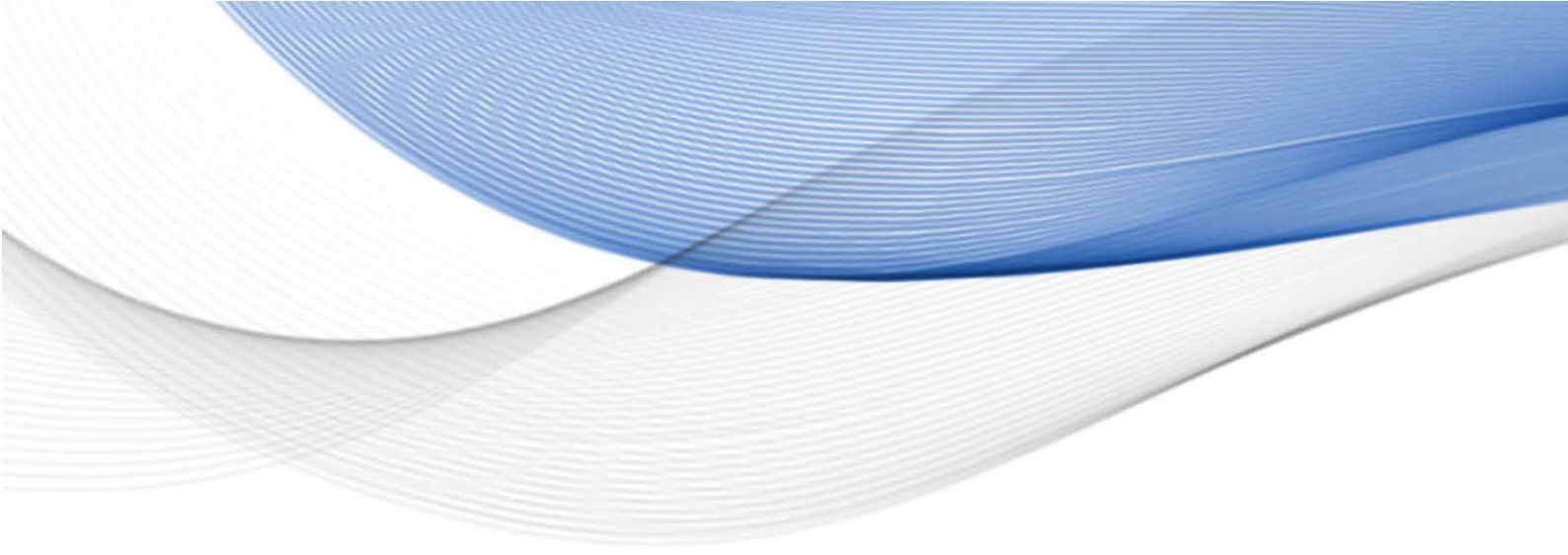




Lecigon[®] (lewodopa + karbidopa + entakapon) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona

Analiza problemu decyzyjnego

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 Pharm Sp. z o.o.
Ul. Krakowiaków 44
02-255 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.2 Etiologia i patogenezę	10
2.3 Rozpoznawanie	10
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	11
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	13
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	14
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
2.8 Wybór populacji docelowej.....	20
3 Interwencja	21
3.1 Charakterystyka interwencji.....	21
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	22
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	22
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	22
3.1.4 Mechanizm działania.....	26
3.1.5 Przeciwwskazania	27
3.1.6 Przedawkowanie.....	28
3.1.7 Działania niepożądane.....	28
3.1.8 Kompetencje personelu medycznego.....	32
3.2 Status refundacyjny w Polsce	32
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Lecigon®	32
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Lecigon®	34
3.5 Rekomendacje refundacyjne	34
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	34
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	40
4 Technologie opcjonalne.....	43
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	43
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	44
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów	47
4.3.1 Lewodopa i karbidopa	47
4.3.2 Apomorfina	56
4.3.3 Foslewodopa i foskarbidopa	62
4.3.4 Głęboka stymulacja mózgu	73

5	Efekty zdrowotne	77
6	Rodzaj i jakość dowodów	79
7	Podsumowanie	80
Aneks 1. Program lekowy		82
Aneks 2. Porównanie systemów Lecigon® vs Duodopa®		88
Spis tabel		89
Bibliografia		90

