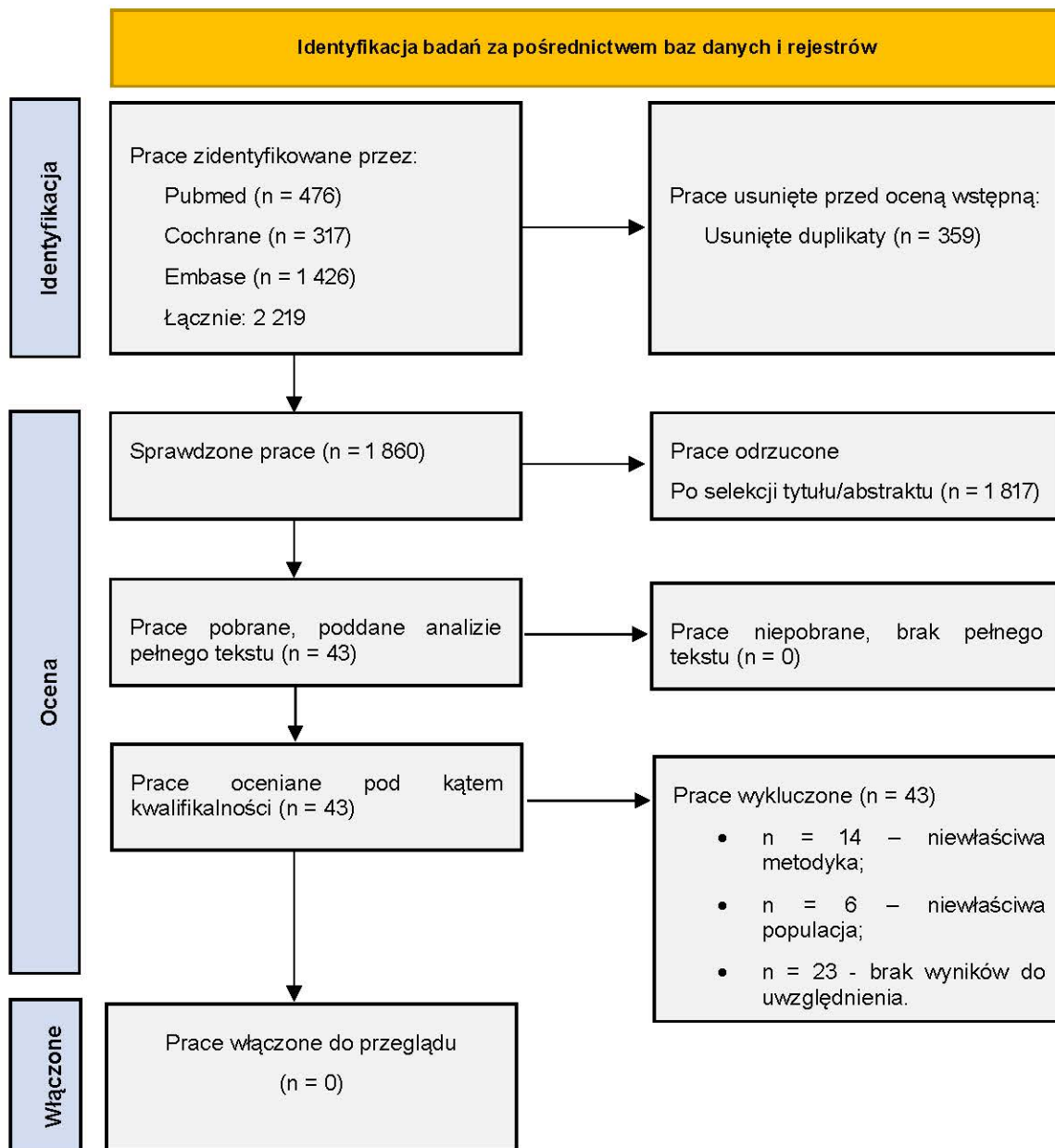
W toku przeszukiwań baz danych 2 219 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu

i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 43 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Odrzucono wszystkie prace ze względu na brak zgodności z kryteriami włączenia do niniejszej analizy.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania dla technologii opcjonalnych; aktualizacja (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA.



3.1.1.2.2 Przeszukanie baz danych z zawężeniem dla punktu końcowego "treatment response"

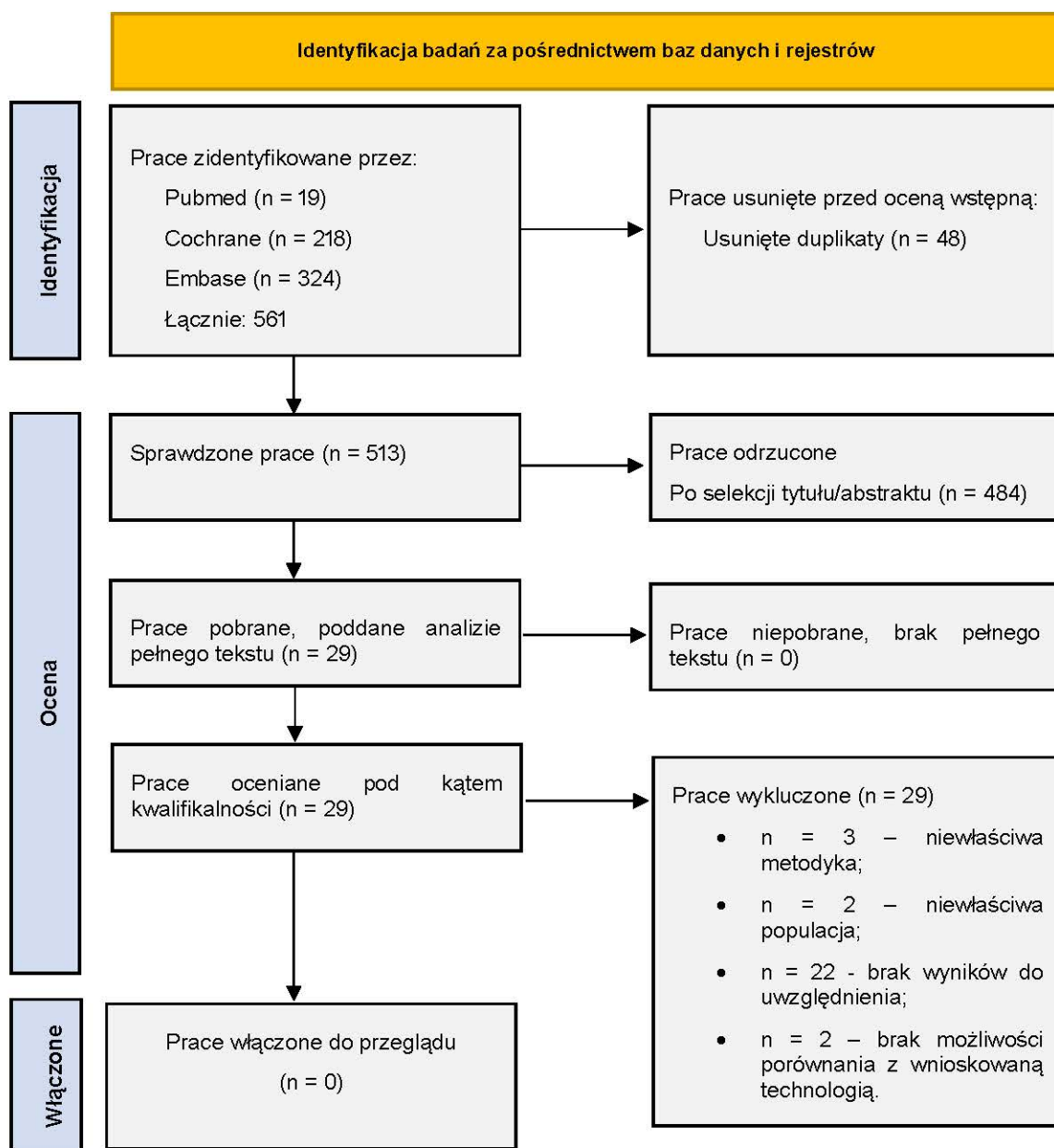
Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii preparatem opcjonalnymi z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 561 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 29 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Odrzucono wszystkie prace ze względu na brak zgodności z kryteriami włączenia do niniejszej analizy.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania dla technologii opcjonalnych; „Treatment response” (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA.



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 183 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 23 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

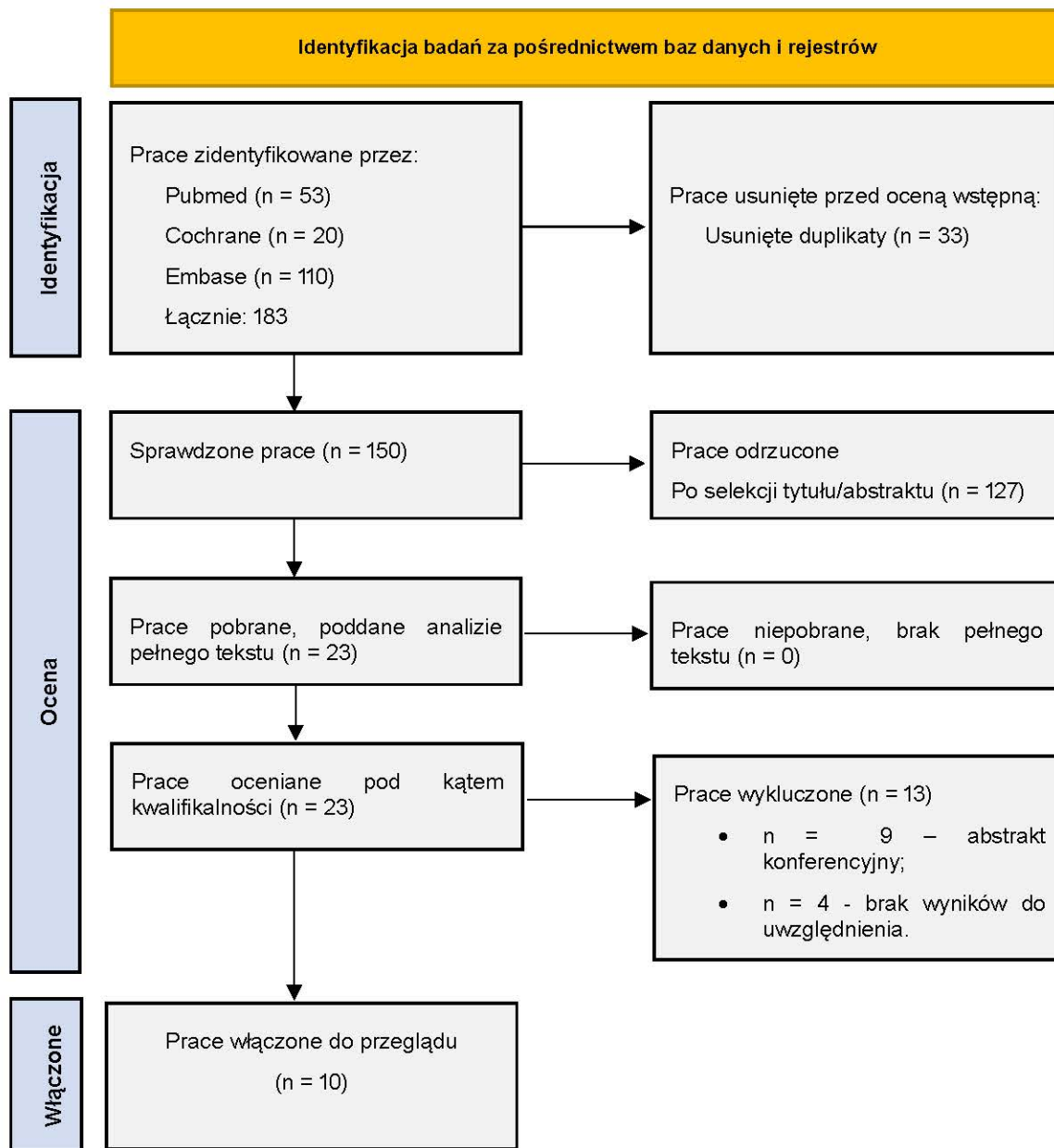
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej preparatu skojarzonego zawierającego lewodopę, karbidopę i entakapon włączono:

- Atanasova-Ivanova 2023;
- Öthman 2021;
- Öthman 2024;
- Öthman 2025;
- Santos-García 2024;
- Szász 2024;
- Szatmári 2024;
- Viljajarju 2024;
- ELEGANCE;
- Odin 2025.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 4.

Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA.



3.1.3 Opracowania wtórne

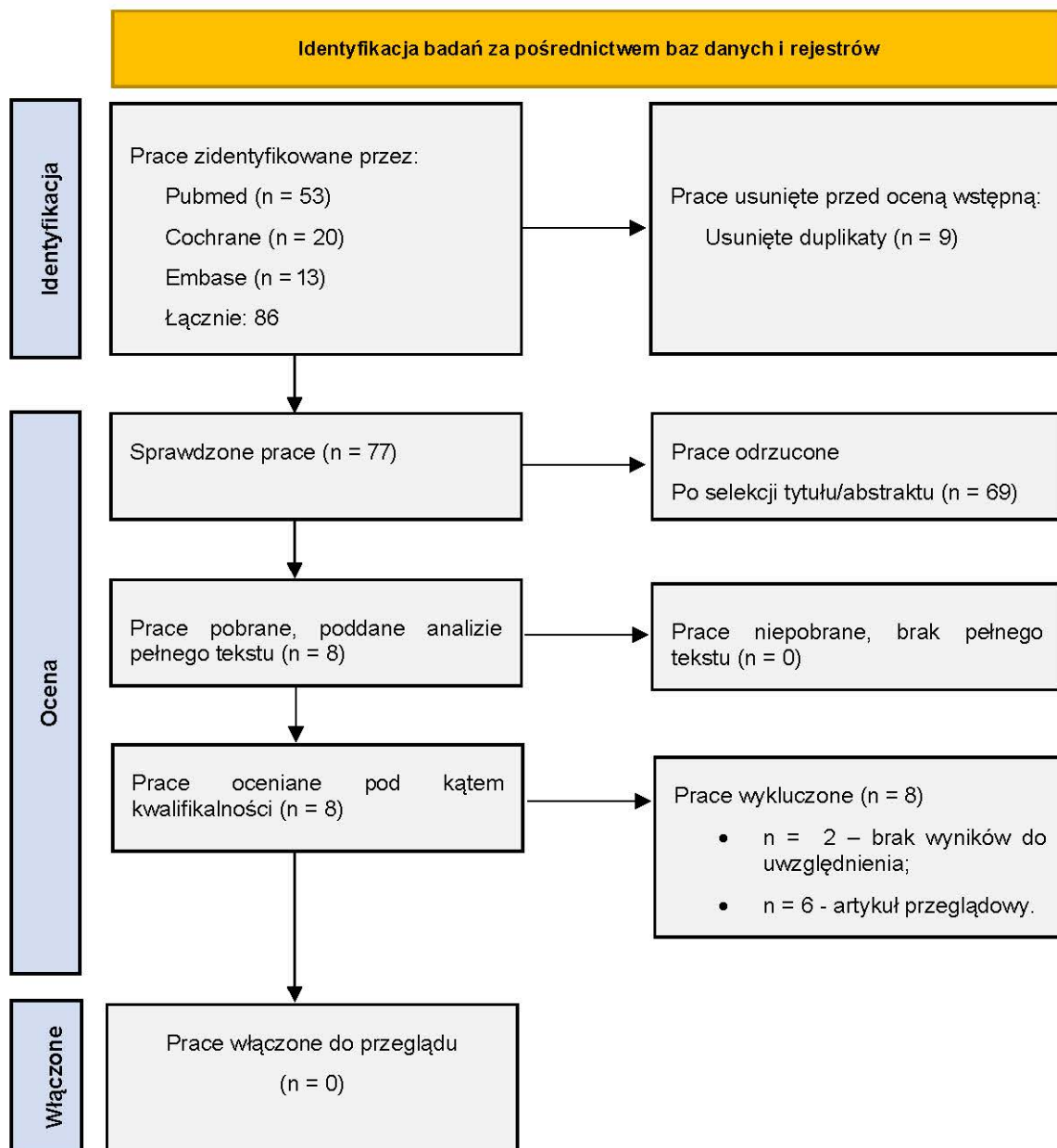
W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 86 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania.

Po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy odrzucono wszystkie prace ze względu na brak zgodności z kryteriami włączenia do niniejszej analizy. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, w którym analizowano by skuteczność lub bezpieczeństwo dojelitowej terapii trójkowej w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 5.

Rys. 5. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA.



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego te kryteria.

3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 kontrolowane badanie kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badania włączonego do analizy.

Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania LSM-003 Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez LobSor Pharmaceutical AB, Knivsta, Szwecja.	Badanie 1 fazy: Randomizowane, otwarte, skrzyżowane (cross-over) Interwencja Lecigon®, żel dojelitowy (20 mg/ml lewodopy, 5 mg/ml karbidopy i 20 mg/ml entakaponu). Komparator Duodopa®, żel dojelitowy (20 mg/ml lewodopy i 5 mg/ml karbidopy). Czas obserwacji 48 h (2 dni) Hipoteza Non-inferiority	Kryteria włączenia Zaawansowana idiopatyczna PD reagująca na lewodopę, obecnie leczona infuzją produktu Duodopa® od min. 30 dni Wiek 30 lat lub więcej BMI między 17,0 a 31,0 kg/m ² Zgoda na stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych Kryteria wykluczenia Nadwrażliwość lub alergia na badany produkt leczniczy Przeciwwskazania do stosowania lewodopy, karbidopy lub entakaponu Konieczność stosowania dziennej całkowitej dawki produktu Duodopa® podczas udziału w badaniu przekraczającej 125 ml Zwiększona fluktuacja klinicznych objawów PD w ciągu 7 dni przed badaniem przesiewowym Podanie badanego leku w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym i/lub bieżący udział w innym badaniu klinicznym Stosowanie jakichkolwiek zabronionych leków określonych w ramach protokołu Liczba pacjentów N = 11 Interwencja: n = 11 Komparator: n = 11	Pierwszorzędowy Pole pod krzywą skorygowane o dawkę (AUC _{0-14/dawka}) dla lewodopy Pozostałe Pole pod krzywą (AUC ₀₋₁₄) dla lewodopy karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy Pole pod krzywą skorygowane o dawkę (AUC _{0-14/dawka}) dla karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy Dane w oparciu o skalę odpowiedzi na leczenie (<i>Treatment Response Scale</i> , TRS) C _{max} dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy

3.4 Konstrukcja badania LSM-003

Badanie LSM-003 to jednośrodkowe, dwuetapowe, otwarte, randomizowane, skrzyżowane badanie oceniające stężenia lewodopy, karbidopy i entakaponu w osoczu po ciągłej infuzji leku Lecigon® (lewodopa [20 mg/ml], karbidopa jednowodna [5 mg/ml] i entakapon [20 mg/ml]) lub Duodopa® (lewodopa [20 mg/ml] i karbidopa jednowodna [5 mg/ml]) u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Pacjenci byli losowo przydzieleni do poszczególnych grup sekwencji - Lecigon®/Duodopa® lub Duodopa/Lecigon®.

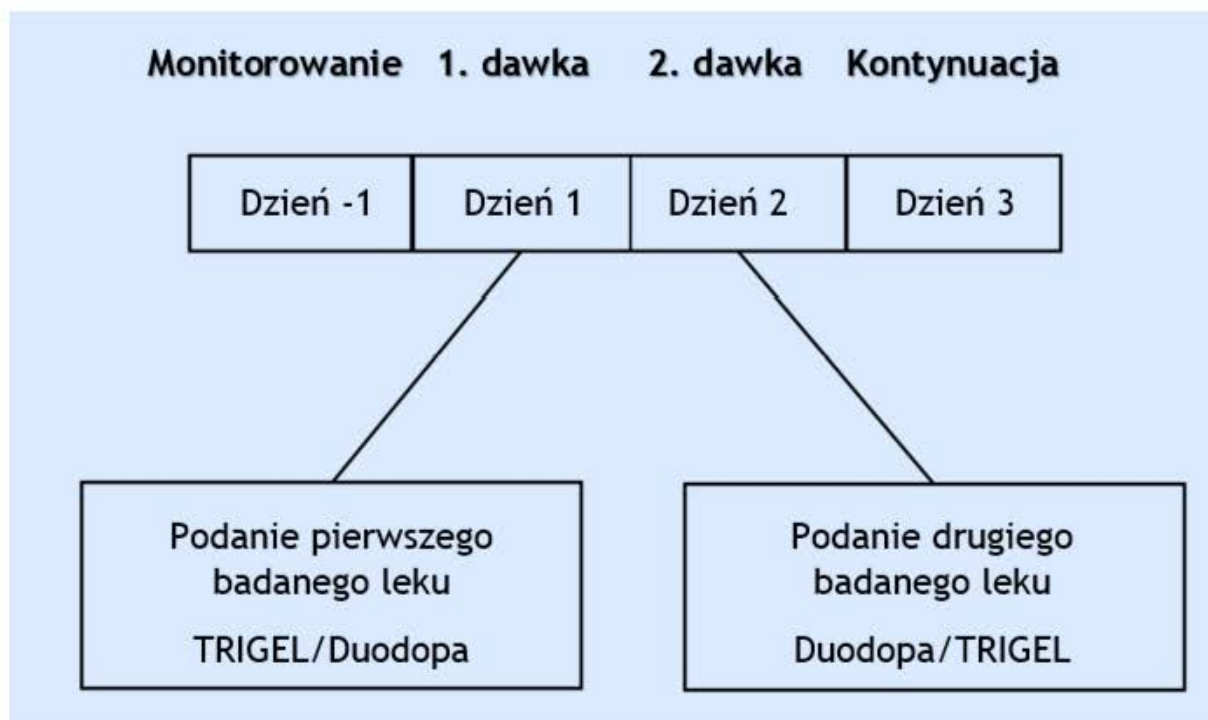
Wszyscy pacjenci otrzymywali lek Lecigon® (lewodopa [20 mg/ml], karbidopa monohydrat [5 mg/ml] i entakapon [20 mg/ml]) i Duodopa® (lewodopa [20 mg/ml] i karbidopa jednowodna [5 mg/ml]) przez dwa kolejne dni. Każde leczenie składało się z porannej dawki, ciągłego podawania leku i dodatkowych dawek w razie potrzeby oraz przepłukania rurki od pompy dojelitowej pod koniec podawania danego leku. W kolejnym dniu terapii schemat leczenia był identyczny, zmieniona była jedynie substancja podawana pacjentowi. Oprócz podawania badanego leku, w nocy pomiędzy dniem 1., a dniem 2. dozwolone było tylko doustne leczenie doraźne choroby Parkinsona przy użyciu preparatu Sinemet, patrz Rys. 7.

Czas trwania ciągłego podania leku, łącznie z dawką poranną, wynosił u każdego z pacjentów 14 h, niezależnie od czasu trwania ich wcześniejszego leczenia Duodopą®.

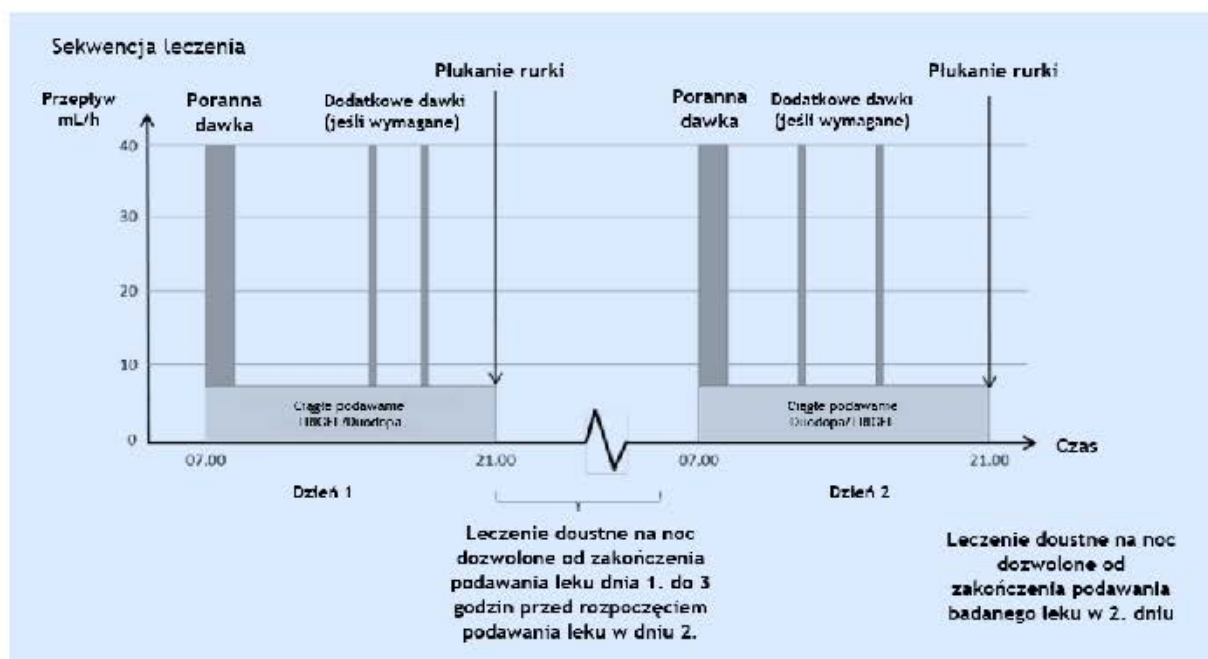
Na podstawie przeprowadzonych przed badaniem stymulacji dla pierwszej kohorty dobrano dawkę Lecigon® odpowiadającą 80% lewodopy używanej w zoptymalizowanej dawce Duodopy®. Zmniejszenie dawki porannej i dodatkowych dawek uzyskano stosując 80% czasu trwania dawkowania oraz taką samą szybkość przepływu leku w pompie, jak w przypadku ciągłego podawania Duodopy. Zmniejszenie dawki podczas ciągłego podawania leku osiągnięto przez zastosowanie 80% szybkości przepływu w porównaniu z szybkością przepływu stosowaną do ciągłego podawania produktu Duodopa®. Analiza pośrednia pierwszej kohorty pięciu pacjentów wykazała, że 4 z 5 pacjentów miało wolniejszy początek objawów rano i byli w stanie „OFF” przez dłuższy czas, gdy podawano lek Lecigon® w porównaniu z Duodopą®. Z tego powodu zdecydowano się zwiększyć poranną dawkę do 90% odpowiedniej zoptymalizowanej dawki Duodopa® w drugiej kohorcie.

Próbki krwi pobrano w celu określenia wyjściowych poziomów lewodopy, jej metabolitu 3-OMD, karbidopy oraz entakaponu w osoczu rano w 1. dniu badania. Następnie rozpoczęto podawanie badanego leku nr 1 (Lecigon® lub Duodopa® zależnie od grupy) i pobrano próbki krwi we wcześniej określonym czasie. Podawanie leku badanego nr 2 rozpoczęło się następnego dnia (dzień 2.), 24 godziny po rozpoczęciu podawania badanego leku nr 1. Pobieranie krwi kontynuowano we wcześniej określonych punktach czasowych. Pacjenci pozostawali w klinice do momentu pobrania próbki po 24 godzinach od rozpoczęcia podawania leku nr 2 podczas wizyty kontrolnej (dzień 3.). Lewodopę i jej metabolit 3-OMD, karbidopę i entakapon analizowano w próbkach osocza za pomocą zwalidowanego testu LC-MS/MS, a dolna granica oznaczalności (LLOQ) testu wynosiła 100 ng/ml, 50 ng/ml, 600 ng/ml i 20 ng/ml odpowiednio dla lewodopy, karbidopy, 3-OMD i entakaponu.

Rys. 6. Ogólny projekt badania LSM-003.



Rys. 7. Sekwencja leczenia wykorzystywana w badaniu LSM-003.



3.5 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją

(RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono dwa, najistotniejsze punkty końcowe:

- pole pod krzywą dla lewodopy w ciągu 0-14 godzin od podania leczenia;
- pole pod krzywą dla lewodopy w ciągu 0-14 godzin od podania leczenia skorygowane o dawkę.

Pod względem obu ocenianych punktów końcowych badanie LSM-003 oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego. Mimo braku zaślepienia pacjentów oraz badaczy uznano, iż nie powinno to mieć wpływu na jakość dowodów.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Rys. 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB 2.

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odczylenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
LSM-003	LECIG	LCIG	AUC dla lewodopy	1	+	+	+	+	+	+	+
LSM-003	LECIG	LCIG	AUC/dawka dla lewodopy	2	+	+	+	+	+	+	+

+
Niskie ryzyko

?
Pewne obawy

-
Wysokie ryzyko

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonym badaniu z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia choroby Parkinsona, a przede wszystkim skuteczności zastosowania terapii trójkowej (zgodnie z wytycznymi klinicznymi [APD Lecigon]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, a także farmakokinetyki składowych terapii trójkowej, przez co odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie pierwotne oraz 10 badań z zakresu efektywności praktycznej. Wszystkie zidentyfikowane badania odpowiadają kryteriom włączenia do niniejszej analizy.

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy, czego powodem może być fakt, iż Lecigon® jest nowym lekiem, oraz że na chwilę obecną dostępne jest tylko jedno badanie pierwotne.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu, na którym oparto analizę, jest ekspozycja na lewodopę, oceniana jako pole pod krzywą w godzinach 0-14 od podania leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe stanowią wyniki w skali TRS dotyczące częstości przebywania w stanie „off” i „on” oraz częstość występowania dyskinez. Dodatkowo oceniano bezpieczeństwo terapii.

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako umiarkowanie wysoką.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia żelam dojelitowym zawierającym skojarzenie lewodopy, karbidopy i entakaponu (Lecigon®) oraz żelam dojelitowym zawierającym skojarzenie wyłącznie lewodopy i karbidopy (Duodopa®).

4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- pole pod krzywą (AUC, ang. *area under curve*; 0-14 h), w tym skorygowane o dawkę dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy;
- wyniki uzyskane w skali odpowiedzi na leczenie (Treatment Response Scale, TRS): czas w stanie „off” oraz w stanie „on”, częstość występowania dyskinez.

4.1.1 Pole pod krzywą (AUC) dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy

Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC_{0-14}) na lewodopę nie różniła się znacząco między terapiami, ale stwierdzono, że ekspozycja na lewodopę skorygowana o dawkę ($AUC_{0-14}/dawka$) była znacząco wyższa podczas podawania terapii trójkowej (LECIG) w porównaniu z terapią dwulekową (LCIG). Sześciu pacjentów miało 40% lub wyższy wzrost ogólnoustrojowej ekspozycji na lewodopę, podczas gdy 3 pacjentów miało oczekiwany 20% wzrost, a 2 pacjentów nie osiągnęło docelowej ekspozycji ogólnoustrojowej. Zaobserwowano nachylenie profilu stężenia lewodopy LECIG w osoczu w ciągu dnia. Przy zwiększaniu porannej dawki LECIG z 80% (n = 5) do 90% (n = 6), początkowy profil stężenia lewodopy w osoczu w stosunku do czasu bardziej naśladował profil LCIG.

Zgodnie z oczekiwaniami, średnia wartość AUC_{0-14} dla karbidopy była znacząco niższa w przypadku LECIG; jednakże stwierdzono, że wartość $AUC_{0-14}/dawka$ dla karbidopy jest znacząco wyższa. Stężenie 3-OMD zmniejszyło się podczas podawania LECIG. Trzech z 4 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej LCIG w 2. dniu miało niskie, ale wykrywalne stężenie entakaponu w osoczu podczas pierwszych godzin podawania LCIG; maksymalne zmierzone stężenie wynosiło 0,03 mg/ml.

Wyniki przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Pole pod krzywą (AUC) dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy.

Badanie	LCIG			LECIG			Różnica efektu (LECIG/LCIG)	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Lewodopa								
AUC_{0-14} (ng × h/ml)	11	35 479,1	14 693,0	11	39 016,1	17 327,6	1,10 (0,95-1,17)	0,27
$AUC_{0-14}/dawka$ (ng × h/ml)/mg	11	31,9	9,4	11	42,7	14,1	1,34 (1,19-1,45)	0,00013
C_{max} (ng/ml)	11	3269,0	1140,4	11	3668,0	1481,1	1,12 (0,98-1,19)	0,089
Karbidopa								

Badanie	LCIG			LECIG			Różnica efektu (LECIG/LCIG)	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
AUC ₀₋₁₄ (ng x h/ml)	11	5950,1	3236,3	11	5582,4	3605,3	0,938 (0,815; 0,990)	0,03
AUC _{0-14/dawka} (ng x h/ml)/mg	11	20,9	7,7	11	24,1	11,3	1,15 (1,02; 1,22)	0,03
C _{max} (ng/ml)	11	559,3	292,4	11	498,1	297,8	0,89 (0,79; 0,98)	0,02
3-OMD								
AUC ₀₋₁₄ (ng x h/ml)	11	154 714,1	56,931,0	11	145 745,7	61 182,8	0,94 (0,79; 1,01)	0,21
AUC _{0-14/dawka} (ng x h/ml)/mg	11	-	-	11	-	-	-	-
C _{max} (ng/ml)	11	13 281,8	4861,0	11	13 518,2	6116,2	1,02 (0,82; 1,15)	0,74
Entakapon								
AUC ₀₋₁₄ (ng x h/ml)	11	-	-	11	5205,9	1073,7	-	-
AUC _{0-14/dawka} (ng x h/ml)/mg	11	-	-	11	5,6	1,1	-	-
C _{max} (ng/ml)	11	0,03	-	11	935,3	550,9	-	-

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz; LECIG - żel dojelitowy zawierający lewodopę, karbidopę i entakapon; LCIG - żel dojelitowy zawierający lewodopę i karbidopę.

4.1.2 Dane w oparciu o skalę odpowiedzi na leczenie (*Treatment Response Scale, TRS*)

Badanie LSM-003 nie zostało zaprojektowane do porównywania terapii pod względem odpowiedzi klinicznej, ponieważ pacjenci byli zoptymalizowani pod względem dawkowania i odpowiedzi klinicznej na preparat Duodopa®, tj. w oparciu o zoptymalizowane dawkowanie produktu Duodopa® przed badaniem, ale nie na Lecigon®.

Liczba pacjentów włączonych do badania była bardzo ograniczona (n=11), a okres obserwacji wynosił 17 h, czyli tylko jeden dzień. W związku z tym w badaniu brakuje mocy statystycznej do oceny jakichkolwiek zmian w efektywności klinicznej między leczeniem produktem Duodopa® i Lecigonem®. Jednakże przeprowadzono ocenę pod względem występowania stanów „on” i „off” oraz dyskinez. Do oceny efektu „on”/„off” zastosowano skalę odpowiedzi na leczenie (TRS). Wartość TRS mieści się w zakresie od -3 (ciężki stan „off”) do +3 („on” z ciężką dyskinezą), gdzie wyniki w zakresie od -1 do +1 uważa się za prawidłowe.

Średnie wyniki uzyskane w skali TRS nie różniły się istotnie między terapiami (P = 0,84).

Tab. 8. Dane w oparciu o skalę odpowiedzi na leczenie (Treatment Response Scale, TRS) - dane pochodzą z Publicznego raportu oceny, Dyskusja naukowa [PAR].

	Przedział czasowy	Lecigon®			Duodopa®		
		„Off” Średni % czasu	Funkcjonalny „on” Średni % czasu	Dyskineza Średni % czasu	„Off” Średni % czasu	Funkcjonalny „on” Średni % czasu	Dyskineza Średni % czasu
Wszyscy pacjenci	0-3 h	28,8	68,1	3,1	8,6	89,8	1,6
	3-14 h	0,9	91,7	7,4	0,0	91,0	9,0
	14-17 h	3,5	90,8	5,8	0,0	88,0	12,0
	0-3 h	39,8	60,2	0,0	5,5	94,5	0,0
	3-14 h	0,1	99,9	0,0	0,0	100,0	0,0

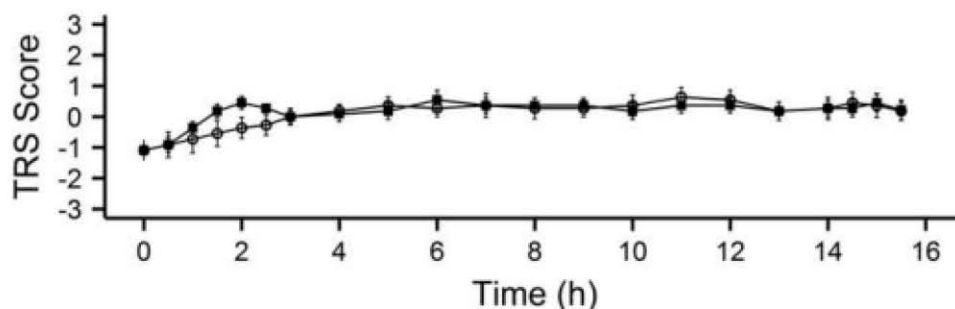
	Przedział czasowy	Lecigon®			Duodopa®		
		„Off” Średni % czasu	Funkcjonalny „on” Średni % czasu	Dyskineza Średni % czasu	„Off” Średni % czasu	Funkcjonalny „on” Średni % czasu	Dyskineza Średni % czasu
Kohorta 1 (poranna dawka 80% odpowiadającej dawki Duodopa®)	14-17 h	0,0	100,0	0,0	0,0	93,6	6,4
Kohorta 2 (poranna dawka 90% odpowiadającej dawki Duodopa®)	0-3 h	19,6	74,7	5,7	11,3	85,9	2,9
	3-14 h	1,5	84,9	13,6	0,0	83,5	16,5
	14-17 h	6,4	83,1	10,6	0,0	83,3	16,7

„Off”: Kłopotliwy stan off, wpływa na funkcjonowanie i/lub powoduje znaczny dyskomfort (ocena <-1).

Funkcjonalny stan „on”: Prawie normalny stan motoryczny, nie zakłóca funkcji ani nie powoduje znaczącego dyskomfortu (-1 ≤ wyniki ≤ 1).

Dyskinezy: Kłopotliwa dyskineza, zaburzająca funkcjonowanie i/lub powodująca znaczny dyskomfort (wynik >1).

Rys. 9. Średnia wartość w skali odpowiedzi na leczenie.



Na podstawie Rys. 9 trudno jednoznacznie ocenić różnice pomiędzy obiema terapiami zarówno na początku, jak i na końcu badania. Średnia wartość TRS na początku wynosiła około -1,1, natomiast po 15,5 godzinie wzrosła do około 0,16.

4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia terapią skojarzoną lewodopą, karbidopą i entakaponem w odniesieniu do terapii wyłącznie lewodopą skojarzoną z karbidopą. Nie przeprowadzono testów statystycznych w zakresie zmiennych z dziedziny bezpieczeństwa terapii.

Sześć zdarzeń niepożądanych (AE) zostało zgłoszonych przez 2 pacjentów (18%) po podaniu LCIG, a 10 zdarzeń niepożądanych zostało zgłoszonych przez 6 pacjentów (55%) po podaniu LECIG. Ból głowy zgłosił 1 pacjent po podaniu LCIG i 3 pacjentów po podaniu LECIG. Pięć zdarzeń niepożądanych u 3 pacjentów oceniono jako związane z badanym lekiem: nudności (1 zdarzenie po każdym leczeniu), biegunka (po podaniu LCIG) oraz zawroty głowy i ból głowy (oba występujące po podaniu LECIG). Wszystkie AE były łagodne. Nie zgłoszono żadnych poważnych lub ciężkich AE i żadne AE nie prowadziły do przerwania lub zmiany terapii. Nie wystąpiły żadne klinicznie istotne zmiany parametrów życiowych, wyników elektrokardiogramów ani badań fizykalnych. Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Profil bezpieczeństwa.

	Lecigon® n/N (%)	Duodopa® n/N (%)
AE (liczba zdarzeń)	10/11	6/11
AE (liczba osób)	6/11 (54,55%)	2/11 (18,18%)
SAE	0/11 (0,00%)	0/11 (0,00%)
biegunka	0/11 (0,00%)	1/11 (9,09%)
nudności	1/11 (9,09%)	1/11 (9,09%)
rumień w miejscu iniekcji	1/11 (9,09%)	1/11 (9,09%)
skaleczenie	1/11 (9,09%)	0/11 (0,00%)
zawroty głowy	2/11 (18,18%)	0/11 (0,00%)
ból głowy	3/11 (27,27%)	1/11 (9,09%)
zimne poty	0/11 (0,00%)	1/11 (9,09%)

Odnotowano jedynie niewielkie zmiany pod względem oznak życiowych, EKG i badań fizykalnych w czasie trwania badania i żadne z ustaleń nie było ocenione jako klinicznie istotne. Zmiany laboratoryjne oraz zdarzenia niepożądane związane z oznakami życiowymi i inne obserwacje dotyczące leku Duodopa® i entakaponu znajdują swoje odzwierciedlenie w charakterystykach produktów leczniczych. Nie odnotowano istotnych różnic pod względem zdarzeń niepożądanych (częstości występowania oraz rodzaju) pomiędzy grupami leków Duodopa® i Lecigon®. Zdarzenia niepożądane ocenione jako związane z zastosowaniem leku Lecigon® obejmowały ból głowy, nudności i zawroty głowy (po jednym przypadku dla każdego rodzaju zdarzenia niepożądanego). w czasie trwania badania nie raportowano poważnych ani ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również żadne z zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych nie prowadziło do przerwania leczenia lub zmiany terapii. Żadne z zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych nie było związane z zastosowaniem pompy podczas podawania Lecigonu®.

Mimo że stężenie lewodopy w osoczu wzrastało z biegiem czasu, w przypadku żadnego z pacjentów nie zgłoszono hiperkinezji lub innych fluktuacji motorycznych w czasie trwania badania.

Ze względu na ograniczoną liczebność próby ocenianej w badaniu włączonym do niniejszej analizy, wnioski z zakresu bezpieczeństwa płynące z badania powinny być wysuwane z ostrożnością. Niemniej, oczekuje się, że bezpieczeństwo leku Lecigon® będzie przypominać bezpieczeństwo leku Duodopa® oraz innych dostępnych na rynku produktów leczniczych zawierających lewodopę/karbidopę/entakapon. Informacje o produkcie Lecigon® pokrywają profile bezpieczeństwa produktów zawierających lewodopę/karbidopę oraz entakaponu.

5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

5.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Nie zidentyfikowano danych dla produktu Lecigon® lub terapii lewodopy/karbidopy/entakaponu.

5.2 VigAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Lecigon®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 10).

Tab. 10. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - preparat Lecigon® (dane na dzień 17.07.2025) [vigaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	61
Choroby serca	157
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	7
Choroby ucha i błędnika	31
Choroby endokrynologiczne	8
Choroby oka	105
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 421
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1 504
Choroby wątroby i dróg żółciowych	29
Choroby układu odpornościowego	20
Infekcje i choroby pasożytnicze	411
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 552
Odchylenia w parametrach badań	373
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	257
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	544
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	61
Choroby układu nerwowego	2 794
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	2
Kwestie związane z produktem	1 260

Choroby psychiczne	1 286
Choroby nerek i układu moczowego	276
Choroby układu rozrodczego i piersi	13
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	259
Choroby skóry i tkanki podskórnej	256
Zaburzenia społeczne	46
Procedury chirurgiczne i medyczne	180
Choroby naczyniowe	205

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W poniższej tabeli zobrazowano dane dla dziesięciu zidentyfikowanych opracowań z zakresu efektywności praktycznej, tj. zastosowania leczenia terapią skojarzoną lewodopą, karbidopą i entakaponem w postaci żelu dojelitowego w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej - poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego. Badaniami opublikowanymi w postaci pełnej publikacji są:

- Atanasova-Ivanova 2023;
- Öthman 2021;
- Öthman 2024;
- Öthman 2025;
- Santos-García 2024;
- Szász 2024;
- Szatmári 2024;
- Viljajarju 2024;
- ELEGANCE;
- Odin 2025.

Opisano metodykę badania, charakterystykę i liczebność populacji z uwzględnieniem zgodności populacji z populacją wnioskowaną. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych.

Szczegółowe dane na temat zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 11. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
Atanasova-Ivanova 2023	Obserwacyjne badanie dotyczące pacjentów Kliniki Zaburzeń Ruchowych, którzy rozpoczęli terapię LECIG na Oddziale Choroby Parkinsona w Szpitalu św. Nauma w Sofii w Bułgarii.	Pacjenci w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona leczeni LECIG (N=8; 4M, 4K)	Do oceny wpływu objawów motorycznych i niemotorycznych choroby, zastosowano badanie neurologiczne i Skalę Oceny Choroby Parkinsona Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Do oceny jakości życia pacjentów wykorzystano Kwestionariusz Jakości Życia w Chorobie Parkinsona (PDQ-8).	Ośmiu pacjentów rozpoczęło terapię LECIG. Trzech z nich zostało wykluczonych - jeden z przyczyn osobistych, drugi z powodu braku przejścia z żelu jelitowego lewodopy-karbidopy z powodu gwałtownej uogólnionej, silnie upośledzającej hiperkinezy i niezadowalającego wpływu na wahania motoryczne, a trzeci z powodu problemów z gazami i jelitami (nudności i utrata apetytu). U wszystkich pacjentów zaobserwowano poprawę funkcji motorycznych i czasu spędzonego ze sztywnością, zgodnie z Movement Disorder Society (MDS)-UPDRS w porównaniu z pacjentami przyjmującymi lewodopę doustnie. U żadnego pacjenta nie zaobserwowano wzrostu dyskinez. Stabilność postawy u pacjentów nadal była upośledzona, co doprowadziło do upadków u trzech z pięciu pacjentów, a następnie złamań i operacji po rozpoczęciu leczenia. Jednak wszyscy pacjenci twierdzili, że poprawili jakość swojego życia, w szczególności zdolność do pełnej komunikacji z innymi i nie odczuwania zażenowania w wyniku choroby Parkinsona. Leczenie poprawiło niektóre objawy niemotoryczne, zwłaszcza podczas snu. Wszyscy pacjenci zgłaszali, że ich sen poprawił się w ciągu pierwszych kilku dni leczenia. Czterech z pięciu pacjentów nadal przyjmowało lewodopę doustnie przed pójściem spać. U żadnego z pięciu pacjentów nie stwierdzono klinicznych ani elektromiograficznych dowodów polineuropatii na początku leczenia i rok później. Głównymi działaniami niepożądanymi były biegunka i utrata masy ciała o 30 kg rocznie, jak zgłosił jeden pacjent. U tego pacjenta stwierdzono zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> , które zostało skutecznie wyleczone, a leczenie LECIG kontynuowano. Ogólnie rzecz biorąc, profil bezpieczeństwa i tolerancja leku były dobre.	LECIG to obiecująca nowa terapia w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Lek poprawia funkcje motoryczne pacjentów w porównaniu z pacjentami przyjmującymi lewodopę doustnie i ma pozytywny wpływ na niektóre objawy niemotoryczne, takie jak zaburzenia snu i na jakość życia. Na tym etapie terapia LECIG wykazuje dobre bezpieczeństwo przy zadowalającej współpracy pacjentów.
Öthman 2021	Obserwacyjne badanie kliniczne dotyczące pacjentów, którzy rozpoczęli terapię LECIG w Szpitalu Uniwersyteckim Uppsala, Szwecja.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona leczeni LECIG od czerwca 2019 do stycznia 2021 (N=24; 13M, 11K).	Pacjenci byli obserwowani w trybie ambulatoryjnym lub stacjonarnym co 6 msc. W przypadku pacjentów <i>de novo</i> pierwsze spotkanie z pielęgniarką miało miejsce w ciągu 1 msc. od rozpoczęcia leczenia LECIG, a pierwsza wizyta kontrolna w szpitalu - po 2 msc.	24 pacjentów leczono LECIG - 12 z nich zmieniono terapię bezpośrednio z terapii LCIG, reszta stosowała wcześniej inne leczenie przeciw PD. Mediana dawki dobowej L-DOPA przed LECIG wynosiła 1210 mg i spadła do 1040 mg) na początku stosowania LECIG i 1080 mg pod koniec badania. Mediana LEDD wynosiła 1523 mg przed leczeniem LECIG i 1365 mg w ostatniej dawce. MD dla LCIG wynosiła 6 ml, dla początku leczenia LECIG - 6 ml, a dla końca LECIG - 5,5 ml. CD dla LCIG wynosiła 3,85 ml/h, dla początku leczenia LECIG - 2,5 ml/h, a dla końca LECIG - 2,6 ml/h. W ankiecie większość pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali wlewu lewodopy zauważyło, że po rozpoczęciu terapii LECIG objawy uległy poprawie (70%). Jednakże spośród osób, które zmieniły terapię z LCIG 45% zgłaszało brak zmian. Większość pacjentów zauważyło poprawę zdolności do wykonywania codziennych czynności oraz wzrost jakości życia.	Wyniki leczenia LECIG są obiecujące, zwłaszcza u pacjentów wcześniej niestosujących wlewu lewodopy. Wynika z nich, że terapia LECIG jest ogólnie dobrze tolerowana i możliwa do zastosowania jako terapia

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
			Zbierano informacje o zmianie objawów, łatwości obsługi systemu do podawania leków, łatwości wykonywania codziennych czynności, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz, w przypadku pacjentów, u których dokonano zmiany terapii z LCIG na LECIG, porównania tych dwóch terapii. Dawkę lewodopy podawaną w ramach terapii skojarzonej LECIG rejestrowano w pierwszym i ostatnim dniu leczenia. Dokumentacja medyczna pacjentów została przeanalizowana pod kątem płci, wieku, czasu od rozpoznania PD, czasu trwania leczenia LECIG, towarzyszących leków przeciwdrożdżycowych PD oraz dawki lewodopy przed i podczas terapii infuzyjnej LECIG, powikłań, problemów technicznych oraz współistniejącego leczenia metodą głębokiej stymulacji mózgu (DBS).		długoterminowa. Ponadto ma korzystny profil skuteczności ocenianej przez pacjentów.
Öthman 2024	Obserwacyjne badanie kliniczne dotyczące pacjentów,	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona leczeni LECIG od czerwca 2019 do	Pacjenci byli monitorowani zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, z wizytą ambulatoryjną co 6	Podczas ostatniej kontroli w grudniu 2023 roku, 11 z 24 pacjentów rozpoczynających leczenie nadal otrzymywało terapię LECIG.	To pierwsze doniesienie na temat długoterminowego stosowania infuzji

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski																														
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																																
	którzy rozpoczęli terapię LECIG w Szpitalu Uniwersyteckim Uppsala, Szwecja (długoterminowe dane z badania Öthman 2021 z okresem obserwacji trwającym ponad 4 lata).	stycznia 2021 (N=24; 13M, 11K).	miesiący. Podczas leczenia LECIG rejestrowano informacje na temat czasu trwania leczenia, dawek i stosowania różnych szybkości przepływu. Ponadto oceniono stadium Hoehn i Yahr, a skale jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) określono przy użyciu 8-elementowego kwestionariusza choroby Parkinsona (PDQ-8) i wyników EuroQol 5D (EQ-5D). Udokumentowano stosowanie portu PEG-J lub T oraz poziom homocysteiny w osoczu. Analizy jednowymiarowe i wielowymiarowe (dotyczące wieku pacjentów i czasu trwania choroby na początku leczenia LECIG) prawdopodobieństwa pozostania na leczeniu LECIG badano przy użyciu odpowiednio analiz regresji Kaplana-Meiera i Coxa.	12 pacjentów przeszło z LCIG, podczas gdy 3 pacjentów miało równoczesne leczenie DBS. Liczba (%) pacjentów otrzymujących LECIG przez PEG-J i T-port wynosiła odpowiednio 22 (92%) i 2 (8%). Ponad 90% z 24 pacjentów otrzymywało suplementację witaminą B12 i B9. 17 z 24 (71%) pacjentów miało dostępne pomiary HCY w osoczu po rozpoczęciu leczenia LECIG. 14 z tych 17 pacjentów (82%) miało prawidłowe stężenie homocysteiny w osoczu, podczas gdy 3 (18%) miało zwiększone stężenie homocysteiny w osoczu mimo przyjmowania suplementów witaminy B12 i B9. Przerwanie leczenia LECIG z powodu działań niepożądanych (biegunka [n = 3], halucynacje [n = 1]) nastąpiło w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia. 1 pacjent przerwał leczenie z powodu uporczywego obrzęku nóg, który był problemem przed rozpoczęciem leczenia LECIG. 8 z 24 pacjentów (33,3%) zmarło podczas przyjmowania LECIG. Zgłoszone przyczyny zgonu to posocznica po operacji rozrusznika serca, choroba koronawirusowa 2019, rak jelita grubego, zatorowość płucna, zatrzymanie akcji serca, obrzęk płuc i zapaść krążeniowa. 1 pacjent zmarł w innym mieście, a przyczyna zgonu jest nieznana. Jeśli chodzi o 12 pacjentów, którzy przeszli z LCIG na LECIG, 2 przerwało leczenie z powodu biegunki, a 3 zmarło podczas przyjmowania LECIG. <table><tr><th>Wartość</th><th>Leczenie LECIG (N= 11)</th><th>Przerwanie LECIG (N= 13)</th></tr><tr><td>Skala Hoehn i Yahr; mediana (zakres)</td><td>3 (2-5); n = 9)</td><td>-</td></tr><tr><td>Czas trwania leczenia LECIG; mediana (zakres)</td><td>3,6 (3,1-4)</td><td>1,1 (0,01-3,7)</td></tr><tr><td>Dawka poranna (ml); mediana (IQR; zakres)</td><td>4,1 (2,75; 2,0-11,0)</td><td>6,5 (2,6; 3,0-10,0)</td></tr><tr><td>Ciągła dawka dzienna (ml/h); mediana (IQR; zakres)</td><td>2,0 (1,05; 1,6-3,9)</td><td>2,8 (1,3; 1,0-4,0)</td></tr><tr><td>Ciągła dawka nocna (ml/h); mediana (IQR; zakres)</td><td>1,45 (0,95; 1,0-2,8); n=4</td><td>2,4 (0,7; 1,7-3,1); n=2</td></tr><tr><td>Dawka na żądanie (ml); mediana (IQR; zakres)</td><td>1,2 (1,1; 0,5-2,7)</td><td>1,0 (0,5; 0,5-3,0)</td></tr></table> <table><tr><th>Wartość</th><th>Leczenie LECIG (N= 11)</th><th>Przed leczeniem LECIG (N= 11)</th></tr><tr><td>PDQ-8; mediana (IQR)</td><td>38 (13); n = 7)</td><td>36 (12); n = 4)</td></tr><tr><td>EQ-5D; mediana (IQR)</td><td>0,59 (0,17); n=7</td><td>0,62 (0,04) ; n=5</td></tr></table>	Wartość	Leczenie LECIG (N= 11)	Przerwanie LECIG (N= 13)	Skala Hoehn i Yahr; mediana (zakres)	3 (2-5); n = 9)	-	Czas trwania leczenia LECIG; mediana (zakres)	3,6 (3,1-4)	1,1 (0,01-3,7)	Dawka poranna (ml); mediana (IQR; zakres)	4,1 (2,75; 2,0-11,0)	6,5 (2,6; 3,0-10,0)	Ciągła dawka dzienna (ml/h); mediana (IQR; zakres)	2,0 (1,05; 1,6-3,9)	2,8 (1,3; 1,0-4,0)	Ciągła dawka nocna (ml/h); mediana (IQR; zakres)	1,45 (0,95; 1,0-2,8); n=4	2,4 (0,7; 1,7-3,1); n=2	Dawka na żądanie (ml); mediana (IQR; zakres)	1,2 (1,1; 0,5-2,7)	1,0 (0,5; 0,5-3,0)	Wartość	Leczenie LECIG (N= 11)	Przed leczeniem LECIG (N= 11)	PDQ-8; mediana (IQR)	38 (13); n = 7)	36 (12); n = 4)	EQ-5D; mediana (IQR)	0,59 (0,17); n=7	0,62 (0,04) ; n=5	LECIG w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Terapia ta okazała się skuteczna i dobrze tolerowana przez większość pacjentów, umożliwiając im utrzymanie dobrej jakości życia, mimo że część chorych doświadczyła działań niepożądanych, głównie biegunki. U kilku pacjentów zaobserwowano podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu, mimo suplementacji witaminami B12 i B9, co sugeruje możliwą potrzebę uzupełnienia terapii o witaminę B6.
Wartość	Leczenie LECIG (N= 11)	Przerwanie LECIG (N= 13)																																	
Skala Hoehn i Yahr; mediana (zakres)	3 (2-5); n = 9)	-																																	
Czas trwania leczenia LECIG; mediana (zakres)	3,6 (3,1-4)	1,1 (0,01-3,7)																																	
Dawka poranna (ml); mediana (IQR; zakres)	4,1 (2,75; 2,0-11,0)	6,5 (2,6; 3,0-10,0)																																	
Ciągła dawka dzienna (ml/h); mediana (IQR; zakres)	2,0 (1,05; 1,6-3,9)	2,8 (1,3; 1,0-4,0)																																	
Ciągła dawka nocna (ml/h); mediana (IQR; zakres)	1,45 (0,95; 1,0-2,8); n=4	2,4 (0,7; 1,7-3,1); n=2																																	
Dawka na żądanie (ml); mediana (IQR; zakres)	1,2 (1,1; 0,5-2,7)	1,0 (0,5; 0,5-3,0)																																	
Wartość	Leczenie LECIG (N= 11)	Przed leczeniem LECIG (N= 11)																																	
PDQ-8; mediana (IQR)	38 (13); n = 7)	36 (12); n = 4)																																	
EQ-5D; mediana (IQR)	0,59 (0,17); n=7	0,62 (0,04) ; n=5																																	

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki			Wnioski																																																						
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																																																										
				EQ-5D VAS; mediana (IQR)	65 (10); n=7	50 (28) ; n=5																																																							
Öthman 2025	Szwedzki rejestr choroby Parkinsona (ParkReg) dotyczący pacjentów, którzy rozpoczęli terapię LECIG.	Pacjenci z chorobą Parkinsona leczeni LECIG od 2019 r. do 31 sierpnia 2022 r. (N=150; 89M,61K).	Zebrano dane z rejestru z okresu do 1 roku przed rozpoczęciem stosowania leku LECIG i w ciągu 1 roku od jego rozpoczęcia. Zebrane dane obejmowały kilka instrumentów oceny: skale jakości życia związanej ze zdrowiem w postaci kwestionariusza PDQ-8, EuroQol (EQ-5D-5L), kwestionariusza objawów niemotorycznych (NMSQ) oraz skali Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale część 4 (MDS UPDRS IV) w przypadku powikłań motorycznych (czas spędzony z dyskinezą 4:1; czas spędzony w stanie OFF 4:3). Zebrano obiektywne dane dotyczące stężenia homocysteiny w osoczu i wskaźnika masy ciała (BMI). Ponadto zebrano dane z Parkinson KinetiGraph (PKG). Pacjenci zostali wyposażeni w noszony na nadgarstku zegarek PKG, system rejestrujący ruch, nieprzerwanie przez 6 kolejnych dni. Zebrano dane dotyczące wzorców ruchowych	Wszyscy pacjenci w rejestrze (N=150). <table><tr><th>Parametr</th><th>Przed leczenie m LECIG</th><th>Liczba pacjentó w</th><th>Leczeni e LECIG</th><th>Liczba pacjentó w</th><th>Mediana (IQR) czasu oceny (w dniach) po rozpoczęci u LECIG</th></tr><tr><td>MDS-UPDRS czas off (h), mediana (IQR)</td><td>4 (2,5)</td><td>23</td><td>2 (2)</td><td>17</td><td>165 (119)</td></tr><tr><td>MDS-UPDRS czas z dyskineza mi (h), mediana (IQR)</td><td>3 (3)</td><td>19</td><td>2 (3,25)</td><td>16</td><td>163 (176)</td></tr><tr><td>PKG-BKS, mediana (IQR)</td><td>20,6 (7,6)</td><td>41</td><td>23,3 (7,5)</td><td>53</td><td>145 (144)</td></tr><tr><td>PKG-DKS, mediana (IQR)</td><td>7,3 (9,5)</td><td>41</td><td>8,3 (10)</td><td>53</td><td>145 (144)</td></tr><tr><td>PKG-FDS, mediana (IQR)</td><td>11,9 (7,6)</td><td>41</td><td>10,3 (6,8)</td><td>53</td><td>145 (144)</td></tr><tr><td>PKG-PTI, mediana (IQR)</td><td>4,3 (6,7)</td><td>41</td><td>3,5 (6,7)</td><td>53</td><td>145 (144)</td></tr><tr><td>PKG-PTT, mediana (IQR)</td><td>1,2 (6,9)</td><td>41</td><td>0,7 (1,4)</td><td>53</td><td>145 (144)</td></tr><tr><td>PDQ-8 SI (%), mediana (IQR)</td><td>25 (10,2)</td><td>36</td><td>31,25 (26)</td><td>52</td><td>214 (145)</td></tr></table>			Parametr	Przed leczenie m LECIG	Liczba pacjentó w	Leczeni e LECIG	Liczba pacjentó w	Mediana (IQR) czasu oceny (w dniach) po rozpoczęci u LECIG	MDS-UPDRS czas off (h), mediana (IQR)	4 (2,5)	23	2 (2)	17	165 (119)	MDS-UPDRS czas z dyskineza mi (h), mediana (IQR)	3 (3)	19	2 (3,25)	16	163 (176)	PKG-BKS, mediana (IQR)	20,6 (7,6)	41	23,3 (7,5)	53	145 (144)	PKG-DKS, mediana (IQR)	7,3 (9,5)	41	8,3 (10)	53	145 (144)	PKG-FDS, mediana (IQR)	11,9 (7,6)	41	10,3 (6,8)	53	145 (144)	PKG-PTI, mediana (IQR)	4,3 (6,7)	41	3,5 (6,7)	53	145 (144)	PKG-PTT, mediana (IQR)	1,2 (6,9)	41	0,7 (1,4)	53	145 (144)	PDQ-8 SI (%), mediana (IQR)	25 (10,2)	36	31,25 (26)	52	214 (145)	To ogólnokrajowe badanie rejestrowe jest pierwszym wielośrodkowym opracowaniem dotyczącym leczenia LECIG w Szwecji. Wykazano, że LECIG zapewnia dobrą kontrolę objawów u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, w tym poprawę jakości życia (PDQ-8 SI) i zmniejszenie wahań motorycznych (PKG-FDS). Choć nie zaobserwowano istotnej poprawy w EQ-5D ani NMSQ, nie odnotowano też pogorszenia. Najczęstsze powikłania dotyczyły sondy i przetoki, a śmiertelność była zgodna z oczekiwaniami dla tej grupy chorych. Pomimo ograniczeń, takich jak niepełna rejestracja danych, wyniki potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo LECIG w codziennej praktyce klinicznej.
Parametr	Przed leczenie m LECIG	Liczba pacjentó w	Leczeni e LECIG	Liczba pacjentó w	Mediana (IQR) czasu oceny (w dniach) po rozpoczęci u LECIG																																																								
MDS-UPDRS czas off (h), mediana (IQR)	4 (2,5)	23	2 (2)	17	165 (119)																																																								
MDS-UPDRS czas z dyskineza mi (h), mediana (IQR)	3 (3)	19	2 (3,25)	16	163 (176)																																																								
PKG-BKS, mediana (IQR)	20,6 (7,6)	41	23,3 (7,5)	53	145 (144)																																																								
PKG-DKS, mediana (IQR)	7,3 (9,5)	41	8,3 (10)	53	145 (144)																																																								
PKG-FDS, mediana (IQR)	11,9 (7,6)	41	10,3 (6,8)	53	145 (144)																																																								
PKG-PTI, mediana (IQR)	4,3 (6,7)	41	3,5 (6,7)	53	145 (144)																																																								
PKG-PTT, mediana (IQR)	1,2 (6,9)	41	0,7 (1,4)	53	145 (144)																																																								
PDQ-8 SI (%), mediana (IQR)	25 (10,2)	36	31,25 (26)	52	214 (145)																																																								

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki						Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny							
			(bradykinezja, dyskinezja, wahania i drżenia) oraz unieruchomienia/senność i. Główne wyniki z PKG to wynik bradykinezji (PKG-BKS), wynik dyskinezji (PKG-DKS), wynik wahań-dyskinezji (PKG FDS), procent drżenia w czasie (PKG-PTT) i procent unieruchomienia w czasie (PKG-PTI). Ponadto zebrano również powikłania związane z terapią LECIG, przerwania leczenia i zgony, przez cały okres badania.	EQ-5D, mediana (IQR)	0,62 (0,26)	41	0,62 (0,32)	41	192 (56)	
				NMSQ, mediana (IQR)	14 (7,5)	38	13 (6)	45	176 (78)	
				P-Hcy (μmol/L), mediana (IQR)	13 (4)	39	12 (4,7)	44	169 (240)	
				BMI (kg/m ²), średnia (SD)	24,4 (3,9)	38	24,3 (3,6)	38	136 (61)	
				Pacjenci, dla których dostępne były dane zarówno w okresie 1 roku przed, jak i 1 roku po rozpoczęciu leczenia LECIG.						
				Parametr	Przed leczenie m LECIG	Leczenie LECIG	Liczba pacjentów	Mediana (IQR) czasu oceny (w dniach) po rozpoczęciu LECIG	Analiza statystyczna i wyniki	
				MDS-UPDRS czas off (h), mediana (IQR)	3 (1,4)	2,3 (1,8)	7	188 [55-296]	p = 0,46, 95% CI -2,9-1,5	
				MDS-UPDRS czas z dyskinezami (h), mediana (IQR)	4 (1,7)	3 (2,5)	6	207,5 [169-296]	p = 0,31, 95% CI -3,2-1,2	
				PKG-BKS, mediana (IQR)	21,1 (7,5)	23,4 (6,6)	26	134 [21-276]	p = 0,27	

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki						Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny							
				PKG-DKS, mediana (IQR)	8,8 (9,5)	6,3 (8)	26	134 [21-276]	p = 0,09	
				PKG-FDS, mediana (IQR)	11,6 (7,48)	10 (5)	26	134 [21-276]	p = 0,04	
				PKG-PTI, mediana (IQR)	3,3 (6,7)	2,1 (6,4)	26	134 [21-276]	p = 0,17	
				PKG-PTT, mediana (IQR)	1,2 (2,57)	0,8 (1,9)	26	134 [21-276]	p = 0,8	
				PDQ-8 SI (%), mediana (IQR)	40,63 (25)	31,3 (25)	33	186 [17-316]	p = 0,01	
				EQ-5D, mediana (IQR)	0,6 (0,2)	0,6 (0,3)	25	175 [52-349]	p = 0,07	
				NMSQ, mediana (IQR)	13 (8,5)	12 (6)	21	169 [52-296]	p = 0,08	
				P-Hcy (μmol/L), mediana (IQR)	12,8 (1,1)	13 (3,4)	20	147,5 [4-364]	p = 0,15	
				BMI (kg/m²), średnia (SD)	24,4 (4,2)	24,2 (4,5)	33	139 (74)	p = 0,28, 95% CI - 0,78-0,23	
Zdarzenia niepożądane							Liczba pacjentów, n (% z ogółu N = 150)			
Związane z rurką							29 (19%)			
Związane z przetoką PEG-J							16 (11%)			
Zaburzenia neuropsychiatryczne							7 (5%)			
Biegunka							1 (1%)			
Utrata masy ciała							2 (1%)			
Niedokrwistość							1 (1%)			

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki						Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny							
				Przemijające podwójne widzenie						
				Sepsa						
				Zgon podczas stosowania LECIG						
Santos-García 2024	Wieloośrodkowe, podłużne, retrospektywne, obserwacyjne badanie.	Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona leczeni LECIG. (N=73; 45M, 28K).	Dane zbierano z trzech różnych punktów czasowych: V0, wskazanie terapii (LECIG) przez neurologa; V1, rozpoczęcie leczenia lekiem LECIG; i V2, wizyta kontrolna. Dane z wizyt V0 i V1 zebrano z dokumentacji medycznej, natomiast dane z wizyty V2 zebrano ze specjalnego rejestru raportów danych ocenianych w klinice. Okres zbierania danych wynosił 6 miesięcy, od grudnia 2023 r. do maja 2024 r. Stadium Hoehn i Yahr, jak i wynik w Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS-III) w stanach OFF i ON zebrano w V0, a w stanie ON w V2. Dane dotyczące czasu OFF (godziny dziennie) i obecności różnych upośledzających objawów motorycznych i NMS według opinii neurologa zebrano również w V0 i V2. Skala Clinical Global Impression of Change (CGI-C) została zastosowana w V2, aby odnotować wrażenie neurologa, głównego opiekuna i pacjenta.	Parametr	Wartość początkowa (V0)	Wartość końcowa (V2)	Liczba pacjentów (n)	p-wartość	Uwagi	W niniejszym badaniu stwierdzono, że terapia infuzyjna LECIG jest skuteczna, bezpieczna i dobrze tolerowana u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona w warunkach codziennej praktyki klinicznej. U większości pacjentów zaobserwowano istotne zmniejszenie czasu OFF, objawów motorycznych i niemotorycznych, także w grupie, która przeszła z terapii LCIG. LECIG okazał się dobrą alternatywą dla innych terapii dojelitowych, a pacjenci zgłaszali lepszą kontrolę objawów i większe zadowolenie z nowej pompy. Profil bezpieczeństwa był korzystny - mniej niż 7% pacjentów przerwało leczenie po 6 miesiącach. Potrzebne są jednak
				Średni czas ekspozycji na LECIG	177,3 ± 110,5 dni	-	-	-	Zakres: 7-476 dni	
				Obserwacja ≥ 3 miesięcy	-	76,1% pacjentów	-	-		
				Obserwacja ≥ 6 miesięcy	-	47,8% pacjentów	-	-		
				Czas OFF (h)	5,2 ± 3	1,9 ± 1,8	66	< 0,0001	Znaczące skrócenie	
				% dnia w stanie OFF	-	Zmniejszenie	67	< 0,0001		
				% dnia z dyskinezją	-	Zmniejszenie	63	0,033		
				UPDRS-III w stanie ON	20 ± 11,3	18,3 ± 11,9	54	0,005	Poprawa stanu motorycznego	
				Dzienna dawka lewodopy	Brak istotnej zmiany	Brak istotnej zmiany	-	-		
				Szybkość infuzji	-	Wzrost	-	0,003	Od V1 do V2	
				Dawka dodatkowa	-	Wzrost	-	0,005	Od V1 do V2	
				Dawka infuzyjna u pacjentów LCIG→LECIG	1329,9 ± 517,7 mg	921,3 ± 343,9 mg	-	0,001	Redukcja o 30,7%	
				MAO-B inhibitor (% pacjentów)	60%	23%	-	< 0,0001		
				Agonista dopaminy	56%	25%	-	< 0,0001		

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki						Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny							
			Poziomy homocysteiny i kwasu foliowego, witamin B6 i B12 oraz masę ciała mierzono w V0 i V2. Zdarzenia niepożądane i przerwania leczenia zebrano z okresu obserwacji.	(% pacjentów)						dalsze badania, aby ocenić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo terapii LECIG.
				>1 wkład LECIG dziennie	-	24,7% pacjentów	-	-		
				Terapia 24h	-	7% pacjentów	-	-		
				Satysfakcja z pompy (LECIG→LCIG)	-	100% zadowolonych	-	-	13,6% minimalnie, 36,6% znacznie, 50% dużo lepiej	
				Średnia masa ciała	67,6 ± 11,9 kg	66,1 ± 11,6 kg	42	0,093	Brak istotnej zmiany	
				Homocysteina (mmol/l)	14,9 ± 4,6	12,8 ± 4,0	15	0,048	Znaczący spadek	
				Witamina B1 (ng/ml)	32,2 ± 21,3	25,4 ± 17,6	7	0,735	Brak zmiany	
				Witamina B6 (ng/ml)	20,8 ± 20,1	26,3 ± 29,2	14	0,807	Brak zmiany	
				Witamina B12 (pg/ml)	389 ± 229,7	384,6 ± 193,1	27	0,899	Brak zmiany	
				Zdarzenia niepożądane					Liczba, n (%)	
				Wszystkie zdarzenia niepożądane					54	
				Przemieszczenie się rurki					7	
				Znaczna utrata masy ciała					6	
				Niedrożność rurki					5	
				Rumień					5	
				Zaburzenie dyskinezy					5	
				Zakażenie stomii					4	
				Niedociśnienie					4	
				Halucynacje wzrokowe/psychoza					4	

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki		Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny			
				Ziarniak	3	
				Zaparcia	2	
				Niedobór witaminy B	2	
				Apatia	1	
				Parestezje w kończynach dolnych	1	
				Ostra niewydolność nerek	1	
				Ostre zatrzymanie moczu z powikłaniami urologicznymi	1	
				Ostry udar niedokrwieny	1	
				Niedokrwienne zapalenie jelita grubego	1	
				Odma otrzewnowa	1	
				Pacjenci z co najmniej jednym działaniem niepożądanym	36 (49,3)	
				Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i/lub urządzeniem	52	
				Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem i/lub urządzeniem	34 (46,6)	
				Pacjenci z co najmniej jednym AE prowadzącym do przerwania leczenia	5 (6,8)	
				- Ciężkie zakażenie stomii	1	
				Ostre zatrzymanie moczu z powikłaniem urologicznym	1	
				Psychoza	1	
				Dyskineza	1	
				Niedokrwienne zapalenie jelita grubego	1	
				Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem i/lub urządzeniem prowadzącym do przerwania leczenia	3 (4,1)	
				Zgon	1 (1,4)	

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski																																																																																				
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																																																																																						
Szász 2024	Analiza retrospektywna w 12 wyspecjalizowanych ośrodkach w Rumunii w okresie od grudnia 2021 r. do czerwca 2023 r.	Pacjenci w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, którzy nie otrzymali wcześniej dojelitowej infuzji lewodopy, leczeni LECIG (N=74; 43M, 31K).	Skuteczność LECIG w redukcji godzin dziennego wyłączenia i występowania fluktuacji ruchowych (poranna akinezja, opóźnione włączenie, brak włączenia) oraz rodzaj i nasilenie dyskinez oceniano w okresie miareczkowania. Odnotowano wszelkie powikłania związane z systemem PEG-J lub urządzeniem po rozpoczęciu leczenia LECIG.	<table><tr><th>Parametr</th><th>Baseline (N=74)</th><th>Po terapii LECIG (N=74)</th><th>p</th></tr><tr><td>Czas trwania OFF, h/doba (średnia ± SD)</td><td>5,7 ± 2,1</td><td>1,7 ± 1,1</td><td><0,01</td></tr><tr><td>Występowanie akinezji wczesnym rankiem, n (%)</td><td>52 (70)</td><td>18 (24)</td><td><0,01</td></tr><tr><td>Opóźnione wystąpienie ON, n (%)</td><td>45 (61)</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Brak wystąpienia ON, n (%)</td><td>26 (35)</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Nagle wystąpienie OFF, n (%)</td><td>48 (65)</td><td>14 (19)</td><td><0,01</td></tr><tr><td>Wystąpienie zamrożenia, n (%)</td><td>43 (58)</td><td>17 (23)</td><td><0,01</td></tr><tr><td colspan="4">Wyniki skali Hoehn i Yahr</td></tr><tr><td>Stan ON</td><td>3,5 ± 0,6</td><td>3,1 ± 0,6</td><td><0,01</td></tr><tr><td>Stan OFF</td><td>4,0 ± 0,5</td><td>3,5 ± 0,6</td><td><0,01</td></tr><tr><td colspan="4">Łagodna/umiarkowana dyskineza po podaniu szczytowej dawki</td></tr><tr><td>Występowanie, n (%)</td><td>47 (64)</td><td>39 (53)</td><td><0,01</td></tr><tr><td>Czas trwania, h/doba (średnia ± SD)</td><td>3,1 ± 2,1</td><td>1,8 ± 1,4</td><td></td></tr><tr><td colspan="4">Ciężka dyskineza po podaniu szczytowej dawki</td></tr><tr><td>Występowanie, n (%)</td><td>19 (26)</td><td>3 (4)</td><td><0,01</td></tr><tr><td>Czas trwania, h/doba (średnia ± SD)</td><td>1,6 ± 0,9</td><td>1,0 ± 0,5</td><td></td></tr><tr><td>Występowanie dyskinez dwufazowej, n (%)</td><td>10 (14)</td><td>2 (3)</td><td><0,01</td></tr><tr><td>Występowanie dystonii dawki końcowej, n (%)</td><td>40 (54)</td><td>9 (12)</td><td><0,01</td></tr></table> <table><tr><th>Parametr</th><th>Baseline (N=74)</th><th>Po terapii LECIG (N=74)</th><th>p</th></tr><tr><td>Leczenie LECIG, h/doba (średnia ± SD)</td><td>Nie dotyczy</td><td>16,6 ± 2,6</td><td>-</td></tr><tr><td>Dawka dzienna lewodopy w LECIG w momencie wypisu, mg (średnia ± SD)</td><td>Nie dotyczy</td><td>1164 ± 324</td><td>-</td></tr></table>	Parametr	Baseline (N=74)	Po terapii LECIG (N=74)	p	Czas trwania OFF, h/doba (średnia ± SD)	5,7 ± 2,1	1,7 ± 1,1	<0,01	Występowanie akinezji wczesnym rankiem, n (%)	52 (70)	18 (24)	<0,01	Opóźnione wystąpienie ON, n (%)	45 (61)	-	-	Brak wystąpienia ON, n (%)	26 (35)	-	-	Nagle wystąpienie OFF, n (%)	48 (65)	14 (19)	<0,01	Wystąpienie zamrożenia, n (%)	43 (58)	17 (23)	<0,01	Wyniki skali Hoehn i Yahr				Stan ON	3,5 ± 0,6	3,1 ± 0,6	<0,01	Stan OFF	4,0 ± 0,5	3,5 ± 0,6	<0,01	Łagodna/umiarkowana dyskineza po podaniu szczytowej dawki				Występowanie, n (%)	47 (64)	39 (53)	<0,01	Czas trwania, h/doba (średnia ± SD)	3,1 ± 2,1	1,8 ± 1,4		Ciężka dyskineza po podaniu szczytowej dawki				Występowanie, n (%)	19 (26)	3 (4)	<0,01	Czas trwania, h/doba (średnia ± SD)	1,6 ± 0,9	1,0 ± 0,5		Występowanie dyskinez dwufazowej, n (%)	10 (14)	2 (3)	<0,01	Występowanie dystonii dawki końcowej, n (%)	40 (54)	9 (12)	<0,01	Parametr	Baseline (N=74)	Po terapii LECIG (N=74)	p	Leczenie LECIG, h/doba (średnia ± SD)	Nie dotyczy	16,6 ± 2,6	-	Dawka dzienna lewodopy w LECIG w momencie wypisu, mg (średnia ± SD)	Nie dotyczy	1164 ± 324	-	To retrospektywne badanie wykazało, że infuzja LECIG skutecznie poprawia kontrolę motoryczną u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, znacząco redukując stany "off" i dyskinezy oraz upraszczając schemat leczenia. Pacjenci odczuli korzyści w postaci mniejszego obciążenia tabletkami i lepszej adherencji do terapii, a obecność entakaponu w preparacie umożliwia stosowanie niższych dawek lewodopy. Badanie podkreśla również duże doświadczenie rumuńskich ośrodków w stosowaniu dojelitowej terapii lewodopą i wagę szybkiego wdrażania terapii zaawansowanych.
Parametr	Baseline (N=74)	Po terapii LECIG (N=74)	p																																																																																						
Czas trwania OFF, h/doba (średnia ± SD)	5,7 ± 2,1	1,7 ± 1,1	<0,01																																																																																						
Występowanie akinezji wczesnym rankiem, n (%)	52 (70)	18 (24)	<0,01																																																																																						
Opóźnione wystąpienie ON, n (%)	45 (61)	-	-																																																																																						
Brak wystąpienia ON, n (%)	26 (35)	-	-																																																																																						
Nagle wystąpienie OFF, n (%)	48 (65)	14 (19)	<0,01																																																																																						
Wystąpienie zamrożenia, n (%)	43 (58)	17 (23)	<0,01																																																																																						
Wyniki skali Hoehn i Yahr																																																																																									
Stan ON	3,5 ± 0,6	3,1 ± 0,6	<0,01																																																																																						
Stan OFF	4,0 ± 0,5	3,5 ± 0,6	<0,01																																																																																						
Łagodna/umiarkowana dyskineza po podaniu szczytowej dawki																																																																																									
Występowanie, n (%)	47 (64)	39 (53)	<0,01																																																																																						
Czas trwania, h/doba (średnia ± SD)	3,1 ± 2,1	1,8 ± 1,4																																																																																							
Ciężka dyskineza po podaniu szczytowej dawki																																																																																									
Występowanie, n (%)	19 (26)	3 (4)	<0,01																																																																																						
Czas trwania, h/doba (średnia ± SD)	1,6 ± 0,9	1,0 ± 0,5																																																																																							
Występowanie dyskinez dwufazowej, n (%)	10 (14)	2 (3)	<0,01																																																																																						
Występowanie dystonii dawki końcowej, n (%)	40 (54)	9 (12)	<0,01																																																																																						
Parametr	Baseline (N=74)	Po terapii LECIG (N=74)	p																																																																																						
Leczenie LECIG, h/doba (średnia ± SD)	Nie dotyczy	16,6 ± 2,6	-																																																																																						
Dawka dzienna lewodopy w LECIG w momencie wypisu, mg (średnia ± SD)	Nie dotyczy	1164 ± 324	-																																																																																						

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki				Wnioski																					
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																										
				Dawka dzienna równoważna lewodopie, mg (średnia ± SD)	1316 ± 364	Nie dotyczy	-																						
				Monoterapia LECIG, n (%)	Nie dotyczy	15 (20)	-																						
				Monoterapia LECIG plus nocna infuzja, n (%)	Nie dotyczy	5 (7)																							
				Połączenie LECIG z terapiami wspomagającymi, n (%)	Nie dotyczy	59 (80)																							
				Agoniści dopaminy, n (%)		47 (64)	<0,01																						
				Inhibitory MAOB, n (%)		13 (18)	<0,01																						
				Lewodopa o przedłużonym uwalnianiu doustna, n (%)	Nie dotyczy	12 (16)	-																						
				Amantadyna, n (%)		9 (12)	<0,01																						
Szatmári 2024	Analiza retrospektywna z uniwersyteckiego szpitala dydaktycznego w okresie od grudnia 2021 r. do lipca 2023 r.,	Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy nie otrzymywali wcześniej dojelitowej infuzji lewodopy, rozpoczęli leczenie LECIG (N=20; 10M, 10K).	Oceniono profil powikłań motorycznych, oceniając następujące elementy: wahania motoryczne (czas trwania okresów wyłączenia, obecność wczesnoporannej akinezji, opóźnione włączenie lub brak włączenia), dyskinezy (dawka szczytowa, dwufazowa, dystonia końca dawki) i zjawisko zamarzania, na początku (przed okresem testowania) i w dniu poprzedzającym wypisanie ze szpitala (po PEG-J i ciągłych dostosowaniach dawki). Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona przeszli dwuetapową	W okresie oceny u żadnego pacjenta nie wystąpiły żadne istotne powikłania; 16/20 pacjentów zgłosiło niewielki dyskomfort/ból (ból po zabiegu). Do czasu wypisu nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Dodatkowo oceniano pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej entakaponu; nie stwierdziliśmy żadnych działań niepożądanych, a wyniki badań laboratoryjnych nie uległy zmianie podczas badań przed wypisaniem ze szpitala.				Dożylny wlew lewodopy jest od dawna sprawdzoną, użyteczną opcją leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona. Pojawienie się nowej formuły zawierającej entakapon pozwala na uzyskanie porównywalnych korzyści klinicznych przy niższych całkowitych dawkach dobowych lewodopy. W naszej grupie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona leczenie żelem dojelitowym																					
				<table><tr><th>Parametr</th><th>Baseline (N=20)</th><th>Po terapii LECIG (N=20)</th><th>p</th></tr><tr><td>Czas trwania OFF, h/doba (średnia ± SD)</td><td>4,8 ± 0,9</td><td>1,4 ± 0,5</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Dyskineza po podaniu szczytowej dawki, n (%)</td><td>13 (65)</td><td>11 (55)</td><td>>0,5</td></tr><tr><td>Występowanie, n (%)</td><td>3,3 ± 1,3</td><td>1,2 ± 0,6</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Łagodna/umiarkowana dyskineza po podaniu szczytowej dawki, n (%)</td><td>13 (65)</td><td>11 (55)</td><td></td></tr><tr><td>Ciężka dyskineza po podaniu szczytowej dawki, n (%)</td><td>3 (15)</td><td>0 (0)</td><td>Nie dotyczy</td></tr></table>	Parametr	Baseline (N=20)	Po terapii LECIG (N=20)	p	Czas trwania OFF, h/doba (średnia ± SD)	4,8 ± 0,9	1,4 ± 0,5	<0,001	Dyskineza po podaniu szczytowej dawki, n (%)	13 (65)	11 (55)	>0,5	Występowanie, n (%)	3,3 ± 1,3	1,2 ± 0,6	<0,001	Łagodna/umiarkowana dyskineza po podaniu szczytowej dawki, n (%)	13 (65)	11 (55)		Ciężka dyskineza po podaniu szczytowej dawki, n (%)	3 (15)	0 (0)	Nie dotyczy	
Parametr	Baseline (N=20)	Po terapii LECIG (N=20)	p																										
Czas trwania OFF, h/doba (średnia ± SD)	4,8 ± 0,9	1,4 ± 0,5	<0,001																										
Dyskineza po podaniu szczytowej dawki, n (%)	13 (65)	11 (55)	>0,5																										
Występowanie, n (%)	3,3 ± 1,3	1,2 ± 0,6	<0,001																										
Łagodna/umiarkowana dyskineza po podaniu szczytowej dawki, n (%)	13 (65)	11 (55)																											
Ciężka dyskineza po podaniu szczytowej dawki, n (%)	3 (15)	0 (0)	Nie dotyczy																										

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki				Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny					
			ocenę w celu określenia przydatności do ciągłej infuzji dojelitowej lewodopy. Podczas pierwszej oceny, po szczegółowej ocenie multidyscyplinarnej i po odpowiednim przygotowaniu (w razie potrzeby z udziałem opiekunów, filmów demonstracyjnych itp.), pacjent wypełnia dziennik (co 30 minut), na podstawie którego można potwierdzić co najmniej jedno przejście ze stanu włączonego do wyłączzonego (lub odwrotnie). Następnie pacjenci otrzymywali trzy 24-godzinne dzienniki, które musiały zostać wypełnione na trzy dni przed hospitalizacją. Ze względu na przepisy krajowe zarówno testy mające na celu wykazanie skuteczności żelu śródmiąższowego, jak i procedura PEG oraz korekty po PEG były wykonywane w warunkach ciągłej hospitalizacji. We wszystkich przypadkach niniejszej oceny rurka nosowo-jelitowa była zamontowana pasywnie, bez potrzeby kontroli radiologicznej. Wszyscy pacjenci byli uważani za	Występowanie dyskinezji dwufazowej, n (%)	1 (5)	1 (5)	Nie dotyczy	lewodopa-entakapon-karbidopa było dobrze tolerowane w okresie obserwacji bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia. Pomimo stosunkowo ciężkiego stadium choroby Parkinsona, gdy terapia wspomagana urządzeniem została zaakceptowana, wszyscy pacjenci doświadczyli znacznej poprawy w zakresie fluktuacji ruchowych, dyskinez i zjawiska zamrożenia.
				Występowanie dystonii dawki końcowej, n (%)	8 (40)	1 (5)	<0,01	
				Występowanie akinezji wczesnym rankiem, n (%)	18 (90)	4 (20)	<0,001	
				Opóźnione wystąpienie ON, n (%)	10 (50)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
				Brak wystąpienia ON, n (%)	3 (15)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
				Nagłe wystąpienie OFF, n (%)	4 (20)	0 (0)	<0,05	
				Wystąpienie zamrożenia, n (%)	10 (50)	2 (10)	<0,001	
				Wyniki skali Hoehn i Yahr				
				Stan ON	3,25 ± 0,4	3,1 ± 0,3	nieistotny statystycznie	
				Stan OFF	4,15 ± 0,4	3,45 ± 0,5	<0,001	

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski																												
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																														
			reagujących po przeprowadzeniu testu.																														
Viljajarju 2024	Retrospektywne, podłużne badanie obserwacyjne, w okresie od sierpnia 2020 r. do grudnia 2022 r. w Helsinki University Hospital.	Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy otrzymali leczenie LECIG (N=30; 12M, 18K).	Oceniano zmianę w dawkowaniu leków, w tym całkowitą dobową dawkę równoważną lewodopy, a także indywidualne dawki lewodopy i entakaponu po rozpoczęciu leczenia LECIG. Analizowano występowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii LECIG. Monitorowano częstość wczesnych przerw leczenia LECIG w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii. Dodatkowo oceniano zmianę masy ciała pacjentów w trakcie leczenia, mierzono zmiany poziomu homocysteiny oraz witamin z grupy B (B6, B12) i kwasu foliowego między początkiem leczenia a szóstym miesiącem terapii.	W trakcie obserwacji odnotowano istotny statystycznie wzrost całkowitej dobowej dawki równoważnej lewodopie w porównaniu do wartości wyjściowej (przed rozpoczęciem leczenia LECIG) - z 1230 mg do 1570 mg (P = 0,001). Podobnie, dawka dobowej lewodopy wzrosła z 891 mg do 1096 mg (P = 0,03). Natomiast średnia dawka entakaponu nie uległa zmianie (1075 mg vs. 1018 mg, P = 0,64, n = 16) między początkiem leczenia (entakapon doustny) a sześciomiesięcznym punktem obserwacji (LECIG - infuzja). Przy wypisie ze szpitala 19% pacjentów stosowało monoterapię LECIG bez dodatkowych leków przeciwparkinsonowskich. Po sześciu miesiącach odsetek ten wynosił 16%. Trzech pacjentów zostało wykluczonych podczas fazy testu NJT: dwóch z powodu problemów neuropsychiatrycznych (delirium i omamy), a jeden z powodu trudności w obsłudze pompy. Masa ciała trzech pacjentów, którzy mieli trudności z ustaleniem odpowiedniego tempa infuzji, wynosiła odpowiednio 56, 50 i 54 kg. Średnia masa ciała pacjentów, którzy dotrwali do sześciomiesięcznego punktu obserwacji, wynosiła 67 kg (zakres: 45-107 kg). Średnio nie odnotowano istotnej zmiany masy ciała między początkiem a szóstym miesiącem leczenia (67 kg vs. 66 kg, P = 0,43). Jednak u dwóch pacjentów wystąpiła znacząca utrata masy ciała, z czego jedna została uznana za związaną z leczeniem. <table><tr><th>Parametr</th><th>Przed leczeniem</th><th>Przy wypisie</th><th>Po 6. miesiącach</th></tr><tr><td>N</td><td>30</td><td>27</td><td>19</td></tr><tr><td>Dawka poranna leku LECIG (ml), średnia (SD)</td><td>-</td><td>8,3 (3,0)</td><td>9,1 (2,7)</td></tr><tr><td>Dzienna infuzja leku LECIG (ml/h), średnia (SD)</td><td>-</td><td>2,3 (0,79)</td><td>2,5 (0,70)</td></tr><tr><td>Inhibitor MAO-B, n (%)</td><td>11 (37)</td><td>4 (15)</td><td>4 (21)</td></tr><tr><td>Agonista dopaminy, n (%)</td><td>19 (63)</td><td>12 (44)</td><td>9 (47)</td></tr><tr><td>Lewodopa o kontrolowanym uwalnianiu, n (%)</td><td>16 (53)</td><td>21 (79)</td><td>16 (84)</td></tr></table>	Parametr	Przed leczeniem	Przy wypisie	Po 6. miesiącach	N	30	27	19	Dawka poranna leku LECIG (ml), średnia (SD)	-	8,3 (3,0)	9,1 (2,7)	Dzienna infuzja leku LECIG (ml/h), średnia (SD)	-	2,3 (0,79)	2,5 (0,70)	Inhibitor MAO-B, n (%)	11 (37)	4 (15)	4 (21)	Agonista dopaminy, n (%)	19 (63)	12 (44)	9 (47)	Lewodopa o kontrolowanym uwalnianiu, n (%)	16 (53)	21 (79)	16 (84)	Badanie dotyczy leczenia choroby Parkinsona za pomocą infuzyjnego podawania lewodopy z entakaponem (LECIG) i analizuje jego skuteczność oraz bezpieczeństwo w warunkach rzeczywistych. Większość pacjentów zdecydowała się na LECIG głównie ze względu na mniejszy rozmiar pompy. W ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia zaobserwowano istotny wzrost dziennej dawki lewodopy (LEDD) oraz wystąpienie działań niepożądanych podobnych jak w przypadku terapii LECIG. Odsetek rezygnacji z leczenia był stosunkowo wysoki (26%), szczególnie u pacjentów o niższej masie ciała, u których trudno było ustalić optymalną
Parametr	Przed leczeniem	Przy wypisie	Po 6. miesiącach																														
N	30	27	19																														
Dawka poranna leku LECIG (ml), średnia (SD)	-	8,3 (3,0)	9,1 (2,7)																														
Dzienna infuzja leku LECIG (ml/h), średnia (SD)	-	2,3 (0,79)	2,5 (0,70)																														
Inhibitor MAO-B, n (%)	11 (37)	4 (15)	4 (21)																														
Agonista dopaminy, n (%)	19 (63)	12 (44)	9 (47)																														
Lewodopa o kontrolowanym uwalnianiu, n (%)	16 (53)	21 (79)	16 (84)																														

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski																																													
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																																															
				<table><tr><th>Parametr</th><th>Przed leczeniem</th><th>Po 6. miesiącach</th></tr><tr><td>Homocysteina (umol/l), średnia (SD)</td><td>18 (6,3)</td><td>15 (3,9)</td></tr><tr><td>Folian (nmol/l), średnia (SD)</td><td>19 (8,7)</td><td>30 (14)</td></tr><tr><td>Witamina B6 (nmol/l), średnia (SD)</td><td>106 (104)</td><td>111 (74)</td></tr><tr><td>Witamina B12 (pmol/l), średnia (SD)</td><td>105 (36)</td><td>105 (44)</td></tr></table> <table><tr><th>Dyskontynuacja lub komplikacje</th><th>N</th></tr><tr><td>Łącznie</td><td>7</td></tr><tr><td>Trudności w znalezieniu odpowiedniej szybkości infuzji</td><td>2</td></tr><tr><td>Problemy neuropsychiatryczne</td><td>2</td></tr><tr><td>Trudności w korzystaniu z urządzenia</td><td>1</td></tr><tr><td>Rabdomioliza</td><td>1</td></tr><tr><td>Śmierć</td><td>1</td></tr><tr><td>Wymiana dętki</td><td></td></tr><tr><td>Łącznie</td><td>10</td></tr><tr><td>Przemieszczenie</td><td>7</td></tr><tr><td>Zablokowanie</td><td>3</td></tr><tr><td>Wymiana dętki PEG</td><td>1</td></tr><tr><td>Inne powikłania</td><td></td></tr><tr><td>Utrata masy ciała</td><td>2</td></tr><tr><td>Awaria urządzenia</td><td>1</td></tr></table>	Parametr	Przed leczeniem	Po 6. miesiącach	Homocysteina (umol/l), średnia (SD)	18 (6,3)	15 (3,9)	Folian (nmol/l), średnia (SD)	19 (8,7)	30 (14)	Witamina B6 (nmol/l), średnia (SD)	106 (104)	111 (74)	Witamina B12 (pmol/l), średnia (SD)	105 (36)	105 (44)	Dyskontynuacja lub komplikacje	N	Łącznie	7	Trudności w znalezieniu odpowiedniej szybkości infuzji	2	Problemy neuropsychiatryczne	2	Trudności w korzystaniu z urządzenia	1	Rabdomioliza	1	Śmierć	1	Wymiana dętki		Łącznie	10	Przemieszczenie	7	Zablokowanie	3	Wymiana dętki PEG	1	Inne powikłania		Utrata masy ciała	2	Awaria urządzenia	1	dawkę infuzji. Mimo obiecujących wyników, potrzebne są dalsze badania z większą liczbą pacjentów i dłuższym okresem obserwacji, aby dokładniej ocenić bezpieczeństwo i skuteczność terapii LECIG.
Parametr	Przed leczeniem	Po 6. miesiącach																																																
Homocysteina (umol/l), średnia (SD)	18 (6,3)	15 (3,9)																																																
Folian (nmol/l), średnia (SD)	19 (8,7)	30 (14)																																																
Witamina B6 (nmol/l), średnia (SD)	106 (104)	111 (74)																																																
Witamina B12 (pmol/l), średnia (SD)	105 (36)	105 (44)																																																
Dyskontynuacja lub komplikacje	N																																																	
Łącznie	7																																																	
Trudności w znalezieniu odpowiedniej szybkości infuzji	2																																																	
Problemy neuropsychiatryczne	2																																																	
Trudności w korzystaniu z urządzenia	1																																																	
Rabdomioliza	1																																																	
Śmierć	1																																																	
Wymiana dętki																																																		
Łącznie	10																																																	
Przemieszczenie	7																																																	
Zablokowanie	3																																																	
Wymiana dętki PEG	1																																																	
Inne powikłania																																																		
Utrata masy ciała	2																																																	
Awaria urządzenia	1																																																	
ELEGANCE	Nieinterwencyjne badanie obserwacyjne, rekrutujące od lipca 2021 r. do września 2024 r. w 13 europejskich krajach.	Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy otrzymali leczenie LECIG (N=167; 98M, 69K).	W badaniu jako punkty końcowe oceniano szereg zmiennych klinicznych, funkcjonalnych oraz związanych z jakością życia pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona leczonych przy użyciu systemu LECIG. Oceniano dzienną dawkę lewodopy podawaną w ramach terapii LECIG, obliczaną jako suma dawki	Całkowita dawka dzienna lewodopy w infuzji LECIG wynosiła 886,8 ± 300,3 mg/dobę (n = 163) na początku leczenia LECIG, 914,9 ± 294,1 mg/dobę w V2 (n = 152) i 968,3 ± 312,3 mg/dobę w V3 (n = 72).	Wstępna analiza badania ELEGANCE potwierdza skuteczność kliniczną leczenia LECIG w redukcji objawów motorycznych choroby Parkinsona nawet do 12 miesięcy. Leczenie było dobrze tolerowane, a działania																																													

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki							Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny								
			porannej i dawki podtrzymującej pomnożonej przez liczbę godzin infuzji. Objawy motoryczne były mierzone m.in. za pomocą skali MDS-UPDRS, uwzględniając liczbę godzin spędzonych w stanie OFF, procent czasu aktywnego w tym stanie, a także czas trwania dyskinez oraz ocenę codziennego funkcjonowania. Problemy ze snem oceniano na podstawie skali PDSS-2, natomiast jakość życia mierzono za pomocą kwestionariuszy PDQ-8 lub PDQ-39. Oceniano także subiektywną poprawę stanu zdrowia pacjenta według lekarza (CGI-I) i samego pacjenta (PGI-I) z użyciem siedmiopunktowej skali. Od drugiej wizyty gromadzono dane dotyczące satysfakcji pacjenta z urządzenia infuzyjnego - oceniano jego rozmiar, wagę, hałas, łatwość obsługi oraz ogólną satysfakcję. Rejestrowano również, czy pacjenci korzystali z funkcji wielostopniowego dawkowania w pompie. Zdarzenia niepożądane, w tym poważne, były klasyfikowane według ich	Parametr	Pacjenci	Baseline	Zmiana Baseline vs V2 (3-6 miesięcy)	p	Zmiana Baseline vs V3 (6-12 miesięcy)	p	niepożądane związane były głównie z procedurą PEG-J, a nie samym lekiem. Zaobserwowano istotną poprawę jakości snu oraz jakości życia, przekraczającą progi minimalnie istotnej klinicznie zmiany. Wyniki były zgodne z wcześniejszymi badaniami LCIG, także z terapiami APO, pokazując porównywalną redukcję czasu OFF. Pomimo pewnych ograniczeń metodologicznych, dane sugerują, że LECIG może być skuteczną opcją terapeutyczną we wcześniejszych stadiach zaawansowanej choroby Parkinsona.
				MDS-UPDRS czas off (h), średnia (SD)	Wszyscy	5,15 (3,05) n=128	-3,47 (3,56) n=112	<0,0001	-3,45 (2,90) n=57	<0,0001	
					Przejsście z terapii ustnej	5,22 (2,97) n=112	-3,53 (3,31) n=99	-	-	-	
					Przejsście z terapii infuzyjnej	4,69 (3,60) n=16	-3,00 (5,20) n=13	-	-	-	
				MDS-UPDRS procent dnia spędzonego w stanie off, średnia (SD)	Wszyscy	1,82 (0,84) n=142 25%-50%*	-0,87 (1,01) n=127 0-25%*	<0,0001	-0,92 (0,76) n=61 0-25%*	<0,0001	
					Przejsście z terapii ustnej	1,82 (0,83) n=125 25%-50%*	-0,87 (0,96) n=113 0-25%*	-	-	-	
					Przejsście z terapii infuzyjnej	1,82 (0,95) n=17 25%-50%*	-0,86 (1,41) n=14 0-25%*	-	-	-	
				MDS-UPDRS codzienne godziny spędzone z dyskinezami, średnia (SD)	Wszyscy	3,67 (3,46) n=126	-1,55 (3,99) n=111	P < 0,0001	-1,19 (4,14) n=53	0,0417	
					Przejsście z terapii ustnej	5,22 (3,83) n=9	-0,64 (6,50) n=7	-	-3,25 (8,13) n=2	-	
					Przejsście z terapii infuzyjnej	3,42 (4,01) n=6	1,42 (8,42) n=6	-	1,00 (-) n=1	-	

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki							Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny								
			związku z procedurą, urządzeniem lub lekiem, a szczególną uwagę zwrócono na działania niepożądane typowe dla leczenia dopaminergicznego, występowanie neuropatii obwodowej, niedoboru witaminy B12 oraz biegunki.	MDS-UPDRS IV Powikłania ruchowe, średnia (SD)	Wszyscy	10,77 (3,83) n = 138	-4,24 (4,08) n = 123	P < 0,000 1	-3,77 (3,83) n = 60	P < 0,000 1	
					Przejsście z terapii ustnej	10,62 (3,85) n = 121	-4,28 (4,11) n = 109	-	-	-	
					Przejsście z terapii infuzyjnej	11,82 (3,63) n = 17	-4,00 (3,92) n = 14	-	-	-	
				MDS-UPDRS II Codzienne funkcjonowanie, średnia (SD)	Wszyscy	20,65 (8,17) n = 78	-3,63 (7,66) n = 65	P = 0,000 4	-3,38 (7,37) n = 29	P = 0,019 8	
					Przejsście z terapii ustnej	20,39 (7,64) n = 67	-3,65 (7,21) n = 54	-	-	-	
					Przejsście z terapii infuzyjnej	22,27 (11,20) n = 11	-3,55 (10,47) n = 11	-	-	-	
				PDSS-2, średnia (SD)	Wynik całkowity	25,21 (10,62) n = 110	-7,38 (10,72) n = 100	P < 0,000 1	-6,63 (9,45) n = 41	P < 0,000 1	
					Objawy motoryczne w nocy	11,35 (4,03) n = 110	-2,28 (4,00) n = 100	P < 0,000 1	-2,80 (4,03) n = 41	P < 0,000 1	
					Objawy choroby Parkinsona w nocy	6,78 (3,93) n = 110	-2,18 (3,35) n = 100	P < 0,000 1	-1,88 (3,41) n = 41	P = 0,000 4	
					Zaburzenia snu	11,72 (4,42) n = 110	-2,92 (4,85) n = 102	P < 0,000 1	-1,68 (4,58) n = 41	P = 0,023 8	
				PDQ-8, średnia (SD)	Wynik całkowity	46,34 (20,09) n = 135	-13,3 (19,05) n = 127	P < 0,000 1	-11,1 (16,33) n = 52	P < 0,000 1	
*Skale to: 0: Normalny (brak czasu wyłączenia); 1: Lekki ($\leq$ 25% dnia czuwania); 2: Łagodny (26-50% dnia czuwania); 3: Umiarkowany 51-75% dnia czuwania; 4: Ciężki (>75% dnia czuwania).											

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski																																																				
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																																																						
				<table><tr><th colspan="4">Satysfakcja pacjentów z pompy</th></tr><tr><th>Parametr</th><th>Grupa pacjentów</th><th>V2 (3-6 mies.)</th><th>V3 (6-12 mies.)</th></tr><tr><td rowspan="3">Wielkość pompy</td><td>Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej</td><td>8,03 ± 2,07 (n = 137)</td><td>7,68 ± 2,14 (n = 72)</td></tr><tr><td>Przełączono z infuzji LCIG</td><td>9,08 ± 1,08 (n = 12)</td><td>9,00 ± 1,73 (n = 3)</td></tr><tr><td>Przełączono z apomorfiny podskórnej</td><td>6,00 ± 2,00 (n = 7)</td><td>5,00 ± 1,41 (n = 2)</td></tr><tr><td rowspan="3">Waga pompy</td><td>Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej</td><td>7,98 ± 2,09 (n = 137)</td><td>7,94 ± 2,13 (n = 72)</td></tr><tr><td>Przełączono z infuzji LCIG</td><td>9,17 ± 1,11 (n = 12)</td><td>10,00 ± 0 (n = 3)</td></tr><tr><td>Przełączono z apomorfiny podskórnej</td><td>7,00 ± 1,53 (n = 7)</td><td>6,00 ± 2,83 (n = 2)</td></tr><tr><td rowspan="3">Hałas pompy</td><td>Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej</td><td>9,50 ± 1,86 (n = 137)</td><td>9,60 ± 0,94 (n = 72)</td></tr><tr><td>Przełączono z infuzji LCIG</td><td>9,50 ± 1,45 (n = 12)</td><td>10,00 ± 0 (n = 3)</td></tr><tr><td>Przełączono z apomorfiny podskórnej</td><td>9,00 ± 1,91 (n = 7)</td><td>7,00 ± 2,83 (n = 2)</td></tr><tr><td rowspan="3">Obsługa pompy</td><td>Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej</td><td>8,26 ± 1,80 (n = 137)</td><td>8,04 ± 2,04 (n = 72)</td></tr><tr><td>Przełączono z infuzji LCIG</td><td>7,67 ± 2,35 (n = 12)</td><td>7,00 ± 1,73 (n = 3)</td></tr><tr><td>Przełączono z apomorfiny podskórnej</td><td>7,86 ± 1,57 (n = 7)</td><td>5,00 ± 1,41 (n = 2)</td></tr><tr><td>Ogólna satysfakcja z pompy</td><td>Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej</td><td>8,17 ± 1,83 (n = 137)</td><td>8,10 ± 1,88 (n = 72)</td></tr></table>	Satysfakcja pacjentów z pompy				Parametr	Grupa pacjentów	V2 (3-6 mies.)	V3 (6-12 mies.)	Wielkość pompy	Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej	8,03 ± 2,07 (n = 137)	7,68 ± 2,14 (n = 72)	Przełączono z infuzji LCIG	9,08 ± 1,08 (n = 12)	9,00 ± 1,73 (n = 3)	Przełączono z apomorfiny podskórnej	6,00 ± 2,00 (n = 7)	5,00 ± 1,41 (n = 2)	Waga pompy	Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej	7,98 ± 2,09 (n = 137)	7,94 ± 2,13 (n = 72)	Przełączono z infuzji LCIG	9,17 ± 1,11 (n = 12)	10,00 ± 0 (n = 3)	Przełączono z apomorfiny podskórnej	7,00 ± 1,53 (n = 7)	6,00 ± 2,83 (n = 2)	Hałas pompy	Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej	9,50 ± 1,86 (n = 137)	9,60 ± 0,94 (n = 72)	Przełączono z infuzji LCIG	9,50 ± 1,45 (n = 12)	10,00 ± 0 (n = 3)	Przełączono z apomorfiny podskórnej	9,00 ± 1,91 (n = 7)	7,00 ± 2,83 (n = 2)	Obsługa pompy	Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej	8,26 ± 1,80 (n = 137)	8,04 ± 2,04 (n = 72)	Przełączono z infuzji LCIG	7,67 ± 2,35 (n = 12)	7,00 ± 1,73 (n = 3)	Przełączono z apomorfiny podskórnej	7,86 ± 1,57 (n = 7)	5,00 ± 1,41 (n = 2)	Ogólna satysfakcja z pompy	Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej	8,17 ± 1,83 (n = 137)	8,10 ± 1,88 (n = 72)	
Satysfakcja pacjentów z pompy																																																									
Parametr	Grupa pacjentów	V2 (3-6 mies.)	V3 (6-12 mies.)																																																						
Wielkość pompy	Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej	8,03 ± 2,07 (n = 137)	7,68 ± 2,14 (n = 72)																																																						
	Przełączono z infuzji LCIG	9,08 ± 1,08 (n = 12)	9,00 ± 1,73 (n = 3)																																																						
	Przełączono z apomorfiny podskórnej	6,00 ± 2,00 (n = 7)	5,00 ± 1,41 (n = 2)																																																						
Waga pompy	Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej	7,98 ± 2,09 (n = 137)	7,94 ± 2,13 (n = 72)																																																						
	Przełączono z infuzji LCIG	9,17 ± 1,11 (n = 12)	10,00 ± 0 (n = 3)																																																						
	Przełączono z apomorfiny podskórnej	7,00 ± 1,53 (n = 7)	6,00 ± 2,83 (n = 2)																																																						
Hałas pompy	Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej	9,50 ± 1,86 (n = 137)	9,60 ± 0,94 (n = 72)																																																						
	Przełączono z infuzji LCIG	9,50 ± 1,45 (n = 12)	10,00 ± 0 (n = 3)																																																						
	Przełączono z apomorfiny podskórnej	9,00 ± 1,91 (n = 7)	7,00 ± 2,83 (n = 2)																																																						
Obsługa pompy	Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej	8,26 ± 1,80 (n = 137)	8,04 ± 2,04 (n = 72)																																																						
	Przełączono z infuzji LCIG	7,67 ± 2,35 (n = 12)	7,00 ± 1,73 (n = 3)																																																						
	Przełączono z apomorfiny podskórnej	7,86 ± 1,57 (n = 7)	5,00 ± 1,41 (n = 2)																																																						
Ogólna satysfakcja z pompy	Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej	8,17 ± 1,83 (n = 137)	8,10 ± 1,88 (n = 72)																																																						

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki				Wnioski																																																																																																
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																																																																																																					
					Przełączono z infuzji LCIG	8,00 ± 2,37 (n = 12)	8,33 ± 1,53 (n = 3)																																																																																																	
					Przełączono z apomorfiny podskórnej	7,57 ± 2,30 (n = 7)	5,00 ± 2,83 (n = 2)																																																																																																	
				Suma punktów satysfakcji (max 50)	Nie przełączono z innej terapii infuzyjnej	41,93 ± 6,81 (n = 137)	41,36 ± 6,75 (n = 72)																																																																																																	
					Przełączono z infuzji LCIG	43,42 ± 4,89 (n = 12)	44,33 ± 3,21 (n = 3)																																																																																																	
					Przełączono z apomorfiny podskórnej	37,43 ± 4,69 (n = 7)	28,00 ± 8,49 (n = 2)																																																																																																	
<table><tr><th colspan="2">Rodzaj zdarzenia niepożądanego</th><th colspan="2">Liczba przypadków, n (%)</th></tr><tr><td colspan="4">Podsumowanie ogólne</td></tr><tr><td colspan="2">Jakiegokolwiek AE</td><td colspan="2">83 (49,7%)</td></tr><tr><td colspan="2">Poważne AE</td><td colspan="2">50 (29,9%)</td></tr><tr><td colspan="2">AE prowadzące do odstawienia leku</td><td colspan="2">3 (1,8%)</td></tr><tr><td colspan="4">AE związane z urządzeniem</td></tr><tr><td colspan="2">Wszystkie</td><td colspan="2">28 (16,8%)</td></tr><tr><td colspan="2">Poważne</td><td colspan="2">19 (11,4%)</td></tr><tr><td colspan="4">AE związane z procedurą</td></tr><tr><td colspan="2">Wszystkie</td><td colspan="2">26 (15,6%)</td></tr><tr><td colspan="2">Poważne</td><td colspan="2">15 (9,0%)</td></tr><tr><td colspan="4">AE związane z lekiem</td></tr><tr><td colspan="2">Wszystkie</td><td colspan="2">23 (13,8%)</td></tr><tr><td colspan="2">Poważne</td><td colspan="2">11 (6,6%)</td></tr><tr><td colspan="4">AE (poważne i niepoważne), które wystąpiły u ≥3 pacjentów</td></tr><tr><td colspan="2">Przemieszczenie urządzenia</td><td colspan="2">20 (12,0%)</td></tr><tr><td colspan="2">Niedrożność urządzenia</td><td colspan="2">5 (3,0%)</td></tr><tr><td colspan="2">Zakażenie miejsca stomii</td><td colspan="2">5 (3,0%)</td></tr><tr><td colspan="2">Zapalenie miejsca stomii</td><td colspan="2">5 (3,0%)</td></tr><tr><td colspan="2">Utrata masy ciała</td><td colspan="2">5 (3,0%)</td></tr><tr><td colspan="2">Biegunka</td><td colspan="2">4 (2,4%)</td></tr><tr><td colspan="2">Złamanie biodra</td><td colspan="2">3 (1,8%)</td></tr><tr><td colspan="2">Omamy</td><td colspan="2">3 (1,8%)</td></tr><tr><td colspan="2">Omamy wzrokowe</td><td colspan="2">3 (1,8%)</td></tr></table>									Rodzaj zdarzenia niepożądanego		Liczba przypadków, n (%)		Podsumowanie ogólne				Jakiegokolwiek AE		83 (49,7%)		Poważne AE		50 (29,9%)		AE prowadzące do odstawienia leku		3 (1,8%)		AE związane z urządzeniem				Wszystkie		28 (16,8%)		Poważne		19 (11,4%)		AE związane z procedurą				Wszystkie		26 (15,6%)		Poważne		15 (9,0%)		AE związane z lekiem				Wszystkie		23 (13,8%)		Poważne		11 (6,6%)		AE (poważne i niepoważne), które wystąpiły u ≥3 pacjentów				Przemieszczenie urządzenia		20 (12,0%)		Niedrożność urządzenia		5 (3,0%)		Zakażenie miejsca stomii		5 (3,0%)		Zapalenie miejsca stomii		5 (3,0%)		Utrata masy ciała		5 (3,0%)		Biegunka		4 (2,4%)		Złamanie biodra		3 (1,8%)		Omamy		3 (1,8%)		Omamy wzrokowe		3 (1,8%)	
Rodzaj zdarzenia niepożądanego		Liczba przypadków, n (%)																																																																																																						
Podsumowanie ogólne																																																																																																								
Jakiegokolwiek AE		83 (49,7%)																																																																																																						
Poważne AE		50 (29,9%)																																																																																																						
AE prowadzące do odstawienia leku		3 (1,8%)																																																																																																						
AE związane z urządzeniem																																																																																																								
Wszystkie		28 (16,8%)																																																																																																						
Poważne		19 (11,4%)																																																																																																						
AE związane z procedurą																																																																																																								
Wszystkie		26 (15,6%)																																																																																																						
Poważne		15 (9,0%)																																																																																																						
AE związane z lekiem																																																																																																								
Wszystkie		23 (13,8%)																																																																																																						
Poważne		11 (6,6%)																																																																																																						
AE (poważne i niepoważne), które wystąpiły u ≥3 pacjentów																																																																																																								
Przemieszczenie urządzenia		20 (12,0%)																																																																																																						
Niedrożność urządzenia		5 (3,0%)																																																																																																						
Zakażenie miejsca stomii		5 (3,0%)																																																																																																						
Zapalenie miejsca stomii		5 (3,0%)																																																																																																						
Utrata masy ciała		5 (3,0%)																																																																																																						
Biegunka		4 (2,4%)																																																																																																						
Złamanie biodra		3 (1,8%)																																																																																																						
Omamy		3 (1,8%)																																																																																																						
Omamy wzrokowe		3 (1,8%)																																																																																																						

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki					Wnioski																																																							
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																																																													
				<table><tr><td>Zapalenie otrzewnej</td><td colspan="4">3 (1,8%)</td></tr><tr><td>Poważne AE, które wystąpiły u ≥2 pacjentów</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>Przemieszczenie urządzenia</td><td colspan="4">15 (9,0%)</td></tr><tr><td>Niedrożność urządzenia</td><td colspan="4">3 (1,8%)</td></tr><tr><td>Biegunka</td><td colspan="4">3 (1,8%)</td></tr><tr><td>Złamanie biodra</td><td colspan="4">3 (1,8%)</td></tr><tr><td>Zapalenie otrzewnej</td><td colspan="4">2 (1,2%)</td></tr><tr><td>Odma otrzewnowa</td><td colspan="4">2 (1,2%)</td></tr><tr><td>Zapalenie miejsca stomii</td><td colspan="4">2 (1,2%)</td></tr><tr><td>Zakażenie układu moczowego</td><td colspan="4">2 (1,2%)</td></tr><tr><td>Omamy wzrokowe</td><td colspan="4">2 (1,2%)</td></tr></table>					Zapalenie otrzewnej	3 (1,8%)				Poważne AE, które wystąpiły u ≥2 pacjentów					Przemieszczenie urządzenia	15 (9,0%)				Niedrożność urządzenia	3 (1,8%)				Biegunka	3 (1,8%)				Złamanie biodra	3 (1,8%)				Zapalenie otrzewnej	2 (1,2%)				Odma otrzewnowa	2 (1,2%)				Zapalenie miejsca stomii	2 (1,2%)				Zakażenie układu moczowego	2 (1,2%)				Omamy wzrokowe	2 (1,2%)				
Zapalenie otrzewnej	3 (1,8%)																																																															
Poważne AE, które wystąpiły u ≥2 pacjentów																																																																
Przemieszczenie urządzenia	15 (9,0%)																																																															
Niedrożność urządzenia	3 (1,8%)																																																															
Biegunka	3 (1,8%)																																																															
Złamanie biodra	3 (1,8%)																																																															
Zapalenie otrzewnej	2 (1,2%)																																																															
Odma otrzewnowa	2 (1,2%)																																																															
Zapalenie miejsca stomii	2 (1,2%)																																																															
Zakażenie układu moczowego	2 (1,2%)																																																															
Omamy wzrokowe	2 (1,2%)																																																															
Odin 2025	Nieinterwencyjne, długoterminowe, retrospektywne badanie porównawcze pacjentów z chorobą Parkinsona, wykorzystujące dane ze szwedzkich rejestrów krajowych (Krajowego Rejestru Pacjentów i Rejestru Leków na Receptę). Pacjenci byli zapisani do badania od 1 stycznia 2017 r. do 31 maja 2022 r. lub 30 czerwca 2022 r.	Pacjenci z chorobą Parkinsona, którzy otrzymali leczenie LECIG lub LCIG (N=419; LCIG, n = 276; LECIG, n = 180; LCIG i LECIG, n = 37).	W badaniu oceniano czas trwania leczenia, schematy zmiany leczenia, czyli jak często pacjenci przechodzili między LCIG a LECIG lub wznawiali to samo leczenie po przerwie oraz przeanalizowano, jakie inne leki przeciwparkinsonowskie były stosowane jednocześnie z leczeniem pompą LCIG lub LECIG.	<table><tr><th>Parametr</th><th>Horyzont</th><th>LCIG</th><th>LECIG</th><th>p</th></tr><tr><td rowspan="2">Odsetek pacjentów leczonych (%)</td><td>1-90 dni</td><td>87,8%</td><td>76,9%</td><td>-</td></tr><tr><td>1-365 dni</td><td>75,2%</td><td>68,9%</td><td>-</td></tr></table> Przed rozpoczęciem leczenia pompą lewodopy większości pacjentów przepisywano trzy lub więcej recept na doustne leki przeciw chorobie Parkinsona. Najczęściej przepisywanymi lekami podczas leczenia pompą - zarówno w kohorcie LCIG, jak i LECIG - były połączenie lewodopy z benserazydem oraz preparat o przedłużonym uwalnianiu lewodopy/benserazydu. Większość pacjentów podczas leczenia pompą lewodopy otrzymywała dwie lub więcej recept na doustne leki (88,0% w grupie LCIG i 83,8% w grupie LECIG). Spośród 387 pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni pompą i zostali uwzględnieni w analizie zmiany leczenia, 270 rozpoczęło leczenie od LCIG, a 117 od LECIG. Większość pacjentów (n = 289; 74,7%) pozostała na tym samym leczeniu przez cały okres obserwacji (czyli miała tylko jeden epizod leczenia). Spośród 98 pacjentów, którzy przeszli na leczenie drugiego rzutu, 47 przeszło na LCIG, a 51 na LECIG. Wśród pacjentów, którzy otrzymali LCIG jako leczenie drugiego rzutu, większość (n = 44; 93,6%) ponownie rozpoczęła leczenie LCIG. Spośród 51 pacjentów, którzy otrzymali LECIG jako leczenie drugiego rzutu, 25 (49,0%) przeszło z LCIG, a 26 (51,0%) ponownie rozpoczęło LECIG. W przypadku leczenia trzeciego rzutu, większość pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie LECIG (n = 4; 80,0%), przeszła z LCIG. W grupie otrzymującej LCIG - ośmiu	Parametr	Horyzont	LCIG	LECIG	p	Odsetek pacjentów leczonych (%)	1-90 dni	87,8%	76,9%	-	1-365 dni	75,2%	68,9%	-	To pierwsze badanie w rzeczywistych warunkach oceniające wykorzystanie i koszty terapii LCIG i LECIG u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona w Szwecji. Więcej pacjentów przerwało leczenie LECIG niż LCIG w ciągu pierwszego roku, ale wielu z nich wznowiło tę samą terapię po około 75 dniach.																																													
Parametr	Horyzont	LCIG	LECIG	p																																																												
Odsetek pacjentów leczonych (%)	1-90 dni	87,8%	76,9%	-																																																												
	1-365 dni	75,2%	68,9%	-																																																												

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
				pacjentów (57,1%) ponownie rozpoczęło LCIG, a sześciu pacjentów (42,9%) przeszło z LECIG. Czas trwania leczenia pierwszego rzutu był dłuższy w przypadku LCIG niż LECIG. Przerwa między epizodami leczenia była dłuższa u pacjentów, którzy ponownie rozpoczęli to samo leczenie, niż u tych, którzy przeszli na inne leczenie drugiego rzutu. Średni czas między ponownym rozpoczęciem tego samego leczenia wynosił 75,1 dnia dla LCIG i 75,2 dnia dla LECIG. Średni czas między zmianą leczenia wynosił 7,7 dnia dla LCIG → LECIG oraz 10,8 dnia dla LECIG → LCIG.	

LECIG - dojelitowy żel lewodopa-entakapon-karbidopa (ang. *levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel*); N - całkowita liczba pacjentów w badaniu; M - mężczyźni; K - kobiety; PD - choroba Parkinsona (ang. *Parkinson disease*); LCIG - dojelitowy żel lewodopa-karbidopa (ang. *levodopa-carbidopa intestinal gel*); DBS - głęboka stymulacja mózgu (ang. *deep brain stimulation*); LEDD - równoważna dzienna dawka lewodopy (ang. *levodopa equivalent daily dosage*); MD - poranna dawka (ang. *morning dose*); CD - ciągła szybkość infuzji w ciągu dnia (ang. *continuous daytime infusion rate*); PDQ - Jakość życia z chorobą Parkinsona (ang. *Parkinson Disease Quality of Life*); IQR - zakres interkwartyłowy (ang. *interquartile range*); EQ-5D - EuroQol 5 Dimensions; NMSQ - Kwestionariusz objawów niemotorycznych (ang. *nonmotor symptoms questionnaire*); BMI - Wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); MDS UPDRS - Towarzystwo zaburzeń ruchu - Zjednoczona skala oceny choroby Parkinsona (ang. *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale*); PKG - Parkinson KinetiGraph; P-Hcy - Homocysteina w osoczu (ang. *Plasma homocysteine*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MAOB - monoaminooksydaza typu B; PEG - Przewodna gastrostomia endoskopowa (od ang. *percutaneous endoscopic gastrostomy*); PDSS - Skala snu w chorobie Parkinsona (ang. *Parkinson's Disease Sleep Scale*); CGI-I - Ogólne wrażenie poprawy według lekarza (ang. *Clinical Global Impression*); PGI-I - Ogólne wrażenie poprawy według pacjenta (ang. *Patient Global Impression*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

7 Dyskusja i ograniczenia

Ogólnym celem ciągłego wlewu lewodopy jest zmniejszenie ciężkich fluktuacji ruchowych, które dramatycznie pogarszają jakość życia pacjentów z PD leczonych doustnie. Powodem takiego stanu rzeczy jest fakt, że w miarę progresji choroby czas trwania korzyści po podaniu podanej doustnej dawki lewodopy staje się stopniowo krótszy i zaczyna odzwierciedlać $t_{1/2}$ lewodopy. Pacjenci zaczynają odczuwać fluktuacje funkcji motorycznych naprzemiennie między stanem „on” charakteryzującym się dobrym efektem przeciwparkinsonowskim i stanem „off”, gdy lewodopa nie leczy odpowiednio objawów parkinsonowskich. Pacjenci mogą również doświadczyć mimowolnych ruchów lub dyskinezy. Wykazano, że te fluktuacje sprawności motorycznej w dużym stopniu korelują ze zmianami stężenia lewodopy w osoczu.

Obecnie dostępne są tylko cztery różne terapie z ciągłą stymulacją dopaminergiczną dla pacjentów z zaawansowaną PD, których nie można odpowiednio leczyć doustnie w krótkich odstępach czasu: głęboka stymulacja mózgu (ang. *deep brain stimulation*, DBS), podskórne podawanie apomorfiny, podskórne podawanie foskarbidopy-foslewodopy i wlewy żelu jelitowego z lewodopą-karbidopą (LCIG, preparat Duodopa®). Całkowitego złagodzenia objawów ruchowych i dyskinez nie uzyskuje się żadną dostępną metodą leczenia w zaawansowanej PD, a ponadto rejestruje się działania niepożądane, inne wady i przeciwwskazania do wszystkich czterech dostępnych metod leczenia. Należy więc uznać, iż istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne w leczeniu pacjentów z zaawansowaną PD.

Leczenie lekiem Lecigon® opiera się na tej samej zasadzie co leczenie lekiem Duodopa® - lek podawany jest za pomocą ciągłego wlewu lewodopy do dwunastnicy/jelita czczego w celu uzyskania stabilnych stężeń lewodopy w osoczu, a w konsekwencji w celu zmniejszenia fluktuacji motorycznych występujących podczas stosowania terapii doustnych. Główna różnica między Duodopą i Lecigonem® polega na tym, że dodano entakapon zakładając, że ten dodatek może poprawić biodostępność lewodopy, a tym samym umożliwić zmniejszenie dawki i potencjalnie zmniejszyć narażenie na metabolity i produkty degradacji lewodopy-karbidopy.

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania żelu dojelitowego zawierającego skojarzenie lewodopy, karbidopy i entakaponu (Lecigon®) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona z zaburzeniami motorycznymi w porównaniu do żelu dojelitowego zawierającego skojarzenie lewodopy i karbidopy (Duodopa®), głębokiej stymulacji mózgu, roztworu do infuzji zawierającego apomorfinę oraz roztworu do infuzji zawierającego foslewodopę i foskarbidopę.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania klinicznego dotyczącego terapii trzyskładnikowym żelem dojelitowym, nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy.

Do dnia 17.07.2025, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii żelem dojelitowym zawierającym lewodopę, karbidopę oraz entakapon, 1 opracowanie pełno tekstowe opisujące kontrolowaną próbę kliniczną. Dodatkowo zidentyfikowano 10 opracowań z zakresu efektywności praktycznej. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych opracowań wtórnych.

Badanie LSM-003 było badaniem skrzyżowanym przeprowadzonym na grupie 11 pacjentów w horyzoncie 2 dni. Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup, z których jedna pierwszego dnia badania otrzymała terapię lekiem Lecigon[®], a drugiego dnia - lekiem Duodopa[®], natomiast druga otrzymała odwrotną sekwencję terapii. Jako że badanie było badaniem 1. fazy, jego głównym celem była ocena farmakokinetyki. Mimo to, w jego ramach poddano ocenie także wyniki uzyskane w skali odpowiedzi na leczenie (TRS, ang. *Treatment Response Scale*), służącej ocenie czasu przebywania w stanach „off” i „on”, a także występowania dyskinez. Dodatkowo, ocenie poddano bezpieczeństwo terapii.

Badanie LSM-003 włączone do niniejszej analizy oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Poniżej zebrano w postaci tabelarycznej podsumowanie wyników farmakokinetycznych uzyskanych w ramach analizy. Pod względem pola pod krzywą stężenia lewodopy w ciągu 14 godzin leczenia, skorygowanego od dawkę uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii trójkowej. Ekspozycja na lewodopę skorygowana o dawkę ($AUC_{0-14}/dawka$) była znacząco wyższa podczas podawania terapii trójkowej (LECIG) w porównaniu z terapią dwulekową (LCIG), co wskazuje, iż zastosowanie terapii trójkowej umożliwia uzyskanie wyższych stężeń lewodopy przy zastosowaniu mniejszej dawki niż w przypadku terapii dwulekowej.

Tab. 12. Pole pod krzywą (AUC) dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy - podsumowanie.

Punkt końcowy	Różnica efektu (LECIG/LCIG)	
	MD (95% CI)	Wartość p
Lewodopa		
AUC_{0-14} (ng x h/ml)	1,10 (0,95-1,17)	0,27
$AUC_{0-14}/dawka$ (ng x h/ml)/mg	1,34 (1,19-1,45)	0,00013
C_{max} (ng/ml)	1,12 (0,98-1,19)	0,089
Karbidopa		
AUC_{0-14} (ng x h/ml)	0,938 (0,815; 0,990)	0,03
$AUC_{0-14}/dawka$ (ng x h/ml)/mg	1,15 (1,02; 1,22)	0,03
C_{max} (ng/ml)	0,89 (0,79; 0,98)	0,02
3-OMD		
AUC_{0-14} (ng x h/ml)	0,94 (0,79; 1,01)	0,21
C_{max} (ng/ml)	1,02 (0,82; 1,15)	0,74

Punkt końcowy	Różnica efektu (LECIG/LCIG)	
	MD (95% CI)	Wartość p

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; LECIG - żel dojelitowy zawierający lewodopę, karbidopę i entakapon; LCIG - żel dojelitowy zawierający lewodopę i karbidopę.

Poniżej przedstawiono dane na temat czasu przebywania w stanach „on” i „off” oraz czas przebywania w stanie dyskinezy oceniane zgodnie ze skalą odpowiedzi na leczenie (TRS). Średnie wyniki uzyskane w skali TRS nie różniły się istotnie między terapiami (P = 0,84).

Tab. 13. Dane w oparciu o skalę odpowiedzi na leczenie (*Treatment Response Scale*, TRS) - podsumowanie.

	Przedział czasowy	Lecigon®			Duodopa®		
		„Off” Średni % czasu	Funkcjonalny „on” Średni % czasu	Dyskineza Średni % czasu	„Off” Średni % czasu	Funkcjonalny „on” Średni % czasu	Dyskineza Średni % czasu
Wszyscy pacjenci	0-3 h	28,8	68,1	3,1	8,6	89,8	1,6
	3-14 h	0,9	91,7	7,4	0,0	91,0	9,0
	14-17 h	3,5	90,8	5,8	0,0	88,0	12,0
Kohorta 1 (poranna dawka 80% odpowiadającej dawki Duodopa®)	0-3 h	39,8	60,2	0,0	5,5	94,5	0,0
	3-14 h	0,1	99,9	0,0	0,0	100,0	0,0
	14-17 h	0,0	100,0	0,0	0,0	93,6	6,4
Kohorta 2 (poranna dawka 90% odpowiadającej dawki Duodopa®)	0-3 h	19,6	74,7	5,7	11,3	85,9	2,9
	3-14 h	1,5	84,9	13,6	0,0	83,5	16,5
	14-17 h	6,4	83,1	10,6	0,0	83,3	16,7

Stan „off”: Kłopotliwy stan off, wpływa na funkcjonowanie i/lub powoduje znaczny dyskomfort (ocena <-1).

Funkcjonalny stan „on”: Prawie normalny stan motoryczny, nie zakłóca funkcji ani nie powoduje znaczącego dyskomfortu (-1 ≤ wyniki ≤ 1).

Dyskinezy: Kłopotliwa dyskineza, zaburzająca funkcjonowanie i/lub powodująca znaczny dyskomfort (wynik >1).

Poniżej przedstawiono dane z zakresu bezpieczeństwa leczenia, wskazujące na korzystny i porównywalny profil bezpieczeństwa obu terapii.

Tab. 14. Profil bezpieczeństwa - podsumowanie.

	Lecigon® n/N (%)	Duodopa® n/N (%)
AE (liczba zdarzeń)	10/11	6/11
AE (liczba osób)	6/11 (54,55%)	2/11 (18,18%)
SAE	0/11 (0,00%)	0/11 (0,00%)
biegunka	0/11 (0,00%)	1/11 (9,09%)
nudności	1/11 (9,09%)	1/11 (9,09%)
rumień w miejscu iniekcji	1/11 (9,09%)	1/11 (9,09%)
skaleczenie	1/11 (9,09%)	0/11 (0,00%)
zawroty głowy	2/11 (18,18%)	0/11 (0,00%)
ból głowy	3/11 (27,27%)	1/11 (9,09%)
zimne poty	0/11 (0,00%)	1/11 (9,09%)

Szczegółowe dane wynikowe zebrane w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 13.

Wyniki wszystkich zidentyfikowanych opracowań z zakresu efektywności praktycznej leczenia LECIG potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa terapii wyłaniający się z opracowania pierwotnego. Zarówno z opracowania pierwotnego, jak i z opracowań z zakresu efektywności praktycznej wynika, że terapia LECIG jest ogólnie dobrze tolerowana i możliwa do zastosowania jako terapia długoterminowa. Ponadto korzystny profil skuteczności wynika nie tylko z wyników miar laboratoryjnych, ale także z punktów końcowych ocenianych przez pacjentów.

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

- LSM-003 nie został zaprojektowany do porównywania terapii pod względem odpowiedzi klinicznej, ponieważ pacjenci byli zoptymalizowani pod względem dawkowania i odpowiedzi klinicznej na Duodopa®, tj. w oparciu o zoptymalizowane dawkowanie produktu Duodopa® przed badaniem, ale nie na Lecigon®.
- Liczba pacjentów włączonych do badania była bardzo ograniczona (n=11), a okres obserwacji był krótki, 17 h, czyli tylko jeden dzień. W związku z tym w badaniu brakuje mocy statystycznej do oceny jakichkolwiek zmian w wydajności klinicznej między leczeniem produktem Duodopa® i Lecigonem®.
- Zgłoszone zdarzenia niepożądane w tym badaniu są powszechne zarówno w przypadku LECIG, jak i doustnego podawania produktów z lewodopą i entakaponem; jednak badanie to było krótkie i obejmowało niewielką liczbę pacjentów, co ograniczyło możliwość wykrycia rzadkich i długotrwałych skutków ubocznych. Jednak entakapon jest uznanym lekiem o znanych skutkach ubocznych i jest obecny na rynku od ponad dekady, zapewniając dokładny profil bezpieczeństwa.
- Ze względu na krótki czas leczenia, wnioski należy wyciągać z ostrożnością i konieczne są długoterminowe badania porównawcze skuteczności w celu potwierdzenia wyników i zbadania możliwych długoterminowych działań niepożądanych po dodaniu entakaponu.
- Nie zidentyfikowano badań porównujących wnioskowaną terapię z głęboką stymulacją mózgu, roztworem do infuzji zawierającym apomorfine oraz roztworem do infuzji zawierającym foslewodopę i foskarbidopę.
- Nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie pośrednie wnioskowanej technologii z głęboką stymulacją mózgu, roztworem do infuzji zawierającym apomorfine oraz roztworem do infuzji zawierającym foslewodopę i foskarbidopę.
- Nie zidentyfikowano badań oceniających punkty końcowe związane ze skutecznością oraz jakością życia, zdefiniowane jako istotne efekty zdrowotne.

7.3 Wyniki innych analiz

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, które dotyczyłoby preparatu Lecigon®, lub jakiegokolwiek innego skojarzenia lewodopy, karbidopy oraz entakaponu podawanego dojelitowo.

7.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania preparatu Lecigon® (skojarzenie lewodopy, karbidopy i entakaponu w postaci żelu dojelitowego) w leczeniu pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano wyłącznie 1 badanie randomizowane i 10 badań z zakresu efektywności praktycznej. Zidentyfikowane opracowanie pierwotne cechowała mała liczebność próby (11 pacjentów) oraz krótki okres obserwacji, wynoszący 2 dni. Badanie LSM-003 było badaniem 1 fazy, którego głównym założeniem była ocena farmakokinetyki leku. Ponadto, było to badanie skrzyżowane - jednego dnia pacjenci otrzymywali jedną z analizowanych terapii, natomiast kolejnego dnia - drugą. Zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania, o niskiej liczebności próby oraz krótkim horyzoncie czasowym, a także zaprojektowanego celem oceny farmakokinetyki leczenia obniża w pewnym stopniu siłę dowodów.

W analizie oceniano punkty końcowe istotne z punktu widzenia jednostki chorobowej, a także ocenianej interwencji, tj. trójkowej terapii, która od dwulekowej różni się dodaniem entakaponu wpływającego na farmakokinetykę lewodopy, co, w efekcie, umożliwia zmniejszenie dawki lewodopy bez wpływu na jej skuteczność.

Włączone badanie oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego. Mimo braku zaślepienia pacjentów i badaczy, nie powinno mieć to wpływu na uzyskane wyniki.

Odniesienie do rzeczywistej praktyki klinicznej w oparciu o dziesięć publikacji opisujących efektywność praktyczną potwierdza wyniki uzyskane w ramach analizy opracowania pierwotnego.

Ze względu na wspomniane ograniczenia siła dowodów oceniono na umiarkowanie wysoką.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 15.

Tab. 15. Ocena siły dowodów w skali GRADE.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki [MD (95% CI)]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
AUC ₀₋₁₄ dla lewodopy									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Pewne ograniczenia (-1)	Nie zaobserwowano	Brak	1,10 (0,95-1,17)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
AUC _{0-14/dawka} dla lewodopy									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Pewne ograniczenia (-1)	Nie zaobserwowano	Brak	1,34 (1,19-1,45)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕○

8 Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie dojelitowego wlewu preparatu Lecigon[®], zawierającego skojarzenie lewodopy, karbidopy i entakaponu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona z zaburzeniami motorycznymi. Wyniki zidentyfikowanego badania randomizowanego LSM-003 wskazały na porównywalną skuteczność terapii z wykorzystaniem preparatu Lecigon[®] i preparatu Duodopa[®], przy czym terapia trójkłkowa, poprzez dołączenie entakaponu, umożliwiła zmniejszenie dawki lewodopy w odniesieniu do terapii dwulekowej. Profil bezpieczeństwa obu terapii był korzystny i porównywalny. Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych ani takich, które prowadziłyby do przerwania udziału w badaniu.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Wnioskowany preparat

Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 17.07.2025 - wnioskowany preparat.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Parkinson Disease"[Mesh]	90 959
#2	Parkinson Disease[Text Word]	100 681
#3	Parkinson's Disease[Text Word]	123 743
#4	Parkinsonism[Text Word]	22 036
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	160 455
#6	"Levodopa"[Mesh]	18 422
#7	Levodopa[Text Word]	25 154
#8	L-Dopa[Text Word]	13 545
#9	L Dopa[Text Word]	13 545
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	31 154
#11	"Carbidopa"[Mesh]	2 713
#12	Carbidopa[Text Word]	4 072
#13	Methyldopahydrazine[Text Word]	11
#14	#11 OR #12 OR #13	4 076
#15	"entacapone" [Supplementary Concept]	494
#16	entacapone[Text Word]	823
#17	#15 OR #16	823
#18	#10 AND #14 AND #17	273
#19	Lecigon[Text Word]	3
#20	#18 OR #19	274
#21	Intestinal[Text Word]	510 968
#22	Enteral[Text Word]	38 168
#23	Duodenal[Text Word]	87 547
#24	Gel[Text Word]	484 976
#25	Pump[Text Word]	130 840
#26	Infusion[Text Word]	261 749
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1 452 238
#28	#20 AND #27	53
#29	#28 AND #5	50
#30	"randomized controlled trial"[pt]	643 246
#31	"controlled clinical trial"[pt]	734 054

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#32	randomized [tiab]	768 095
#33	placebo [tiab]	267 862
#34	"drug therapy"[sh]	2 831 347
#35	randomly [tiab]	465 315
#36	trial [tiab]	897 088
#37	groups [tiab]	2 926 019
#38	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	6 444 323
#39	animals [mh] NOT humans [mh]	5 355 959
#40	#38 NOT #39	5 657 808
#41	#29 AND #40	36

Tab. 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 17.07.2025 - wnioskowany preparat.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	6 318
#2	Parkinson Disease	14 504
#3	Parkinson's Disease	14 504
#4	Parkinsonism	2 094
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	15 259
#6	MeSH descriptor: [Levodopa] explode all trees	1 775
#7	Levodopa	3 906
#8	L-Dopa	1 124
#9	L Dopa	1 211
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	4 483
#11	MeSH descriptor: [Carbidopa] explode all trees	565
#12	Carbidopa	1 189
#13	Methyldopahydrazine	7
#14	#11 OR #12 OR #13	1 193
#15	entacapone	332
#16	#10 AND #14 AND #15	146
#17	Lecigon	-
#18	#16 OR #17	146
#19	Intestinal	24 518
#20	Enteral	9 631
#21	Duodenal	6 530
#22	Gel	19 726
#23	Pump	17 670
#24	Infusion	76 631
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	144 315

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#26	#18 AND #25	20
#27	#26 AND #5	20

Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 17.07.2025 - wnioskowany preparat.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease'	231 584
#2	levodopa'/exp OR 'levodopa'	69 525
#3	carbidopa'/exp OR 'carbidopa'	15 518
#4	entacapone'/exp OR 'entacapone'	4 281
#5	carbidopa plus entacapone plus levodopa'/exp OR 'carbidopa plus entacapone plus levodopa'	781
#6	#2 AND #3 AND #4	2 150
#7	lecigon	783
#8	#5 OR #6 OR #7	2 151
#9	intestinal	518 910
#10	enteral	53 580
#11	duodenal	96 641
#12	gel	610 990
#13	pump	253 679
#14	infusion	495 102
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1 934 759
#16	#8 AND #15	295
#17	#1 AND #16	276
#18	#17 AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	116
#19	#18 AND [embase]/lim	108

Technologie opcjonalne

- W pierwszej kolejności szczegółowo przeanalizowano badania uwzględnione w Analizie weryfikacyjnej dla Produodopa® (foslewodopa + foskarbidopa) pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia do niniejszego opracowania.
- Następnie, szczegółowo przeanalizowano badania wykluczone po pełnym tekście z Analizy weryfikacyjnej dla Produodopa® (foslewodopa + foskarbidopa) pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia do niniejszego opracowania. Zwrócono uwagę na

powód wykluczenia z Analizy i na jego podstawie weryfikowano tylko wybrane pełne teksty.

- Przeszukiwanie baz danych w Analizie weryfikacyjnej dla Produodopa® (foslewodopa + foskarbidopa) datowane jest na 2023 rok, dlatego dokonano przeszukania aktualizacyjnego.

Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 17.07.2025 - technologie opcjonalne.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Parkinson Disease"[Mesh]	90 959
#2	Parkinson Disease[Text Word]	100 681
#3	Parkinson's Disease[Text Word]	123 743
#4	Parkinsonism[Text Word]	22 036
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	160 455
#6	"Levodopa"[Mesh]	18 422
#7	Levodopa[Text Word]	25 154
#8	L-Dopa[Text Word]	13 545
#9	L Dopa[Text Word]	13 545
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	31 154
#11	"Carbidopa"[Mesh]	2 713
#12	Carbidopa[Text Word]	4 072
#13	Methyldopahydrazine[Text Word]	11
#14	#11 OR #12 OR #13	4 076
#15	#10 AND #14	3 527
#16	duodopa[Text Word]	110
#17	#15 OR #16	3 549
#18	Intestinal[Text Word]	510 968
#19	Enteral[Text Word]	38 168
#20	Duodenal[Text Word]	87 547
#21	Gel[Text Word]	484 976
#22	Pump[Text Word]	130 840
#23	Infusion[Text Word]	261 749
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	1 452 238
#25	#17 AND #24	774
#26	Foscarbidopa[Text Word]	48
#27	foslewodopa[Text Word]	52
#28	Produodopa[Text Word]	2
#29	#26 OR #27 OR #28	53
#30	"Apomorphine"[Mesh]	9 153
#31	Apomorphine[Text Word]	12 562
#32	Apomorphine Chloride[Text Word]	4

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#33	Apomorphine Hydrochloride[Text Word]	124
#34	#30 OR #31 OR #32 OR #33	12 562
#35	"Deep Brain Stimulation"[Mesh]	12 567
#36	Deep Brain Stimulation[Text Word]	19 396
#37	Deep Brain Stimulations[Text Word]	29
#38	Electrical Stimulation of the Brain[Text Word]	342
#39	#35 OR #36 OR #37 OR #38	19 697
#40	#25 OR #29 OR #34 OR #39	32 587
#41	#40 AND #5	11 918
#42	"randomized controlled trial"[pt]	643 246
#43	"controlled clinical trial"[pt]	734 054
#44	randomized [tiab]	768 095
#45	placebo [tiab]	267 862
#46	"drug therapy"[sh]	2 831 347
#47	randomly [tiab]	465 315
#48	trial [tiab]	897 088
#49	groups [tiab]	2 926 019
#50	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	6 444 323
#51	animals [mh] NOT humans [mh]	5 355 959
#52	#50 NOT #51	5 657 808
#53	#41 AND #52	3 242
#54	Od 2023	476

Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 17.07.2025- technologie opcjonalne.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	6 318
#2	Parkinson Disease	14 504
#3	Parkinson's Disease	14 504
#4	Parkinsonism	2 094
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	15 259
#6	MeSH descriptor: [Levodopa] explode all trees	1 775
#7	Levodopa	3 906
#8	L-Dopa	1 124
#9	L Dopa	1 211
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	4 483
#11	MeSH descriptor: [Carbidopa] explode all trees	565
#12	Carbidopa	1 189
#13	Methyldopahydrazine	7

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#14	#11 OR #12 OR #13	1 193
#15	#10 AND #14	1 133
#16	duodopa	24
#17	#15 OR #16	1 137
#18	Intestinal	24 518
#19	Enteral	9 631
#20	Duodenal	6 530
#21	Gel	19 726
#22	Pump	17 670
#23	Infusion	76 631
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	144 315
#25	#17 AND #24	227
#26	Foscarbidopa	29
#27	Foslevodopa	29
#28	Produodopa	1
#29	#26 OR #27 OR #28	29
#30	MeSH descriptor: [Apomorphine] explode all trees	241
#31	Apomorphine	470
#32	Apomorphine Chloride	4
#33	Apomorphine Hydrochloride	40
#34	#30 OR #31 OR #32 OR #33	470
#35	MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] explode all trees	552
#36	Deep Brain Stimulation	2 292
#37	Deep Brain Stimulations	37
#38	Electrical Stimulation of the Brain	2 363
#39	#35 OR #36 OR #37 OR #38	4 396
#40	#25 OR #29 OR #34 OR #39	5 057
#41	#40 AND #5	1 628
#42	od 2023	317

Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 17.07.2025 - technologie opcjonalne.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease'	231 584
#2	'levodopa'/exp OR 'levodopa'	69 525
#3	'carbidopa'/exp OR 'carbidopa'	15 518
#4	'carbidopa plus levodopa'/exp OR 'carbidopa plus levodopa'	9 503
#5	#2 AND #3	14 107

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#6	duodopa	471
#7	#4 OR #5 OR #6	14 126
#8	intestinal	518 910
#9	enteral	53 580
#10	duodenal	96 641
#11	gel	610 990
#12	pump	253 679
#13	infusion	495 102
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1 934 759
#15	#7 AND #14	2 149
#16	foscarbidopa'/exp OR 'foscarbidopa'	132
#17	foslevodopa'/exp OR 'foslevodopa'	136
#18	foscarbidopa plus foslevodopa'/exp OR 'foscarbidopa plus foslevodopa'	119
#19	#16 OR #17 OR #18	138
#20	apomorphine'/exp OR 'apomorphine'	22 046
#21	brain depth stimulation'/exp OR 'brain depth stimulation'	68 389
#22	deep brain stimulator'/exp OR 'deep brain stimulator'	4 063
#23	#21 OR #22	69 581
#24	#15 OR #19 OR #20 OR #23	92 006
#25	#1 AND #24	24 160
#26	#25 AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	9 828
#27	#26 AND [embase]/lim	8 817
#28	#27 AND (2023:py OR 2024:py OR 2025:py)	1 426

- Zastosowano strategię identyfikacji opracowań pierwotnych z przyjęciem zawężenia dla punktu końcowego "treatment response" (punkt końcowy raportowany w badaniu zidentyfikowanym dla wnioskowanego preparatu).

Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 17.07.2025 - technologie opcjonalne.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Parkinson Disease"[Mesh]	90 959
#2	Parkinson Disease[Text Word]	100 681
#3	Parkinson's Disease[Text Word]	123 743
#4	Parkinsonism[Text Word]	22 036

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	160 455
#6	"Levodopa"[Mesh]	18 422
#7	Levodopa[Text Word]	25 154
#8	L-Dopa[Text Word]	13 545
#9	L Dopa[Text Word]	13 545
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	31 154
#11	"Carbidopa"[Mesh]	2 713
#12	Carbidopa[Text Word]	4 072
#13	Methyldopahydrazine[Text Word]	11
#14	#11 OR #12 OR #13	4 076
#15	#10 AND #14	3 527
#16	duodopa[Text Word]	110
#17	#15 OR #16	3 549
#18	Intestinal[Text Word]	510 968
#19	Enteral[Text Word]	38 168
#20	Duodenal[Text Word]	87 547
#21	Gel[Text Word]	484 976
#22	Pump[Text Word]	130 840
#23	Infusion[Text Word]	261 749
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	1 452 238
#25	#17 AND #24	774
#26	Foscarbidopa[Text Word]	48
#27	foslevodopa[Text Word]	52
#28	Produodopa[Text Word]	2
#29	#26 OR #27 OR #28	53
#30	"Apomorphine"[Mesh]	9 153
#31	Apomorphine[Text Word]	12 562
#32	Apomorphine Chloride[Text Word]	4
#33	Apomorphine Hydrochloride[Text Word]	124
#34	#30 OR #31 OR #32 OR #33	12 562
#35	"Deep Brain Stimulation"[Mesh]	12 567
#36	Deep Brain Stimulation[Text Word]	19 396
#37	Deep Brain Stimulations[Text Word]	29
#38	Electrical Stimulation of the Brain[Text Word]	342
#39	#35 OR #36 OR #37 OR #38	19 697
#40	#25 OR #29 OR #34 OR #39	32 587
#41	#40 AND #5	11 918
#42	"randomized controlled trial"[pt]	643 246
#43	"controlled clinical trial"[pt]	734 054
#44	randomized [tiab]	768 095

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#45	placebo [tiab]	267 862
#46	"drug therapy"[sh]	2 831 347
#47	randomly [tiab]	465 315
#48	trial [tiab]	897 088
#49	groups [tiab]	2 926 019
#50	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	6 444 323
#51	animals [mh] NOT humans [mh]	5 355 959
#52	#50 NOT #51	5 657 808
#53	#41 AND #52	3 242
#54	treatment response[Text Word]	49 617
#55	#53 AND #54	19

Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 17.07.2025- technologie opcjonalne.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	6 318
#2	Parkinson Disease	14 504
#3	Parkinson's Disease	14 504
#4	Parkinsonism	2 094
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	15 259
#6	MeSH descriptor: [Levodopa] explode all trees	1 775
#7	Levodopa	3 906
#8	L-Dopa	1 124
#9	L Dopa	1 211
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	4 483
#11	MeSH descriptor: [Carbidopa] explode all trees	565
#12	Carbidopa	1 189
#13	Methyldopahydrazine	7
#14	#11 OR #12 OR #13	1 193
#15	#10 AND #14	1 133
#16	duodopa	24
#17	#15 OR #16	1 137
#18	Intestinal	24 518
#19	Enteral	9 631
#20	Duodenal	6 530
#21	Gel	19 726
#22	Pump	17 670
#23	Infusion	76 631
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	144 315

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#25	#17 AND #24	227
#26	Foscarbidopa	29
#27	Foslevodopa	29
#28	Produodopa	1
#29	#26 OR #27 OR #28	29
#30	MeSH descriptor: [Apomorphine] explode all trees	241
#31	Apomorphine	470
#32	Apomorphine Chloride	4
#33	Apomorphine Hydrochloride	40
#34	#30 OR #31 OR #32 OR #33	470
#35	MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] explode all trees	552
#36	Deep Brain Stimulation	2 292
#37	Deep Brain Stimulations	37
#38	Electrical Stimulation of the Brain	2 363
#39	#35 OR #36 OR #37 OR #38	4 396
#40	#25 OR #29 OR #34 OR #39	5 057
#41	#40 AND #5	1 628
#42	treatment response	192 376
#43	#41 AND #42	218

Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 17.07.2025 - technologie opcjonalne.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease'	287 241
#2	'levodopa'/exp OR 'levodopa'	69 525
#3	'carbidopa'/exp OR 'carbidopa'	15 518
#4	'carbidopa plus levodopa'/exp OR 'carbidopa plus levodopa'	9 503
#5	#2 AND #3	14 107
#6	duodopa	471
#7	#4 OR #5 OR #6	14 126
#8	intestinal	518 910
#9	enteral	53 580
#10	duodenal	96 641
#11	gel	610 990
#12	pump	253 679
#13	infusion	495 102
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1 934 759
#15	#7 AND #14	2 149

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#16	foscarbidopa'/exp OR 'foscarbidopa'	132
#17	foslevodopa'/exp OR 'foslevodopa'	136
#18	foscarbidopa plus foslevodopa'/exp OR 'foscarbidopa plus foslevodopa'	119
#19	#16 OR #17 OR #18	138
#20	apomorphine'/exp OR 'apomorphine'	22 046
#21	brain depth stimulation'/exp OR 'brain depth stimulation'	68 389
#22	deep brain stimulator'/exp OR 'deep brain stimulator'	4 063
#23	#21 OR #22	69 581
#24	#15 OR #19 OR #20 OR #23	92 006
#25	#1 AND #24	26 513
#26	#25 AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	10 805
#27	#26 AND [embase]/lim	9 784
#28	treatment response'/exp OR 'treatment response'	425 590
#29	#27 AND #28	324

Identyfikacja badań efektywności praktyczne

Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 17.07.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Parkinson Disease"[Mesh]	90 965
#2	Parkinson Disease[Text Word]	100 686
#3	Parkinson's Disease[Text Word]	123 752
#4	Parkinsonism[Text Word]	22 036
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	160 463
#6	"Levodopa"[Mesh]	18 422
#7	Levodopa[Text Word]	25 154
#8	L-Dopa[Text Word]	13 545
#9	L Dopa[Text Word]	13 545
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	31 154
#11	"Carbidopa"[Mesh]	2 713
#12	Carbidopa[Text Word]	4 072
#13	Methyldopahydrazine[Text Word]	11
#14	#11 OR #12 OR #13	4 076

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#15	"entacapone" [Supplementary Concept]	494
#16	entacapone[Text Word]	823
#17	#15 OR #16	823
#18	#10 AND #14 AND #17	273
#19	Lecigon[Text Word]	3
#20	#18 OR #19	274
#21	Intestinal[Text Word]	510 995
#22	Enteral[Text Word]	38 173
#23	Duodenal[Text Word]	87 552
#24	Gel[Text Word]	484 981
#25	Pump[Text Word]	130 845
#26	Infusion[Text Word]	261 753
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1 452 288
#28	#20 AND #27	53

Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 17.07.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	6 318
#2	Parkinson Disease	14 504
#3	Parkinson's Disease	14 504
#4	Parkinsonism	2 094
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	15 259
#6	MeSH descriptor: [Levodopa] explode all trees	1 775
#7	Levodopa	3 906
#8	L-Dopa	1 124
#9	L Dopa	1 211
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	4 483
#11	MeSH descriptor: [Carbidopa] explode all trees	565
#12	Carbidopa	1 189
#13	Methyldopahydrazine	7
#14	#11 OR #12 OR #13	1 193
#15	entacapone	332
#16	#10 AND #14 AND #15	146
#17	Lecigon	0
#18	#16 OR #17	146
#19	Intestinal	24 519
#20	Enteral	9 631
#21	Duodenal	6 530

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#22	Gel	19 726
#23	Pump	17 670
#24	Infusion	76 631
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	144 315
#26	#18 AND #25	20

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 17.07.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease'	287 241
#2	'levodopa'/exp OR 'levodopa'	69 525
#3	'carbidopa'/exp OR 'carbidopa'	15 518
#4	'entacapone'/exp OR 'entacapone'	4 281
#5	'carbidopa plus entacapone plus levodopa'/exp OR 'carbidopa plus entacapone plus levodopa'	781
#6	#2 AND #3 AND #4	2 150
#7	lecigon	13
#8	#5 OR #6 OR #7	2 151
#9	intestinal	518 910
#10	enteral	53 580
#11	duodenal	96 641
#12	gel	610 990
#13	pump	253 679
#14	infusion	495 102
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1 934 759
#16	#8 AND #15	295
#17	'real world'	204 132
#18	practic*	3 471 816
#19	effectiveness	1 397 807
#20	retrospective	2 232 794
#21	'real life'	60 327
#22	'post commercialization'	46
#23	regist*	1 006 798
#24	'observational stud**	557 079
#25	pragmatic trial'	5 537
#26	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	7 550 415
#27	#16 AND #26	110

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 28. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 17.07.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Parkinson Disease"[Mesh]	90 965
#2	Parkinson Disease[Text Word]	100 686
#3	Parkinson's Disease[Text Word]	123 752
#4	Parkinsonism[Text Word]	22 036
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	160 463
#6	"Levodopa"[Mesh]	18 422
#7	Levodopa[Text Word]	25 154
#8	L-Dopa[Text Word]	13 545
#9	L Dopa[Text Word]	13 545
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	31 154
#11	"Carbidopa"[Mesh]	2 713
#12	Carbidopa[Text Word]	4 072
#13	Methyldopahydrazine[Text Word]	11
#14	#11 OR #12 OR #13	4 076
#15	"entacapone" [Supplementary Concept]	494
#16	entacapone[Text Word]	823
#17	#15 OR #16	823
#18	#10 AND #14 AND #17	273
#19	Lecigon[Text Word]	3
#20	#18 OR #19	274
#21	Intestinal[Text Word]	510 995
#22	Enteral[Text Word]	38 173
#23	Duodenal[Text Word]	87 552
#24	Gel[Text Word]	484 981
#25	Pump[Text Word]	130 845
#26	Infusion[Text Word]	261 753
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1 452 288
#28	#20 AND #27	53

Tab. 29. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 17.07.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	6 318
#2	Parkinson Disease	14 504

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	Parkinson's Disease	14 504
#4	Parkinsonism	2 094
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	15 259
#6	MeSH descriptor: [Levodopa] explode all trees	1 775
#7	Levodopa	3 906
#8	L-Dopa	1 124
#9	L Dopa	1 211
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	4 483
#11	MeSH descriptor: [Carbidopa] explode all trees	565
#12	Carbidopa	1 189
#13	Methyldopahydrazine	7
#14	#11 OR #12 OR #13	1 193
#15	entacapone	332
#16	#10 AND #14 AND #15	146
#17	Lecigon	0
#18	#16 OR #17	146
#19	Intestinal	24 519
#20	Enteral	9 631
#21	Duodenal	6 530
#22	Gel	19 726
#23	Pump	17 670
#24	Infusion	76 631
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	144 315
#26	#18 AND #25	20

Tab. 30. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 17.07.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease'	287 241
#2	'levodopa'/exp OR 'levodopa'	69 525
#3	'carbidopa'/exp OR 'carbidopa'	15 518
#4	'entacapone'/exp OR 'entacapone'	4 281
#5	'carbidopa plus entacapone plus levodopa'/exp OR 'carbidopa plus entacapone plus levodopa'	781
#6	#2 AND #3 AND #4	2 150
#7	lecigon	13
#8	#5 OR #6 OR #7	2 151
#9	intestinal	518 910
#10	enteral	53 580

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#11	duodenal	96 641
#12	gel	610 990
#13	pump	253 679
#14	infusion	495 102
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1 934 759
#16	#8 AND #15	295
#17	#16 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	13

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

LSM-003 (NCT02448914)

Senek M, Nielsen EI, Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. *Mov Disord*. 2017 Feb;32(2):283-286. doi: 10.1002/mds.26855. Epub 2016 Dec 17. PMID: 27987231.

Badania efektywności praktycznej

Atanasova-Ivanova 2023

Atanasova-Ivanova KA, Hristova-Chakmakova SI, Milanov IG. Clinical profile of levodopa-carbidopa-entacapone intestinal gel infusion in patients with advanced Parkinson's disease. *Folia Med (Plovdiv)*. 2023 Dec 31;65(6):929-932.

Uthman 2021

Öthman M, Widman E, Nygren I, Nyholm D. Initial Experience of the Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel in Clinical Practice. *J Pers Med*. 2021;11(4):254. Published 2021 Mar 31. doi:10.3390/jpm11040254

Öthman 2024

Öthman M, Nyholm D. A 4-Year Follow-Up of Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel Treatment in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2024 Dec;11(12):1609-1612. doi: 10.1002/mdc3.14240. Epub 2024 Oct 24.

Öthman 2025

Öthman M, Bergquist F, Odin P, Scharfenort M, Johansson A, Markaki I, Svenningsson P, Dizdar N, Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel: Data from the Swedish national registry for Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2025 Jan;32(1):e16582.

Santos-García 2024

Santos-García D, López-Manzanares L, Muro I, Lorenzo-Barreto P, Casas Peña E, García-Ramos R, Fernández Valle T, Morata-Martínez C, Baviera-Muñoz R, Martínez-Torres I, Álvarez-Sauco M, Alonso-Modino D, Legarda I, Valero-García MF, Suárez-Muñoz JA, Martínez-Castrillo JC, Perona AB, Salom JM, Cubo E, Valero-Merino C, López-Ariztegui N, Sánchez Alonso P, Novo Ponte S, Gamo González E, Martín García R, Espinosa R, Carmona M, Feliz CE, García Ruíz P, Muñoz Ruíz T, Fernández Rodríguez B, Mata M. Effectiveness and safety of levodopa-entacapone-carbidopa infusion in Parkinson disease: A real-world data study. *Eur J Neurol*. 2025 Jan;32(1):e16535.

Szász 2024

Szász JA, Dulamea AO, Constantin VA, Mureşanu DF, Dumbravă LP, Tiu C, Jianu DC, Simu M, Ene A, Axelerad A, Falup-Pecurariu C, Lungu M, Danci AG, Sabau M, Strilciuc Ş, Popescu BO. Levodopa-Carbidopa-Entacapone Intestinal Gel in Advanced Parkinson Disease: A Multicenter Real-Life Experience. *Am J Ther.* 2024 May-Jun 01;31(3):e209-e218.

Szatmári 2024

Szatmári S, Szász JA, Orbán-Kis K, Baróti B, Bataga S, Ciorba M, Nagy EE, Neagoe RM, Mihály I, Szász PZ, Kelemen K, Frigy A, Szilveszter M, Constantin VA. Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel in the Treatment of Advanced Parkinson's Disease: A Single Center Real-World Experience. *Pharmaceutics.* 2024 Mar 25;16(4):453.

Viljajarju 2024

Viljajarju V, Mertsalmi T, Pauls KAM, Koivu M, Eerola-Rautio J, Udd M, Pekkonen E. Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel Treatment in Advanced Parkinson's Disease: A Single-Center Study of 30 Patients. *Mov Disord Clin Pract.* 2024 Feb;11(2):159-165. doi: 10.1002/mdc3.13926.

ELEGANCE

Weiss D, Jost WH, Szász JA, Pirtošek Z, Milanov I, Tomantschger V, Kovács N, Staines H, Amlani B, Smith N, van Laar T. Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intrajejunal Infusion in Advanced Parkinson's Disease - Interim Analysis of the ELEGANCE Study. *Mov Disord Clin Pract.* 2025 Mar 25. doi: 10.1002/mdc3.70046.

Odin 2025

Odin P, Tærud C, Samuelsson J, Sabelström E, Lagerlund J, Freilich J, Stelmaszuk MN. Levodopa Intestinal Gel Infusion Therapies in Advanced Parkinson's Disease: A Swedish Study on Real-World Use and Costs. *Neurol Ther.* 2025 Jun 10.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Wnioskowany preparat

Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne (wnioskowany preparat).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Atanasova-Ivanova 2023	Atanasova-Ivanova KA, Hristova-Chakmakova SI, Milanov IG. Clinical profile of levodopa-carbidopa-entacapone intestinal gel infusion in patients with advanced Parkinson's disease. Folia Med (Plovdiv). 2023 Dec 31;65(6):929-932.	Niewłaściwa metodyka, badanie efektywności praktycznej.
Senek 2020	Senek M, Nyholm D, Nielsen EI. Population pharmacokinetics of levodopa gel infusion in Parkinson's disease: effects of entacapone infusion and genetic polymorphism. Scientific reports. 2020;10(1).18057. PMID: 33093598.	Brak wyników do uwzględnienia w niniejszej analizie.
Straka 2025	Straka I, Kucharik M, Minar M, Harsanyiova J, Valkovic P. Effects of intestinal infusion therapies on motor, non-motor and laboratory parameters in advanced Parkinson's disease: A pilot study. Parkinsonism Relat Disord. 2024;134:107617.	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu.
Hero 2025	Hero M, Rački V, Papić E, Vuletić V. Comparison of DBS-STN, LCIG and LECIG in advanced Parkinson's disease patients: A One-Year Study. Parkinsonism Relat Disord. 2025;134:107380.	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu.

Technologie opcjonalne

Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne (technologie opcjonalne)

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Badania uwzględnione w Analizie weryfikacyjnej dla Produodopa® (foslewodopa + foskarbidopa)		
M15-736	Soileau MJ, Aldred J, Budur K, Fisseha N, Fung VS, Jeong A, Kimber TE, Klos K, Litvan I, O'Neill D, Robieson WZ, Spindler MA, Standaert DG, Talapala S, Vaou EO, i in. (2022) Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 21(12):1099-1109.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kern 2023	Kern D, Dashtipour K, Aldred J, Kimber T, Iansek R, Kukreja P, Bergmann L, Fisseha N, Gupta R, Talapala S, Jeong A, Fung V, Lepetit V. (2023) Safety of Foslevodopa/Foscarbidopa During Optimization and Maintenance Treatment: Post Hoc Analysis of a Phase 3 Trial (S32.004). <i>Neurology</i> 100(17 Supplement 2). - abstrakt konferencyjny do badania M15-736.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Olanow 2014	Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanagunas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A, i in. (2014) Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. <i>Lancet Neurol</i> 13(2):141-149.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
DYSCOVER	Freire-Alvarez E, Kurča E, Lopez Manzanares L, Pekkonen E, Spanaki C, Vanni P, Liu Y, Sánchez-Soliño O, Barbato LM. (2021) Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Reduces Dyskinesia in Parkinson's Disease in a Randomized Trial. <i>Mov Disord</i> 36(11):2615-2623.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
INSIGHTS	Chung SJ, Calopa M, Ceravolo MG, Tambasco N, Antonini A, Chaudhuri KR, Robieson WZ, Sánchez-Soliño O, Zadikoff C, Jin M, Barbato LM. (2022) Effects of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Compared with Optimized Medical Treatment on Nonmotor Symptoms in Advanced Parkinson's Disease: INSIGHTS Study. <i>Parkinsons Dis</i> 2022:1216975.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
TOLEDO	Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, Henriksen T, Laar T van, Spivey K, Vel S, Staines H, Lees A. (2018) Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebocontrolled trial. <i>Lancet Neurol</i> 17(9):749-759.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Weaver 2009	Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, i in. (2009) Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 301(1):63-73.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Rothlind 2015	Rothlind JC, York MK, Carlson K, Luo P, Marks WJ, Weaver FM, Stern M, Follett K, Reda D, CSP-468 Study Group. (2015) Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 86(6):622-629.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Deuschl 2006	Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deuschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, i in. (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. <i>N. Engl. J. Med.</i> 355(9):896-908.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
PD SURG - RCT	Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K, PD SURG Collaborative Group. (2010) Deep brain stimulation plus best Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K; PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2010 Jun;9(6):581-91.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Badania wykluczone w Analizie weryfikacyjnej dla Produodopa® (foslewodopa + foskarbidopa)		
Kulisevsky 2020	Kulisevsky J, Bejr-Kasem H, Martinez-Horta S, Horta-Barba A, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Marín-Lahoz J, Aracil-Bolaños I, Pérez-Pérez J, Izquierdo-Barrionuevo C, de Fàbregues O, Puente V, Crespo-Cuevas A, Calopa M, Pagonabarraga J. Subclinical affective and cognitive fluctuations in Parkinson's disease: a randomized double-blind double-dummy study of Oral vs. Intrajejunal Levodopa. <i>J Neurol.</i> 2020 Nov;267(11):3400-3410.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Chaudhuri 2018	Chaudhuri, K.R.; Weintraub, D.; Antonini, A.; Robieson, W.; Li, M.; Chatamra, K.; Benesh, J.; Facheris, M. Rationale and design of an open-label, randomised, 26-week study comparing levodopa-carbidopa intestinal gel to optimized medical treatment on nonmotor symptoms in patients with advanced Parkinson's disease - INSIGHTS study. <i>European Journal of Neurology.</i> 2018;25:315	Brak raportowanych wyników.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Antonini 2013	Antonini, A.; Chatamra, K.; Robieson, W.; Pritchett, Y.; Widnell, K.; Benesh, J.; Lenz, R. Randomized, double-blind, double-dummy study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Efficacy analyses by subgroups. <i>Neurology</i> . 2013;80:	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Aldred 2022	Aldred, J.; Bergmans, B.; Carroll, C.; Alvarez, E.F.; Jia, J.; Mochizuki, H.; Robieson, W.; Spiegel, A.; Standaert, D.; Facheris, M.; Fung, V. Safety and Efficacy of 24-Hour/Day Subcutaneous Infusion of Foslevodopa/Foscarbidopa in Advanced Parkinson's Disease During a Phase 3 Study: 6-Month Interim Results. <i>Neurology</i> . 2022;98:	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji. Badanie jednoramienne.
Brinzeu 2021	Brinzeu, A.; Brussolle, T.; Simon, E.; Polo, G.; Danaila, T.; Laurencin, C.; Thobois, S.; Mertens, P. Comparison of DBS Devices Lifespan for the Treatment of Parkinson's Disease with Corresponding Meta-Analysis of the Literature. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> . 2021;99:71	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Rosebraugh 2021	Rosebraugh M, Liu W, Neenan M, Facheris MF. Foslevodopa/Foscarbidopa Is Well Tolerated and Maintains Stable Levodopa and Carbidopa Exposure Following Subcutaneous Infusion. <i>J Parkinsons Dis</i> . 2021;11(4):1695-1702.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Cioni 2011	Cioni, B.; Bentivoglio, A.; Conforti, G.; Daniele, A.; De Simone, C.; Fasano, A.; Piano, C.; Tufo, T.; Meglio, M. Motor cortex stimulation for Parkinson's disease. A prospective double-blind randomized study with cross-over. Preliminary results. <i>Neuromodulation</i> . 2011;14:364	Niewłaściwa metodyka, opis przypadku.
Isaias 2009	Isaias, I.U.; Rodolfi, G.; Landi, A.; Natuzzi, F.; Pezzoli, G.; Antonini, A. Long-term clinical and cognitive follow up in patients with advanced parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. <i>Journal of Neurology</i> . 2009;256:S16-S1	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Seger 2021	Seger A, Gulberti A, Vettorazzi E, Braa H, Buhmann C, Gerloff C, Hamel W, Möll CKE, Pötter-Nerger M. Short Pulse and Conventional Deep Brain Stimulation Equally Improve the Parkinsonian Gait Disorder. <i>J Parkinsons Dis</i> . 2021;11(3):1455-1464.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kurth 1993	Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, Irwin I, Stebbins GT, Goetz CG, Langston JW. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. <i>Neurology</i> . 1993 Sep;43(9):1698-703.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Antonini 2018	A. Antonini, W. Poewe, D. Standaert, C. Zadikoff, S. Dubow, L. Bergmann, A. Yegin, C. Hall, W. Robieson, V. Felipe, L. Barbato (Venice, Italy). Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia: Design of an open-label, randomized multicenter 12-week study in advanced Parkinson's disease patients.	Brak raportowanych wyników.
York 2008	York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R, Jankovic J. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2008 Jul;79(7):789-95.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Facheris 2019a	Facheris, M.; Benesh, J.; Streit, J.; Robieson, W.; Zadikoff, C.; Standaert, D. Safety and tolerability in Parkinson's disease patients treated with a continuous subcutaneous infusion of ABBV-951: Design of a 52-week phase 3 study. <i>Movement Disorder</i> . 2019;34:S39	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Wang 2008	Wang X, Chang C, Geng N, Li N, Wang J, Ma J, Xue W, Zhao W, Wu H, Wang P, Gao G. Long-term effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on depression in patients with Parkinson's disease. <i>Parkinsonism Relat Disord</i> . 2009 Sep;15(8):587-91.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
van Poppelen 2020	van Poppelen D, Sisodia V, de Haan RJ, Dijkgraaf MGW, Schuurman PR, Geurtsen GJ, Berk AEM, de Bie RMA, Dijk JM. Protocol of a randomized open label multicentre trial comparing continuous intrajejunal levodopa infusion with deep brain stimulation in Parkinson's disease - the INFusion VErSUS STimulation (INVEST) study. <i>BMC Neurol</i> . 2020 Jan 31;20(1):40.	Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
George 2012	St George RJ, Carlson-Kuhta P, Burchiel KJ, Hogarth P, Frank N, Horak FB. The effects of subthalamic and pallidal deep brain stimulation on postural responses in patients with Parkinson disease. <i>J Neurosurg</i> . 2012 Jun;116(6):1347-56.	Porównywane dwa warianty DBS, brak wyników dla punktu końcowego TRS.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Sáez-Zea 2012	Sáez-Zea C, Escamilla-Sevilla F, Katati MJ, Mínguez-Castellanos A. Cognitive effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a controlled study. <i>Eur Neurol.</i> 2012;68(6):361-6.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
van Laar 1993	van Laar T, Jansen EN, Essink AW, Neef C, Oosterloo S, Roos RA. A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in 'off'-periods in Parkinson's disease. <i>Clin Neurol Neurosurg.</i> 1993 Sep;95(3):231-5.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Hattori 2014	Hattori N, Nomoto M; 6500-004 Study Group. Sustained efficacy of apomorphine in Japanese patients with advanced Parkinson's disease. <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2014 Aug;20(8):819-23	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Huters 2022	Huters AD, Stambuli J, Klix RC, Matulenko MA, Chan VS, Simanis J, Hill DR, Reddy RE, Towne TB, Bellettini JR, Kotecki BJ, Cardinal-David B, Ji J, Voight EA, Shou M, Balaraman S, Ashok A, Ghosh S. Scalable Asymmetric Syntheses of Foslevodopa and Foscarbidopa Drug Substances for the Treatment of Parkinson's Disease. <i>J Org Chem.</i> 2022 Feb 18;87(4):1986-1995	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane, niekontrolowane. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Weintraub 2013	Weintraub D, Duda JE, Carlson K, Luo P, Sagher O, Stern M, Follett KA, Reda D, Weaver FM; CSP 468 Study Group. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2013 Oct;84(10):1113-8.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Busk 2012	Busk K, Nyholm D. Long-term 24-h levodopa/carbidopa gel infusion in Parkinson's disease. <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2012 Sep;18(8):1000-1.	Niewłaściwa metodyka, badanie retrospektywne. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Di Rosa 2003	Di Rosa AE, Epifanio A, Antonini A, Stocchi F, Martino G, Di Blasi L, Tetto A, Basile G, Imbesi D, La Spina P, Di Raimondo G, Morgante L. Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease. <i>Neurol Sci.</i> 2003 Oct;24(3):174-5.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Ruggieri 1989	Ruggieri S, Stocchi F, Carta A, Agnoli A. Side-effects of subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. <i>Lancet.</i> 1989 Mar 11;1(8637):566. doi: 10.1016/s0140-6736(89)90116-5. PMID: 2564106.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane, niekontrolowane. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Regidor 2017	Regidor I, Benita V, Del Álamo de Pedro M, Ley L, Martinez Castrillo JC. Duodenal Levodopa Infusion for Long-Term Deep Brain Stimulation-Refractory Symptoms in Advanced Parkinson Disease. Clin Neuropharmacol. 2017 May/Jun;40(3):103-107.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Pusswald 2019	Pusswald G, Wiesbauer P, Pirker W, Novak K, Foki T, Lehrner J. Depression, quality of life, activities of daily living, and subjective memory after deep brain stimulation in Parkinson disease-A reliable change index analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2019 Nov;34(11):1698-1705.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Prakash 2020	Prakash P, Romero D, Volz M, Starr P, Wang S, San Luciano M, Galifianakis N, Jain R, Ostrem J. Use of a new Stimulation Field Visualization Tool in Parkinson's Disease Subjects Treated with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (sub-analysis from INTREPID RCT). Mov Disord. 2020;35 Suppl 1:S1. Presented at MDS Virtual Congress 2020.	Niewłaściwa metodyka, abstrakt z opisem badania jednoramiennego dla komparatora.
Aktualizacja strategii z analizy weryfikacyjnej dla Produodopa® (foslewodopa + foskarbidopa)		
Aldred 2024	Aldred J. , Henriksen T. , Bouchard M. , Martinez-Castrillo J.C. , Soileau M.J. , Spiegel A. , Bergmann L. , Gupta R. , Kukreja P. , Standaert D.G. Efficacy and safety of foslevodopa/foscarbidopa continuous subcutaneous infusion administered as monotherapy in patients with Parkinson's disease Parkinsonism and Related Disorders 2024 122 Article Number 106128	Brak adekwatnych wyników. Abstrakt z podsumowaniem wyników z badań, w których oceniano fosleводopa/foskarbidopę. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Alimbekova 2025	L.U. Alimbekova 1 , D.B. Abdieva 2 . 1 Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan; 2 Kimyo International University in Tashkent, Tashkent, Uzbekistan PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 134 (2025) 107751 TREATMENT OF PARKINSONISM THROUGH BRAIN STIMULATION Parkinsonism and Related Disorders 134 (2025) 107661	Brak adekwatnych wyników. Abstrakt z wynikami przedstawionymi w formie opisowej, brak wyników liczbowych.
Alizadeh 2023	Alizadeh P. , Achen B. , Abusrair A. , Amorelli G. , Naser K. , Cantu Flores K. , Bruno V. Apomorphine effects on Parkinson's disease fluctuation related pain Canadian Journal of Neurological Sciences 2023 50 (S49) Supplement 2	Brak adekwatnych wyników. Abstrakt z wynikami przedstawionymi w formie opisowej, brak wyników liczbowych.
Alvarez 2023	Alvarez E.F. , Vanni P. , Kurca E. , Manzanares L.L. , Kovacs N. , Spanaki C. , Waern J.B. , Gao T. , Bergmann L. , Sanchez-Solino O. , Barbato L.M. DYSKINESIA SIGNS and SYMPTOMS, and QUALITY of LIFE in PARKINSON'S DISEASE: POST HOC ANALYSIS from the DYSCOVER STUDY BMJ Neurology Open 2023 5:suppl 1 (A20)	Brak adekwatnych wyników. Abstrakt w którym analizowano wyniki analizowano łącznie dla ramienia levodopa/karbidopa i ramienia BSC.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Artusi 2024	Artusi CA, Ledda C, Gallo S, Rinaldi D, Campisi C, Rousseau V, Thalamas C, Barbosa R, Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Rascol O, de Barros A, Harroch E, Zibetti M, Rizzone MG, Romagnolo A, Imbalzano G, Lopiano L, Houeto JL, Fabbri M. Subthalamic and nigral stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease: Randomized pilot trial. J Parkinsons Dis. 2024 Nov;14(8):1602-1613.	Niewłaściwa populacja. Do badania włączano pacjentów po implantacji DBS, co oznacza, że wszyscy uczestnicy – zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej – mieli wszczepiony DBS.
BouNDless	Espay AJ, Stocchi F, Pahwa R, Albanese A, Ellenbogen A, Ferreira JJ, Giladi N, Gurevich T, Hassin-Baer S, Hernandez-Vara J, Isaacson SH, Kieburtz K, LeWitt PA, Lopez-Manzanares L, Olanow CW, Poewe W, Sarva H, Yardeni T, Adar L, Salin L, Lopes N, Sasson N, Case R, Rascol O; BouNDless Study Group. Safety and efficacy of continuous subcutaneous levodopa-carbidopa infusion (ND0612) for Parkinson's disease with motor fluctuations (BouNDless): a phase 3, randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. Lancet Neurol. 2024 May;23(5):465-476. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00052-8. Epub 2024 Mar 15. Erratum in: Lancet Neurol. 2024 Jun;23(6):e10.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
BouNDless a	A. Espay, A. Albanese, A. Ellenbogen, J. J. Ferreira, N. Giladi, T. Gurevich, et al. Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous ND0612 Infusion Compared With Oral Immediate-Release Levodopa-Carbidopa in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: Results From the Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Double-Dummy BouNDless Trial, Neurology 2023 100:24 (E2506-E2508)	Brak adekwatnych wyników. Abstrakt, w którym nie raportowano wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
BouNDless b	Correction to Lancet Neurol 2024; 23: 465-76	Brak adekwatnych wyników. Abstrakt, w którym nie raportowano wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Cabrera-Montes 2025	Cabrera-Montes J, Sanz-Arranz A, Hernandez-Vicente J, Lara-Almunia M. Parkinson's disease and deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS): long-term disease evaluation and neuropsychological outcomes in a 9-year matched-controlled study. Neurosurg Rev. 2025 Jan 23;48(1):74.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Cavallieri 2023	Cavallieri F, Campanini I, Gessani A, Budriesi C, Fioravanti V, Di Rauso G, Feletti A, Damiano B, Scaltriti S, Guagnano N, Bardi E, Corni MG, Rossi J, Antonelli F, Cavallieri F, Molinari MA, Contardi S, Menozzi E, Puzzolante A, Vannozzi G, Bergamini E, Pavesi G, Meoni S, Fraix V, Fraternali A, Versari A, Lusuardi M, Biagini G, Merlo A, Moro E, Valzania F. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation on gait disorders in Parkinson's disease: a clinical-instrumental study. J Neurol. 2023 Sep;270(9):4342-4353.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane, niekontrolowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Cavallieri 2023a	Cavallieri F, Gessani A, Merlo A, Campanini I, Budriesi C, Fioravanti V, Di Rauso G, Feletti A, Damiano B, Scaltriti S, Guagnano N, Bardi E, Corni MG, Antonelli F, Cavallieri F, Molinari MA, Contardi S, Menozzi E, Puzzolante A, Vannozzi G, Bergamini E, Pavesi G, Fraix V, Meoni S, Fraternali A, Versari A, Lusuardi M, Biagini G, Pinto S, Moro E, Valzania F. Interplay between speech and gait variables in Parkinson's disease patients treated with subthalamic nucleus deep brain stimulation: A long-term instrumental assessment. Eur J Neurol. 2023 Jul;30(7):1963-1972.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane, niekontrolowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Chaudhuri 2025	K. Ray Chaudhuri, Manon Bouchard, Eric Freire-Alvarez, Rajesh Pahwa, Lars Bergmann, Resmi Gupta, Pavnit Kukreja, Megha B. Shah, Stuart H. Isaacson, Post hoc exploratory analysis of the effect of foslevodopa/foscarbidopa continuous subcutaneous infusion on nocturia in patients with Parkinson's disease, Clinical Parkinsonism & Related Disorders, Volume 12, 2025, 100330, ISSN 2590-1125	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Daniels 2025	A randomized, sham-controlled trial of combined subthalamic nucleus and nucleus basalis of Meynert stimulation for Parkinson's disease dementia (DEMPARK-DBS) Daniels, Christine et al. Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, Volume 18, Issue 1, 353	Niewłaściwa populacja. Abstrakt z opisem badania do którego włączano pacjentów po implantacji DBS, co oznacza, że wszyscy uczestnicy – zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej – mieli wszczepiony DBS.
Dong 2024	Dong W, Qiu C, Lu Y, Luo B, Jiang X, Chang L, Yan J, Sun J, Liu W, Zhang L, Zhang W. Effect of deep brain stimulation compared with drug therapy alone on the progression of Parkinson's disease. Front Neurosci. 2024 Jan 8;17:1330752.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
DYSCOVER	Freire-Alvarez E, Vanni P, Kurča E, Lopez-Manzanares L, Kovács N, Spanaki C, Gao T, Bergmann L, Sánchez-Soliño O. Dyskinesia and Pain in Advanced Parkinson's Disease: Post Hoc Analysis from the Phase 3b, Open-Label, Randomized DYSCOVER Study. <i>Neurol Ther.</i> 2024 Apr;13(2):437-447.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Hauser 2024	R. Hauser, B. Bergmans, I. Malaty, D. Cobb, J. Homola, L. Bergmann, et al. Effects of Continuous Subcutaneous Infusion of Foslevodopa/Foscarbidopa on Sleep Dysfunction in People With Parkinson's. <i>Parkinsonism and Related Disorders</i> 2024 Vol. 122	Brak adekwatnych wyników. Abstrakt, w którym nie raportowano wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Hernandez-Con 2023	Hernandez-Con P, Lin I, Mamikonyan E, Deeb W, Feldman R, Althouse A, Barmore R, Eisinger RS, Spindler M, Okun MS, Weintraub D, Chahine LM. Course of Impulse Control Disorder Symptoms in Parkinson's Disease: Deep Brain Stimulation Versus Medications. <i>Mov Disord Clin Pract.</i> 2023 May 5;10(6):903-913.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Herndon 2023	Herndon N., Hegland K. Voice changes following deep brain stimulation in persons with Parkinson disease <i>Journal of Parkinson's Disease</i> 2023 13 (214) Supplement 1	Brak adekwatnych wyników. Abstrakt z wynikami przedstawionymi w formie opisowej, brak wyników liczbowych.
Heß 2023	Heß T, Oehlwein C, Milani TL. Anticipatory Postural Adjustments and Compensatory Postural Responses to Multidirectional Perturbations-Effects of Medication and Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. <i>Brain Sci.</i> 2023 Mar 7;13(3):454.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Heß 2023a	Heß T, Themann P, Oehlwein C, Milani TL. Does Impaired Plantar Cutaneous Vibration Perception Contribute to Axial Motor Symptoms in Parkinson's Disease? Effects of Medication and Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation. <i>Brain Sci.</i> 2023 Dec 6;13(12):1681.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Jost 2024	Jost ST, Aloui S, Evans J, Ashkan K, Sauerbier A, Rizos A, Petry-Schmelzer JN, Gronostay A, Fink GR, Visser-Vandewalle V, Antonini A, Silverdale M, Timmermann L, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Dafsari HS; International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson's Disease Study Group and EUROPAR. Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial. <i>JAMA Netw Open.</i> 2024 Jan 2;7(1):e2352177.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane. Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kern 2024	D. Kern, K. Dashtipour, J. Aldred, T. Kimber, R. Iansek, P. Kukreja, et al. Safety of Foslevodopa/Foscarbidopa During Optimization and Maintenance Treatment: Post Hoc Analysis of a Phase 3 Trial. <i>Neurology</i> 2023 Vol. 100 Issue 17	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Langer 2023	Langer A, Lucke-Paulig L, Gassner L, Krüger R, Weiss D, Gharabaghi A, Zach H, Maetzler W, Hobert MA. Additive Effect of Dopaminergic Medication on Gait Under Single and Dual-Tasking Is Greater Than of Deep Brain Stimulation in Advanced Parkinson Disease With Long-Duration Deep Brain Stimulation. <i>Neuromodulation</i> . 2023 Feb;26(2):364-373.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Malaty 2025	I. Malaty, E. O. Vaou, R. A. Hauser, B. Bergmans, P. Odin, M. Shah, et al. Correlation between sleep and quality of life in people with Parkinson's disease treated with continuous subcutaneous infusion of foslevodopa/foscarbidopa. 2025 Vol. 134	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Meka 2023	Meka SSL, Kandadai RM, Alugolu R, Haragopal VV, Borgohain R. Effect of Medication and Deep Brain Stimulation on Gait in Parkinson's Disease and its Quantitative Analysis Using Mobishoe - A Comparative Study. <i>Ann Indian Acad Neurol</i> . 2023 Mar-Apr;26(2):156-160.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Metman 2024	L. V. Metman, R. Pahwa, T. Kimber, O. Vaou, J. Homola, L. Bergmann, et al. Quality of Life Effects of Continuous Subcutaneous Infusion of Foslevodopa/Foscarbidopa in People with Parkinson's <i>Neurology</i> 2024 Vol. 102 Issue 17	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Moes 2024	H. R. Moes, E. Buskens and T. van Laar Continuous subcutaneous levodopa-carbidopa infusion for Parkinson's disease <i>The Lancet Neurology</i> 2024 Vol. 23 Issue 9 Pages 856-857	Brak adekwatnych wyników. Abstrakt do badania BouNDless wykluczonego z niniejszej analizy.
Morales-Briceño 2023	Morales-Briceño H, Ha AD, Chiang HL, Tai Y, Chang FCF, Tsui DS, Griffith J, Galea D, Kim SD, Cruse B, Mahant N, Fung VSC. A single centre prospective study of three device-assisted therapies for Parkinson's disease. <i>NPJ Parkinsons Dis</i> . 2023 Jun 29;9(1):101.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Müller 2025	Müller F, Nienstedt JC, Buhmann C, Hidding U, Gulberti A, Pötter-Nerger M, Pflug C. Effect of subthalamic and nigral deep brain stimulation on speech and voice in Parkinson's patients. <i>J Neural Transm (Vienna)</i> . 2025 Mar;132(3):419-429.	Niewłaściwa populacja. Do badania włączano pacjentów po implantacji DBS, co oznacza, że wszyscy uczestnicy – zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej – mieli wszczepiony DBS.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Pinto 2023	Pinto S, Nebel A, Rau J, Espesser R, Maillochon P, Niebuhr O, Krack P, Witjas T, Ghio A, Cuartero MC, Timmermann L, Schnitzler A, Hesekamp H, Meier N, Müllner J, Hälbig TD, Möller B, Paschen S, Paschen L, Volkmann J, Barbe MT, Fink GR, Becker J, Reker P, Kühn AA, Schneider GH, Fraix V, Seigneuret E, Kistner A, Rascol O, Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Hartmann CJ, Wojtecki L, Fradet A, Maltête D, Damier P, Le Dily S, Sixel-Döring F, Benecke P, Weiss D, Wächter T, Pinsker MO, Régis J, Thobois S, Polo G, Houeto JL, Hartmann A, Knudsen K, Vidailhet M, Schüpbach M, Deuschl G; EARLYSTIM Study Group. Results of a Randomized Clinical Trial of Speech After Early Neurostimulation in Parkinson's Disease. <i>Mov Disord.</i> 2023 Feb;38(2):212-222.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Polat 2023	Polat S, Erdem M, Çekinmez M. Comparison of Apathy and Cognitive Symptoms in Pre- and Postoperative Period in Deep Brain Stimulation Surgery. <i>Psychiatry Clin Psychopharmacol.</i> 2023 Dec 1;33(4):238-245.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Rajesh 2023	Rajesh P, Michael S, David S, et al. Rapid good ON-time-onset and motor symptom improvement in aPD patients treated with subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa <i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry</i> 2023;94:A61-A62.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Rascol 2023	Rascol O, Albanese A, Ellenbogen A, Ferreira JJ, Gurevich T, Hassin S, Hernandez-Vara J, Isaacson S, Kieburtz K, LeWitt P, Lopez Manzanares L, Olanow C, Pahwa R, Poewe W, Sarva H, Stocchi F, Yardeni T, Adar L, Salin L, Lopes N, Sasson N, Case R, Espay AJ, Giladi N. Enrollment characteristics for patients entering a Phase 3 study of subcutaneous levodopa/carbidopa infusion with ND0612. <i>J Parkinsons Dis</i> 2023; 13:291-292.	Brak adekwatnych wyników, charakterystyka pacjentów. Abstrakt do badania BouNDless wykluczonego z niniejszej analizy.
Rascol 2025	Rascol, Olivier & LeWitt, P. & Poewe, W. & Ferreira, J. & Lopes, Nelson & Sopromadze, S. & Pereira, J.. (2025). Effect of ND0612 Continuous Infusion on Motor Performance and Experiences of Daily Living in Patients With Parkinson's Disease. <i>Parkinsonism & Related Disorders.</i> 134. 107611. 10.1016/j.parkreldis.2025.107611.	Brak adekwatnych wyników. Abstrakt do badania BouNDless wykluczonego z niniejszej analizy.
Rosebraugh 2023	Rosebraugh M, Stodtmann S, Liu W, Facheris MF. Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum. <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2022 Apr;97:68-72.	Niewłaściwa populacja. Badanie na zdrowych ochotnikach.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Sanmartino 2023	Sanmartino, Florencia & López, Raúl & Cruz-Gómez, Alvaro & Lozano-Soto, Elena & Cano, Fátima & López Sosa, Fernando & Riqué, Jesús & Rosso, Raúl & Gonzalez-Rosa, Javier. (2023). Short-term effects of subthalamic deep brain stimulation on clinical symptoms and biomarkers of neurodegeneration in Parkinson's disease. <i>Brain Stimulation</i> . 16. 304. 10.1016/j.brs.2023.01.551.	Niewłaściwa populacja. Ocena przed i po implantacji DBS.
Savaryn 2024	Savaryn JP, Smith RL, Rosebraugh M, Neenan M, Burton R, Marsh K, Wagner D. Metabolite profiling of foslevodopa/foscarbidopa in plasma of healthy human participants by LC-HRMS indicates no major differences compared to administration of levodopa/carbidopa intestinal gel. <i>Pharmacol Res Perspect</i> . 2024 Apr;12(2):e1190.	Niewłaściwa populacja. Badanie na zdrowych ochotnikach.
Sisodia 2023	Sisodia V, Swinnen BEKS, Dijk JM, Verwijk E, van Rooijen G, Lemstra AW, Schuurman PR, de Bie RMA. Protocol of a randomized controlled trial investigating Deep Brain Stimulation for MOtor symptoms in patients with Parkinson's disease DEmentia (DBS-MODE). <i>BMC Neurol</i> . 2023 Apr 21;23(1):160.	Brak adekwatnych wyników. Protokół do badania, które jest aktualnie w toku.
Soileau 2022	Correction to <i>Lancet Neurol</i> 2022; 21: 1099-109. <i>Lancet Neurol</i> . 2023 Mar;22(3):e5. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00048-0. Erratum for: <i>Lancet Neurol</i> . 2022 Dec;21(12):1099-1109.	Brak adekwatnych wyników. Abstrakt, w którym nie raportowano wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Stocchi 2024	Stocchi, F. et al. Continuous subcutaneous levodopa/carbidopa infusion (ND0612) for patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: A Phase 3, active-controlled study (BOUNDless) Parkinsonism & Related Disorders, Volume 122, 106149	Brak adekwatnych wyników. Abstrakt, w którym nie raportowano wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Stocchi 2024a	Stocchi, Fabrizio & Poewe, W. & Ellenbogen, Aaron & Adar, Liat & Salin, L. & Case, Ryan & Yardeni, T. & Giladi, Nir. (2024). Continuous subcutaneous levodopa/carbidopa infusion with ND0612 for Parkinson's disease: Three-year data from the open-label BeyoND study. <i>Parkinsonism & Related Disorders</i> . 122. 106147. 10.1016/j.parkreldis.2024.106147.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane, niekontrolowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Zhang 2023	Zhang Y, Chen L, Sun B, Wang X, Wang J, Wang J, Woods J, Stromberg K, Shang H. Quality of Life and Motor Outcomes in Patients With Parkinson's Disease 12 Months After Deep Brain Stimulation in China. <i>Neuromodulation</i> . 2023 Feb;26(2):443-450.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane, niekontrolowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Zhao 2023	Zhao G, Cheng Y, Wang M, Wu Y, Yan J, Feng K, Yin S. Exploring the network effects of deep brain stimulation for rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. <i>Acta Neurochir (Wien)</i> . 2023 Nov;165(11):3375-3384.	Niewłaściwa metodyka, badanie nierandomizowane, niekontrolowane. Ponadto brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Badania z przyjęciem zawężenia dla punktu końcowego "treatment response"		
Ostergaard 1995	Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, Lindvall O, Dupont E, Christensen PB, Boisen E, Jensen NB, Ingwersen SH, Schmiegelow M. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 1995 Jun;58(6):681-7.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Dewey 2001	Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. <i>Arch Neurol</i> . 2001 Sep;58(9):1385-92.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Müller 2003	Müller T, Benz S, Börnke C, Russ H, Przuntek H. Repeated rating improves value of diagnostic dopaminergic challenge tests in Parkinson's disease. <i>J Neural Transm (Vienna)</i> . 2003 Jun;110(6):603-9.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Nyholm 2005	Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, Aquilonius SM, Askmark H. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. <i>Neurology</i> . 2005 Jan 25;64(2):216-23.	Punkt końcowy TRS bez możliwości porównania z wnioskowaną technologią.
Asanuma 2006	Asanuma K, Tang C, Ma Y, Dhawan V, Mattis P, Edwards C, Kaplitt MG, Feigin A, Eidelberg D. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease. <i>Brain</i> . 2006 Oct;129(Pt 10):2667-78	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Temel 2005	Temel Y, Blokland A, Ackermans L, Boon P, van Kranen-Mastenbroek VH, Beuls EA, Spincemille GH, Visser-Vandewalle V. Differential effects of subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease on reaction time performance. <i>Exp Brain Res</i> . 2006 Mar;169(3):389-99.	Niewłaściwa populacja. Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Ludwig 2007	Ludwig J, Remien P, Guballa C, Binder A, Binder S, Schattschneider J, Herzog J, Volkmann J, Deuschl G, Wasner G, Baron R. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2007 Jul;78(7):742-5.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Pahwa 2007	Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, Sherry JH; APO303 Study Investigators. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. <i>J Neurol Sci.</i> 2007 Jul 15;258(1-2):137-43.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Gunzler 2008	Gunzler SA, Koudelka C, Carlson NE, Pavel M, Nutt JG. Effect of low concentrations of apomorphine on parkinsonism in a randomized, placebo-controlled, crossover study. <i>Arch Neurol.</i> 2008 Feb;65(2):193-8.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
York 2008	York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R, Jankovic J. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2008 Jul;79(7):789-95.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Herzog 2009	Herzog J, Möller B, Witt K, Pinsker MO, Deuschl G, Volkmann J. Influence of subthalamic deep brain stimulation versus levodopa on motor perseverations in Parkinson's disease. <i>Mov Disord.</i> 2009 Jun 15;24(8):1206-10.	Niewłaściwa populacja. Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Wang 2009	Wang X, Chang C, Geng N, Li N, Wang J, Ma J, Xue W, Zhao W, Wu H, Wang P, Gao G. Long-term effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on depression in patients with Parkinson's disease. <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2009 Sep;15(8):587-91.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Elia 2012	Elia AE, Dollenz C, Soliveri P, Albanese A. Motor features and response to oral levodopa in patients with Parkinson's disease under continuous dopaminergic infusion or deep brain stimulation. <i>Eur J Neurol.</i> 2012 Jan;19(1):76-83.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Mondillon 2012	Mondillon L, Mermillod M, Musca SC, Rieu I, Vidal T, Chambres P, Auxiette C, Dalens H, Marie Coulangeon L, Jalenques I, Lemaire JJ, Ulla M, Derost P, Marques A, Durif F. The combined effect of subthalamic nuclei deep brain stimulation and L-dopa increases emotion recognition in Parkinson's disease. <i>Neuropsychologia.</i> 2012 Oct;50(12):2869-2879.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Nyholm 2011	Nyholm D, Johansson A, Lennernäs H, Askmark H. Levodopa infusion combined with entacapone or tolcapone in Parkinson disease: a pilot trial. <i>Eur J Neurol.</i> 2012 Jun;19(6):820-6.	Punkt końcowy TRS bez możliwości porównania z wnioskowaną technologią

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Hattori 2014	Hattori N, Nomoto M; 6500-004 Study Group. Sustained efficacy of apomorphine in Japanese patients with advanced Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014 Aug;20(8):819-23.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Vercruysse 2014	Vercruysse S, Vandenberghe W, Müns L, Nuttin B, Devos H, Nieuwboer A. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in Parkinson's disease: a prospective controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Aug;85(8):871-7.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Nomoto 2015	Nomoto M, Kubo S, Nagai M, Yamada T, Tamaoka A, Tsuboi Y, Hattori N; PD Study Group. A Randomized Controlled Trial of Subcutaneous Apomorphine for Parkinson Disease: A Repeat Dose and Pharmacokinetic Study. Clin Neuropharmacol. 2015 Nov-Dec;38(6):241-7.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Auffret 2017	Auffret, M., et al. (2017). "Apomorphine pump in advanced Parkinson's disease: Effects on motor and nonmotor symptoms with brain metabolism correlations." Journal of the Neurological Sciences 372: 279-287.	Niewłaściwa metodyka, brak terapii porównawczej, porównanie stanu pacjentów przed i po 6 miesiącach leczenia apomorfina. Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Othman 2017	Othman AA, Rosebraugh M, Chatamra K, Locke C, Dutta S. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Pharmacokinetics: Lower Variability than Oral Levodopa-Carbidopa. J Parkinsons Dis. 2017;7(2):275-278.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Gratwicke 2018	Gratwicke J, Zrinzo L, Kahan J, Peters A, Beigi M, Akram H, Hyam J, Oswal A, Day B, Mancini L, Thornton J, Yousry T, Limousin P, Hariz M, Jahanshahi M, Foltynie T. Bilateral Deep Brain Stimulation of the Nucleus Basalis of Meynert for Parkinson Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018 Feb 1;75(2):169-178.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Standaert 2018	Standaert, David G., et al. "Systematic evaluation of levodopa-carbidopa intestinal gel patient-responder characteristics." npj Parkinson's Disease 4.1 (2018): 4.	Niewłaściwa metodyka, brak terapii porównawczej, wszyscy uczestnicy otrzymują LCIG. Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Van Poppelen 2020	van Poppelen D, Sisodia V, de Haan RJ, Dijkgraaf MGW, Schuurman PR, Geurtsen GJ, Berk AEM, de Bie RMA, Dijk JM. Protocol of a randomized open label multicentre trial comparing continuous intrajejunal levodopa infusion with deep brain stimulation in Parkinson's disease - the INFusion VErSUS STimulation (INVEST) study. BMC Neurol. 2020 Jan 31;20(1):40.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Vitek 2020	Vitek, J. L., et al. (2020). "Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study." The Lancet Neurology 19(6): 491-501.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Kolmančič 2022	Kolmančič K, Zupančič NK, Trošt M, Flisar D, Kramberger MG, Pirtošek Z, Kojović M. Continuous Dopaminergic Stimulation Improves Cortical Maladaptive Changes in Advanced Parkinson's Disease. Mov Disord. 2022 Jul;37(7):1465-1473.	Niewłaściwa metodyka, brak grupy kontrolnej, badanie przed-po. Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Soileau 2022	Soileau M. et al. Impact of foslevodopa/foscarbidopa on key clinical and patient-reported outcomes in patients with aPD: Responder analysis of two Phase 3 clinical trials. (2022) MOVEMENT DISORDERS 0885-3185 1531-8257 37 S354-S355	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Kern 2024	Kern D, Hauser R, Kimber T, Vaou O, Bergmann L, Gupta R, et al. Improvement of on and off times in patients with advanced Parkinson's disease treated with foslevodopa/foscarbidopa: subgroup analyses from a phase 3 randomized study. Neurology. 2024;102(17).	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Stocchi 2023	Stocchi F, Rascol O, Poewe W, Chaudhuri KR, Kassubek J, Lopez-Manzanares L, Zhang Y, Bowling A, Pappert E, Wu S; CTH-302 Study Investigators. Apomorphine Sublingual Film Compared with Subcutaneous Apomorphine for OFF Episodes in Parkinson's Disease: An Open-Label, Randomized, Crossover Study. J Parkinsons Dis. 2023;13(8):1329-1342.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.
Kassubek 2023	Kassubek J, Stocchi F, Martinez EB, Pahwa R, Ondo W, Zhang Y, Bowling A, Pappert E, Isaacson S, Wu S; CTH-302 Study Investigators*. Feasibility of home dose optimization of apomorphine sublingual film in Parkinson's disease patients with OFF episodes: results from the dose-optimization phase of an open-label, randomized crossover study. Ther Adv Neurol Disord. 2023 Nov 9;16:17562864231209240.	Brak adekwatnych wyników. Brak wyników dla punktu końcowego TRS ocenianego w badaniu dla wnioskowanej interwencji.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 33. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Chaudhuri 2022	Chaudhuri KR, Poewe W, Ebersbach G, Antonini A. ELEGANCE - Prospective study of levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel (LECIG) in advanced Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2022;29(3):439.	Abstrakt konferencyjny.
Dulamea 2022	Dulamea A, Barbulescu T, Banica C. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel infusion for advanced Parkinson's disease patients - data from a Romanian center [abstract]. Mov Disord. 2022;37 Suppl 2.	Abstrakt konferencyjny.
Dulamea 2025	Dulamea AO, Ștefănescu V, Lupescu IC, Anghel D, Popescu BO. Long-term safety and tolerability of levodopa-entacapone-carbidopa intestinal infusion in advanced Parkinson's disease - interim results from the ELEGANCE study. Mov Disord. 2025;134:S463-S464.	Abstrakt konferencyjny.
Jost 2022	Jost WH, Dafsari H, Ebersbach G, Warnecke T. P81 ELEGANCE - A prospective non-interventional study of the long-term effectiveness and safety of levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel (LECIG) in patients with advanced Parkinson's disease in routine care. Clin Neurophysiol. 2022;137:e61.	Abstrakt konferencyjny.
Jost 2023	Jost WH. Apprends-moi l'art des petits pas: Levodopa, Carbidopa Intestinal Gel plus Entacapone. J Neural Transm (Vienna). 2023 Nov;130(11):1379-1382. doi: 10.1007/s00702-023-02625-6. Epub 2023 Apr 28.	Brak adekwatnych danych do wykorzystania w niniejszej analizie. W publikacji opisano wyniki opublikowanych badań RWE, m.in. badania Öthman 2021 włączonego do niniejszej analizy.
Jost 2025	Jost WH, Amlani B. Experience with levodopa-entacapone-carbidopa intestinal infusion in Germany - interim results from the ELEGANCE study. Mov Disord. 2025;134:S463-S464	Abstrakt konferencyjny.
Klocke 2025	Klocke P, Loeffler MA, Cebi I, Grund KE, Daniels C, Volkmann J, Koschel J, Jost WH, Logmin K, Wojtecki L, Werner CR, Weiss D. Localization Matters: Impacts of PEG-J Localization in Intestinal Levodopa Therapy for Parkinson's Disease. Mov Disord Clin Pract. 2025 May;12(5):614-625.	Brak adekwatnych danych do wykorzystania w niniejszej analizie. W badaniu oceniano, jak różne miejsca podawania jelitowego żelu z lewodopą wpływają na dawkowanie lewodopy oraz wyniki kliniczne. Porównano lokalizacje rurki dwunastniczej oraz jelita czczego.

Nyholm 2022	Nyholm D, Jost WH. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: real-world experience and practical guidance. <i>Ther Adv Neurol Disord.</i> 2022 Jun 26;15:17562864221108018.	Brak adekwatnych danych do wykorzystania w niniejszej analizie. W publikacji opisano wyniki opublikowanych badań RWE, m.in. badania Öthman 2021 włączonego do niniejszej analizy.
Pipan 2022	Pipan E, Zupančič Križnar N, Ocepek L, Rajnar R, Kramberger M, Menih M, et al. Initial experience with levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel infusion (LECIg) for the management of advanced Parkinson's disease in Slovenia. <i>Mov Disord.</i> 2022;37(Suppl 1):S463-S464.	Abstrakt konferencyjny.
Santos-García 2024a	Santos-García D, López-Manzanares L, Muro I, Lorenzo-Barreto P, Casas Peña E, García-Ramos R, Fernández Valle T, Morata-Martínez C, Baviera-Muñoz R, Martínez-Torres I, Álvarez-Sauco M, Alonso-Modino D, Legarda I, Valero-García MF, Suárez-Muñoz JA, Martínez-Castrillo JC, Perona AB, Salom JM, Cubo E, Valero-Merino C, López-Ariztegui N, Alonso PS, Novo Ponte S, Gamo González E, Martín García R, Espinosa R, Carmona M, Feliz CE, García Ruíz P, Muñoz Ruíz T, Fernández Rodríguez B, Alvarez-Santullano MM. Use of the MNCD Classification to Monitor Clinical Stage and Response to Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel Infusion in Advanced Parkinson's Disease. <i>Brain Sci.</i> 2024 Dec 12;14(12):1244.	Brak adekwatnych danych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do Santos-García 2024, główne badanie włączono do niniejszej analizy.
Smith 2025	Smith N, Amlani B. Understanding patient perceptions of treatment with levodopa-entacapone-carbidopa intestinal infusion - real world insights from the ELEGANCE study. <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2025;134:107627.	Abstrakt konferencyjny.
Szász 2024a	Szász J, Constantin V, Kis KO, Bataga S, Neagoe R, Ciorba M, et al. Profile of patients with advanced Parkinson's disease treated with Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel (LECIg). <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2024;122:105308.	Abstrakt konferencyjny.
Tomantschger 2022	Tomantschger V, Tautscher-Basnett A, Hohenwarter C. Initial experience with levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel infusion (LECIg) in clinical practice in Austria. <i>European Journal of Neurology</i> , 29 (Suppl. 1), 2022.	Abstrakt konferencyjny.

Opracowania wtórne

Tab. 34. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kataoka 2024	Kataoka H, Sugie K. Early-morning OFF in Parkinson's disease: A systematic literature review and current therapeutics. Clin Neurol Neurosurg. 2024 Oct;245:108493.	Brak wyników raportowanych dla wnioskowanej interwencji.
Smilowska 2025	Smilowska K, Carvalho V, Szejko N, Costa J, Moro E, Antonini A. How well is the female population represented in clinical trials with infusion therapies for Parkinson's disease? A systematic review and metanalysis. Eur J Neurol. 2025 Jan;32(1):e70024.	Brak adekwatnych danych możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. Przegląd reprezentatywności płci żeńskiej w badaniach, brak wyników dla punktów końcowych ocenianych w ramach niniejszej analizy.
Schröter 2024	Schröter N, Sajonz BEA, Jost WH, Rijntjes M, Coenen VA, Groppa S. Advanced therapies in Parkinson's disease: an individualized approach to their indication. J Neural Transm (Vienna). 2024 Nov;131(11):1285-1293.	Artykuł przeglądowy. Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego.
Rožanković 2024	Rožanković PB, Johansson A, Péter K, Milanov I, Odin P. Monotherapy with infusion therapies - useful or not? J Neural Transm (Vienna). 2024 Nov;131(11):1341-1348.	Artykuł przeglądowy. Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego.
Poptawska-Domaszewicz 2024	Poptawska-Domaszewicz K, Batzu L, Falup-Pecurariu C, Chaudhuri KR. Subcutaneous Levodopa: A New Engine for the Vintage Molecule. Neurol Ther. 2024 Aug;13(4):1055-1068.	Artykuł przeglądowy. Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego.
Pirtošek 2023	Pirtošek Z, Leta V, Jenner P, Vérin M. Should continuous dopaminergic stimulation be a standard of care in advanced Parkinson's disease? J Neural Transm (Vienna). 2023 Nov;130(11):1395-1404.	Artykuł przeglądowy. Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego.
Phokaewvarangkul 2024	Phokaewvarangkul O, Auffret M, Groppa S, Markovic V, Petrovic I, Bhidayasiri R. What was first and what is next in selecting device-aided therapy in Parkinson's disease? Balancing evidence and experience. J Neural Transm (Vienna). 2024 Nov;131(11):1307-1320.	Artykuł przeglądowy. Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego.
Nyholm 2022	Nyholm D, Jost WH. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: real-world experience and practical guidance. Ther Adv Neurol Disord. 2022 Jun 26;15:17562864221108018.	Artykuł przeglądowy. Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Wnioskowany preparat

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Parkinson Disease” oraz „levodopa/carbidopa/entacapone”.

Tab. 35. Badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov; 17.07.2025 r.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT02448914	A Study to Compare Plasma Levels of Levodopa, Carbidopa and Entacapone After TRIGEL or Duodopa Infusion in PD Patients	TRIGEL, intestinal gel (20 mg/mL levodopa, 5 mg/mL carbidopa monohydrate, and 20 mg/mL entacapone).	Duodopa®	Tak	Senek 2017	Ukończone
NCT05043103	ELEGANCE - A Prospective Non-interventional Study on Long-term Effectiveness and Safety of Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel (Lecigon®) in Patients With Advanced Parkinson's Disease in Routine Care	Combination Product: Lecigon® based on European Medicines Agency (EMA) SmPC There might be different brand names in other countries	-	Nie	-	Aktywne, nie rekrutuje

Lewodopa + karbidopa w postaci żelu dojelitowego

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Parkinson Disease” oraz „Levodopa-carbidopa intestinal gel”. Wyszukiwano wyłącznie badania, dla których dostępne były wyniki na stronie rejestru.

Tab. 36. Badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.; 17.07.2025 r.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT02448914	A Study to Compare Plasma Levels of Levodopa, Carbidopa and Entacapone After TRIGEL or Duodopa Infusion in PD Patients	TRIGEL, intestinal gel (20 mg/mL levodopa, 5 mg/mL carbidopa monohydrate, and 20 mg/mL entacapone).	Duodopa®	Tak	Senek 2017	Ukończone

Foslewodopa + foskarbidopa w postaci roztworu do infuzji

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Parkinson Disease” oraz „ABV-951”. Wyszukiwano wyłącznie badania, dla których dostępne były wyniki na stronie rejestru.

Nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO).

Apomorfina w postaci roztworu do infuzji

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Parkinson Disease” oraz „Apomorphine”. Wyszukiwano wyłącznie badania, dla których dostępne były wyniki na stronie rejestru.

Nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO).

Głęboka stymulacja mózgu

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Parkinson Disease” oraz „deep brain stimulation”. Wyszukiwano wyłącznie badania, dla których dostępne były wyniki na stronie rejestru.

Nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO).

clinicaltrialsregister.eu

Wnioskowany preparat

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Parkinson Disease” oraz „levodopa/carbidopa/entacapone”.

Nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO).

Lewodopa + karbidopa w postaci żelu dojelitowego

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Parkinson Disease” oraz „Levodopa-carbidopa intestinal gel”. Wyszukiwano wyłącznie badania, dla których dostępne były wyniki na stronie rejestru.

Nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO).

Foslewodopa + foskarbidopa w postaci roztworu do infuzji

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Parkinson Disease” oraz „ABBV-951”. Wyszukiwano wyłącznie badania, dla których dostępne były wyniki na stronie rejestru.

Nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO).

Apomorfina w postaci roztworu do infuzji

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Parkinson Disease” oraz „Apomorphine”. Wyszukiwano wyłącznie badania, dla których dostępne były wyniki na stronie rejestru.

Nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO).

Głęboka stymulacja mózgu

Użyto następujących słów kluczowych w strategii wyszukiwania: „Parkinson Disease” oraz „deep brain stimulation”. Wyszukiwano wyłącznie badania, dla których dostępne były wyniki na stronie rejestru.

Nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO).

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 37. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
LSM-003	- Chęć i zdolność do wyrażenia świadomej zgody i uznana przez badacza za zdolność podejmowania decyzji - Zaawansowana idiopatyczna PD reagująca na lewodopę, obecnie leczona infuzją produktu Duodopa® od minimum 30 dni - Wiek 30 lat lub więcej - BMI między 17,0 a 31,0 kg/m², oba łącznie - Zgoda na stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych: - Pacjentki, które były po menopauzie dłużej niż rok lub pacjentki w wieku rozrodczym stosujące w trakcie badania wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (tj. metodę o niepowodzeniu poniżej 1% [np. sterylizacja, implanty hormonalne, zastrzyki hormonalne, niektóre wkładki wewnątrzmaciczne lub partner poddany wazektomii]). Doustne środki antykoncepcyjne w połączeniu z innymi środkami antykoncepcyjnymi są akceptowane. - Pacjenci płci męskiej poddawani wazektomii lub wyrażający zgodę na używanie prezerwatyw podczas badania oraz mający partnerkę stosującą wysoce skuteczną metodę antykoncepcji, jak opisano powyżej.	- Nadwrażliwość lub alergia na badany produkt leczniczy (IMP) lub na produkty pokrewne chemicznie - Przeciwwskazania do stosowania lewodopy, karbidopy lub entakaponu - Konieczność stosowania dziennej całkowitej dawki produktu Duodopa® podczas udziału w badaniu przekraczającej 125 ml - Zwiększona fluktuacja klinicznych objawów PD w ciągu 7 dni przed badaniem przesiewowym - Podanie badanego leku w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym i/lub bieżący udział w innym badaniu klinicznym obejmującym produkt farmaceutyczny lub wyrób medyczny klasy III - Stosowanie jakichkolwiek zabronionych leków określonych w ramach protokołu - Rozpoznane zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, wirusem zapalenia wątroby typu C lub wirusem HIV - Oddanie krwi lub osocza lub duża utrata krwi (≥500 ml) w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym - Dodatni wynik testu na obecność narkotyków w moczu (amfetamina, benzodiazepiny, tetrahydrokannabinol, kokaina lub opiaty) podczas badania przesiewowego - Znane nadużywanie alkoholu - Niechęć do spełnienia wymagań protokołu - Inne medyczne lub społeczne przyczyny wykluczenia według uznania Badacza

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 38. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [n (%)]			Wiek [średnia (zakres)]	Płeć [n (%)]		Kraj włączenia do badania (n)
		≤18 lat	18-65 lat	≥65 lat		M	K	
LSM-003	Lecigon® i Duodopa® w randomizowanej kolejności (n=11)	0 (0,0)	1 (9,1)	10 (90,9)	69,5 (63-76)	7 (63,6)	4 (36,4)	Szwecja (11)

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 39. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
LSM-003	Najpierw Lecigon [®] , potem Duodopa [®]	6	6	6	6	0							
	Najpierw Duodopa [®] , potem Lecigon [®]	5	5	5	5	0							

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 40. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność	
Dane w oparciu o skalę odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Treatment Response Scale</i> , TRS)	TRS to 7-punktowa skala, w której wartości należą do przedziału od -3 (ciężki stan „off”) przez 0 (stan „on” bez dyskinez) do +3 (stan „on” z ciężką dyskinezą). Wyniki mieszczące się pomiędzy -1 a +1 uważane są za prawidłowe.
Pole pod krzywą (AUC_{0-14}) dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy	AUC_{0-14} (ang. area under the curve) to parametr ukazujący pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu. Wyraża on miarę ogólnoustrojowej ekspozycji na lek. Im wartość większa, tym większa ilość leku została wchłonięta przez organizm.
Pole pod krzywą skorygowane o dawkę ($AUC_{0-14}/dawkę$) dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy	Parametr otrzymany przez podzielenie AUC_{0-14} przez całkowitą dawkę leku podaną pomiędzy godzinami 0. i 14.
C_{max} dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy	Stężenie maksymalne leku we krwi.
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Łagodne zdarzenia niepożądane. Poważne zdarzenia niepożądane. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania lub zmiany terapii.

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 41. Metodyka badania uwzględnionego w analizie.

Badanie	LSM-003
Metoda badania	Randomizowane, otwarte badanie 1 fazy
Typ badania	Skrzyżowane (ang. <i>cross-over</i>)
Lokalizacja ośrodków	1 ośrodek w Szwecji
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	11/11/11
Czas obserwacji	48 godzin (2 dni)
Populacja	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona obecnie leczeni skojarzeniem lewodopy i karbidopy w postaci żelu dojelitowego
Porównywane interwencje	Lecigon®, żel dojelitowy (20 mg/ml lewodopy, 5 mg/ml karbidopy i 20 mg/ml entakaponu). Duodopa®, żel dojelitowy (20 mg/ml lewodopy i 5 mg/ml karbidopy).
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak. Wstępnie obliczono wielkość próby na 15 pacjentów. Zaslepiona analiza pośrednia, mająca na celu ponowne obliczenie wielkości próby została wykonana przez oszacowanie współczynnika zmienności dla $AUC_{0-14}/dawkę$ na sparowanych danych pacjentów. Na tej podstawie obliczono wielkość próby na 11 pacjentów.
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez LobSor Pharmaceutical AB, Knivsta, Szwecja.
Analiza ITT	Brak zdefiniowanej, jednak badanie przeprowadzono na wszystkich włączonych pacjentach.
Hipoteza	Non-inferiority.

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Badania z randomizacją

Poniżej w tabeli zestawiono charakterystykę badania LSM-003 uwzględnionego w niniejszej analizie pod względem ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Tab. 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
LSM-003	niskie*	niskie*	niskie**	niskie**	niskie	niskie	niskie

* Badanie opisane jako randomizowane, randomizację przeprowadzono przed rozpoczęciem badania za pomocą zapieczętowanych kopert.

** Badanie otwarte (niezaślepienie), jednak ze względu na charakterystykę interwencji i komparatora, podawanych w postaci żelu dojelitowego, a także ocenianych parametrów, brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na uzyskane wyniki, a tym samym na jakość badania.

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

Rys. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali RoB 2.

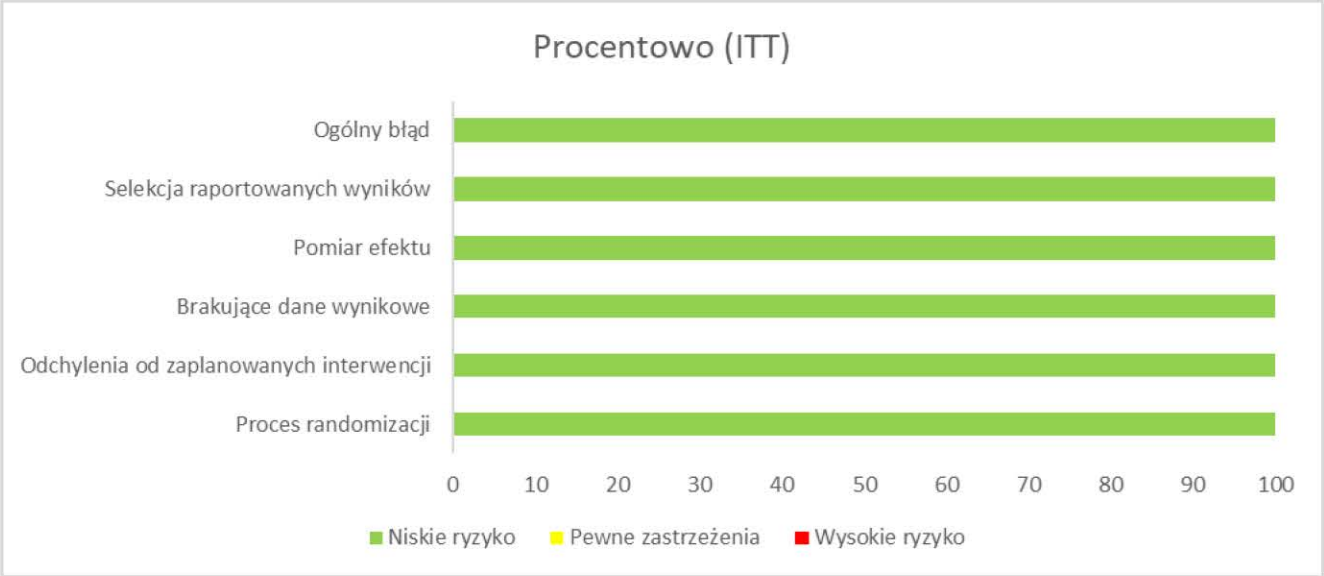
ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
LSM-003	LECIG	LCIG	AUC dla lewodopy	1	+	+	+	+	+	+	+
LSM-003	LECIG	LCIG	AUC/dawka dla lewodopy	2	+	+	+	+	+	+	+

Niskie ryzyko

Pewne obawy

Wysokie ryzyko

Rys. 11. Procentowa ocena ryzyka błędu systematycznego w skali RoB 2 - badanie LSM-003.



Badania bez randomizacji

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT 2016 ocenę wiarygodności badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych należy ocenić za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Ocena badań retrospektywnych wskazuje na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych. Jednak istnieją pewne ograniczenia, które mogą mieć wpływ na niewielkie obniżenie oceny. W 6 badaniach badany stan kliniczny nie oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto, a dodatkowo w badaniach Öthman 2021 oraz Öthman 2024 ocena efektów zdrowotnych może zostać obniżona ze względu na punkty końcowe, które były oceniane subiektywnie przez pacjentów.

Tab. 43. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań efektywności praktycznej.

Kategoria pytania	Pytanie	Oceniane badanie									
		Atanasova-Ivanova 2023	Öthman 2021	Öthman 2024	Öthman 2025	Santos-García 2024	Szász 2024	Szatmári 2024	Viljahnur 2024	ELEGANCE	Odi 2025
Dobór pacjentów	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Czynniki zakłócające	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Ocena efektów zdrowotnych	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	*	-	-	*	*	*	*	*	*	*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	-	-	-	-	-	*	*	-	*	*
Suma		8	7	7	8	8	9	9	8	9	9

Legenda: Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części „Dobór pacjentów” oraz „Ocena efektów zdrowotnych”. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części „Czynniki zakłócające”.

Wysoka jakość badania jest oznaczana gwiazdką dla każdego z pytań, za wyjątkiem pytań o czynniki zakłócające, za które można maksymalnie przyznać 2 gwiazdki. Brak gwiazdki oznacza niską jakość badania.

Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 44. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 45. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa Lecigon® (skojarzenie lewodopy, karbidopy i entakaponu w postaci żelu dojelitowego) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 17.07.2025 r.

Lareb [dostęp: <https://www.lareb.nl/databank-zoeken?formGroup=&atc=N04BA03&lang=nl&drug=LECIGON+%28LEVODOPA%2FCARBIDOPA%2FENTACAPON%29>]

Układ oddechowy i klatka piersiowa: 3

Naczynia krwionośne: 2

Skóra i tkanka podskórna: 3

Zakażenia i choroby pasożytnicze: 1

Układ pokarmowy: 13

Oczy: 1

Psychiatryczne: 6

Mięśnie, stawy i tkanka łączna: 3

Miejsce zastosowania i ogólne: 6

Układ nerwowy: 3

TGA [dostęp: <https://www.tga.gov.au/resources/artg/377437>]

Niektóre z najczęstszych skutków ubocznych leku Lecigon® to nudności, biegunka, bóle brzucha, zaparcia, utrata wagi, nieprawidłowy kolor moczu, zawroty głowy lub uczucie omdlenia, skrajna senność i nagłe zasypianie oraz nietypowe i niekontrolowane drgania, szarpnięcia lub wijące się ruchy. Poważne skutki uboczne mogą obejmować myśli

samobójcze, zachowania kompulsywne, bóle mięśni i/lub stawów, dezorientację, ból/ucisk w klatce piersiowej, duszność lub trudności w oddychaniu oraz szybkie lub nieregularne bicie serca.

Na stronach pozostałych organizacji nie zidentyfikowano żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa.

Aneks 13. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 46. Pole pod krzywą (AUC) dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy.

Badanie	LCIG			LECIG			Różnica efektu (LECIG/LCIG)	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Lewodopa								
AUC ₀₋₁₄ (ng × h/ml)	11	35 479,1	14 693,0	11	39 016,1	17 327,6	1,10 (0,95-1,17)	0,27
AUC _{0-14/dawka} (ng × h/ml)/mg	11	31,9	9,4	11	42,7	14,1	1,34 (1,19-1,45)	0,00013
C _{max} (ng/ml)	11	3269,0	1140,4	11	3668,0	1481,1	1,12 (0,98-1,19)	0,089
Karbidopa								
AUC ₀₋₁₄ (ng × h/ml)	11	5950,1	3236,3	11	5582,4	3605,3	0,938 (0,815; 0,990)	0,03
AUC _{0-14/dawka} (ng × h/ml)/mg	11	20,9	7,7	11	24,1	11,3	1,15 (1,02; 1,22)	0,03
C _{max} (ng/ml)	11	559,3	292,4	11	498,1	297,8	0,89 (0,79; 0,98)	0,02
3-OMD								
AUC ₀₋₁₄ (ng × h/ml)	11	154 714,1	56,931,0	11	145 745,7	61 182,8	0,94 (0,79; 1,01)	0,21
AUC _{0-14/dawka} (ng × h/ml)/mg	11	-	-	11	-	-	-	-
C _{max} (ng/ml)	11	13 281,8	4861,0	11	13 518,2	6116,2	1,02 (0,82; 1,15)	0,74
Entakapon								
AUC ₀₋₁₄ (ng × h/ml)	11	-	-	11	5205,9	1073,7	-	-
AUC _{0-14/dawka} (ng × h/ml)/mg	11	-	-	11	5,6	1,1	-	-
C _{max} (ng/ml)	11	0,03	-	11	935,3	550,9	-	-

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz; LECIG - żel dojelitowy zawierający lewodopę, karbidopę i entakapon; LCIG - żel dojelitowy zawierający lewodopę i karbidopę.

Tab. 47. Dane w oparciu o skalę odpowiedzi na leczenie (Treatment Response Scale, TRS).

	Przedział czasowy	Lecigon®			Duodopa®		
		„Off” Średni % czasu	Funkcjonalny „on” Średni % czasu	Dyskineza Średni % czasu	„Off” Średni % czasu	Funkcjonalny „on” Średni % czasu	Dyskineza Średni % czasu
Wszyscy pacjenci	0-3 h	28,8	68,1	3,1	8,6	89,8	1,6
	3-14 h	0,9	91,7	7,4	0,0	91,0	9,0
	14-17 h	3,5	90,8	5,8	0,0	88,0	12,0
Kohorta 1 (poranna dawka 80% odpowiadającej dawki Duodopa®)	0-3 h	39,8	60,2	0,0	5,5	94,5	0,0
	3-14 h	0,1	99,9	0,0	0,0	100,0	0,0
	14-17 h	0,0	100,0	0,0	0,0	93,6	6,4
	0-3 h	19,6	74,7	5,7	11,3	85,9	2,9

Kohorta 2 (poranna dawka 90% odpowiadającej dawki Duodopa®)	3-14 h	1,5	84,9	13,6	0,0	83,5	16,5
	14-17 h	6,4	83,1	10,6	0,0	83,3	16,7

„Off”: Kłopotliwy stan off, wpływa na funkcjonowanie i/lub powoduje znaczny dyskomfort (ocena <-1).

Funkcjonalny stan „on”: Prawie normalny stan motoryczny, nie zakłóca funkcji ani nie powoduje znaczącego dyskomfortu (-1 ≤ wyniki ≤ 1).

Dyskinezy: Kłopotliwa dyskineza, zaburzająca funkcjonowanie i/lub powodująca znaczny dyskomfort (wynik >1).

Tab. 48. Profil bezpieczeństwa.

	Lecigon® n/N (%)	Duodopa® n/N (%)
AE (liczba zdarzeń)	10/11	6/11
AE (liczba osób)	6/11 (54,55%)	2/11 (18,18%)
SAE	0/11 (0,00%)	0/11 (0,00%)
biegunka	0/11 (0,00%)	1/11 (9,09%)
nudności	1/11 (9,09%)	1/11 (9,09%)
rumień w miejscu iniekcji	1/11 (9,09%)	1/11 (9,09%)
skaleczenie	1/11 (9,09%)	0/11 (0,00%)
zawroty głowy	2/11 (18,18%)	0/11 (0,00%)
ból głowy	3/11 (27,27%)	1/11 (9,09%)
zimne poty	0/11 (0,00%)	1/11 (9,09%)

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania dla wnioskowanego preparatu (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA.	21
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania dla technologii opcjonalnych; aktualizacja (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA.....	23
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania dla technologii opcjonalnych; „Treatment response” (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA.....	25
Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA.	27
Rys. 5. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA.	29
Rys. 6. Ogólny projekt badania LSM-003.	32
Rys. 7. Sekwencja leczenia wykorzystywana w badaniu LSM-003.	32
Rys. 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB 2.....	34
Rys. 9. Średnia wartość w skali odpowiedzi na leczenie.	37
Rys. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali RoB 2.....	116
Rys. 11. Procentowa ocena ryzyka błędu systematycznego w skali RoB 2 - badanie LSM-003.	117

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	10
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - wnioskowany preparat.	13
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	14
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	15
Tab. 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - technologie opcjonalne.	16
Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	30
Tab. 7. Pole pod krzywą (AUC) dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy.	35
Tab. 8. Dane w oparciu o skalę odpowiedzi na leczenie (Treatment Response Scale, TRS) - dane pochodzą z Publicznego raportu oceny, Dyskusja naukowa [PAR].	36
Tab. 9. Profil bezpieczeństwa.....	38
Tab. 10. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - preparat Lecigon® (dane na dzień 17.07.2025) [vigiaaccess.org].....	39
Tab. 11. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.....	42
Tab. 12. Pole pod krzywą (AUC) dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O- metyldopy - podsumowanie.	63
Tab. 13. Dane w oparciu o skalę odpowiedzi na leczenie (<i>Treatment Response Scale</i> , TRS) - podsumowanie.....	64
Tab. 14. Profil bezpieczeństwa - podsumowanie.	64
Tab. 15. Ocena siły dowodów w skali GRADE.	67
Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 17.07.2025 - wnioskowany preparat.	69
Tab. 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 17.07.2025 - wnioskowany preparat.	70
Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 17.07.2025 - wnioskowany preparat.	71
Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 17.07.2025 - technologie opcjonalne.....	72
Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 17.07.2025- technologie opcjonalne.....	73
Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 17.07.2025 - technologie opcjonalne.	74
Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 17.07.2025 - technologie opcjonalne.....	75

Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 17.07.2025- technologie opcjonalne.....	77
Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 17.07.2025 - technologie opcjonalne.	78
Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 17.07.2025.....	79
Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 17.07.2025.....	80
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 17.07.2025.....	81
Tab. 28. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 17.07.2025.....	82
Tab. 29. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 17.07.2025.....	82
Tab. 30. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 17.07.2025.	83
Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne (wnioskowany preparat).	87
Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne (technologie opcjonalne)	87
Tab. 33. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	104
Tab. 34. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	106
Tab. 35. Badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.; 17.07.2025 r.	107
Tab. 36. Badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.; 17.07.2025 r.	108
Tab. 37. Kryteria włączenia i wykluczenia.	110
Tab. 38. Wyjściowe dane demograficzne.....	111
Tab. 39. Przyczyny nieukończenia badania.	112
Tab. 40. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.	113
Tab. 41. Metodyka badania uwzględnionego w analizie.	114
Tab. 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	115
Tab. 43. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań efektywności praktycznej.	117
Tab. 44. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	119
Tab. 45. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	119
Tab. 46. Pole pod krzywą (AUC) dla lewodopy, karbidopy, entakaponu oraz 3-O-metyldopy.	122
Tab. 47. Dane w oparciu o skalę odpowiedzi na leczenie (Treatment Response Scale, TRS).	122
Tab. 48. Profil bezpieczeństwa.	123

Bibliografia

- AOTMi T 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Dostęp online: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [2025.07.17].
- APD Lecigon** Lecigon® (levodopa + karbidopa + entakapon) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2025.
- Atanasova-Ivanova 2023** Atanasova-Ivanova KA, Hristova-Chakmakova SI, Milanov IG. Clinical profile of levodopa-carbidopa-entacapone intestinal gel infusion in patients with advanced Parkinson's disease. *Folia Med (Plovdiv)*. 2023 Dec 31;65(6):929-932.
- AWA Produodopa** Analiza Weryfikacyjna AOTMiT dla preparatu Produodopa. Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/149/AWA/149_AWA_OT.423.1.4 9.2023_Produodopa_22.02.2024_BIP_REOPTR.pdf [2025.07.17].
- ELEGANCE** Weiss D, Jost WH, Szász JA, Pírošek Z, Milanov I, Tomantschger V, Kovács N, Staines H, Amlani B, Smith N, van Laar T. Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intrajejunal Infusion in Advanced Parkinson's Disease - Interim Analysis of the ELEGANCE Study. *Mov Disord Clin Pract*. 2025 Mar 25. doi: 10.1002/mdc3.70046.
- LSM-003** Senek M, Nielsen EI, Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. *Mov Disord*. 2017 Feb;32(2):283-286.
- Odin 2025** Odin P, Tærud C, Samuelsson J, Sabelström E, Lagerlund J, Freilich J, Stelmaszuk MN. Levodopa Intestinal Gel Infusion Therapies in Advanced Parkinson's Disease: A Swedish Study on Real-World Use and Costs. *Neurol Ther*. 2025 Jun 10.
- Öthman 2021** Öthman M, Widman E, Nygren I, Nyholm D. Initial Experience of the Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel in Clinical Practice. *J Pers Med*. 2021;11(4):254. Published 2021 Mar 31. doi:10.3390/jpm11040254
- Öthman 2024** Öthman M, Nyholm D. A 4-Year Follow-Up of Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel Treatment in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2024 Dec;11(12):1609-1612. doi: 10.1002/mdc3.14240. Epub 2024 Oct 24.
- Öthman 2025** Öthman M, Bergquist F, Odin P, Scharfenort M, Johansson A, Markaki I, Svenningsson P, Dizdar N, Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel: Data from the Swedish national registry for Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2025 Jan;32(1):e16582.
- PAR** Publiczny raport oceny, Dyskusja naukowa. Public Assessment Report Scientific discussion Lecigon (entacapone, carbidopa (monohydrate), levodopa). Dostęp online: https://docetp.mpa.se/LMF/Lecigon%20intestinal%20gel%20ENG%20PAR_09001bee813fb feb.pdf [2025.07.17].
- Santos-García 2024** Santos-García D, López-Manzanares L, Muro I, Lorenzo-Barreto P, Casas Peña E, García-Ramos R, Fernández Valle T, Morata-Martínez C, Baviera-Muñoz R, Martínez-Torres I, Álvarez-Sauco M, Alonso-Modino D, Legarda I, Valero-García MF, Suárez-Muñoz JA, Martínez-Castrillo JC, Perona AB, Salom JM, Cubo E, Valero-Merino C, López-Ariztegui N, Sánchez Alonso P, Novo Ponte S, Gamo González E, Martín García R, Espinosa R, Carmona M, Feliz CE, García Ruíz P, Muñoz Ruíz T, Fernández Rodríguez B, Mata M. Effectiveness and safety of levodopa-entacapone-carbidopa infusion in Parkinson disease: A real-world data study. *Eur J Neurol*. 2025 Jan;32(1):e16535.
- Szász 2024** Szász JA, Dulamea AO, Constantin VA, Mureșanu DF, Dumbravă LP, Tiu C, Jianu DC, Simu M, Ene A, Axelerad A, Falup-Pecurariu C, Lungu M, Danci AG, Sabau M, Strilciuc Ș, Popescu BO. Levodopa-Carbidopa-Entacapone Intestinal Gel in Advanced Parkinson

- Disease: A Multicenter Real-Life Experience. *Am J Ther*. 2024 May-Jun 01;31(3):e209-e218.
- Szatmári 2024** Szatmári S, Szász JA, Orbán-Kis K, Baróti B, Bataga S, Ciorba M, Nagy EE, Neagoe RM, Mihály I, Szász PZ, Kelemen K, Frigy A, Szilveszter M, Constantin VA. Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel in the Treatment of Advanced Parkinson's Disease: A Single Center Real-World Experience. *Pharmaceutics*. 2024 Mar 25;16(4):453.
- Viljaha rju 2024** Viljajarju V, Mertsalmi T, Pauls KAM, Koivu M, Eerola-Rautio J, Udd M, Pekkonen E. Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel Treatment in Advanced Parkinson's Disease: A Single-Center Study of 30 Patients. *Mov Disord Clin Pract*. 2024 Feb;11(2):159-165. doi: 10.1002/mdc3.13926.