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APO	Apomorfina (ang. <i>Apomorphine</i>).
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CGI-I	Ogólne wrażenie poprawy (ang. <i>Clinical Global Impression</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
COMT	Katecholo-O-Metylotransferaza (ang. <i>Catechol-O-Methyltransferase</i>)
CSAI	Ciągła podskórna infuzja apomorfiny (ang. <i>Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion</i>)
CSFLI	Ciągła podskórna infuzja foslewidopy/foskarbidopy (ang. <i>continuous subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa infusion</i>)
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DBS	Głęboka stymulacja mózgu (ang. <i>deep brain stimulation</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GPi-DBS	Głęboka stymulacja mózgu jądra soczewkowatego przyśrodkowego (ang. <i>Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCIG	Lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy w żelu jelitowym (ang. <i>Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel</i>)
LECIG	Lewodopa, karbidopa i entakapon w żelu jelitowym (ang. <i>Levodopa/Entacapone/Carbidopa Intestinal Gel</i>)
MAO-B	Monoaminooksydaza B (ang. <i>Monoamine oxidase B</i>)
MDS-ES	Towarzystwo ds. zaburzeń ruchowych - sekcja europejska - Movement Disorder Society - European Section
MRgFUS	Naprowadzana przy pomocy rezonansu magnetycznego zogniskowana ultrasonografia chirurgiczna (ang. <i>Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PD	Choroba Parkinsona (ang. <i>Parkinson's disease</i>)

PDQ	Jakość życia z chorobą Parkinsona (ang. <i>Parkinson Disease Quality of Life</i>)
PEG-J	Przezskórna endoskopowa gastrostomia z jelitową sondą (ang. <i>Percutaneous Endoscopic Gastrostomy with Jejunal extension</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RF	Radiofrekwencja (ang. <i>Radiofrequency</i>)
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
STN-DBS	STN-DBS - Głęboka stymulacja mózgu jądra podwzgórza (ang. <i>Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation</i>)
UPDRS	Skala oceny zaawansowania choroby Parkinsona (ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>)
VIM-DBS	Głęboka stymulacja mózgu jądra brzuszno-pośrodkowego wzgórza (ang. <i>Ventral Intermediate Nucleus Deep Brain Stimulation</i>)
YLD	Lata życia przeżyte w stanie niepełnosprawności (ang. <i>years lived with disability</i>)
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)
ZN	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie zakresu raportu HTA przygotowywanego w związku z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej preparatu Lecigon® (skojarzenie lewodopy, karbidopy i entakaponu w postaci żelu dojelitowego) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezą lub dyskinezą, gdy dostępne doustne skojarzenia produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona nie przyniosły zadowalających rezultatów.

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona (PD, ang. Parkinson's disease) cechuje się zwyrodnieniem struktur mózgu, w tym jąder podkorowych, o nieznanym etiologii. Jej istotą jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie, a podstawowymi objawami są spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu i postawy. Objawom tym towarzyszą zwykle zaburzenia wegetatywne lub neuropsychiczne.

Epidemiologia

Choroba Parkinsona występuje u 0,15-0,3% populacji ogólnej. Szacuje się, że na chorobę Parkinsona choruje średnio 120-180 osób na 100 tys. mieszkańców, a w Polsce jest ok. 60-70 tys. chorych.

Zgodnie z danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych, zapadalność na chorobę Parkinsona w 2023 roku wyniosła 35 135 (93,35/100 000), natomiast rozpowszechnienie wynosiło 363 465 (965,72/100 000) i odnotowano 18 341 (48,73/100 000) zgonów związanych z tą chorobą.

Choroba Parkinsona wiąże się z dużym obciążeniem, zarówno dla pacjenta, jak i jego opiekuna. Obciążenie chorobą wyrażone jako współczynnik DALY (ang. disability adjusted life-years), określający lata życia skorygowane niesprawnością szacuje się w Polsce na 56 505 w 2019 roku.

Metody leczenia

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

Główne cele terapeutyczne w zaawansowanej fazie choroby Parkinsona to poprawa sprawności ruchowej poprzez optymalne wydłużenie okresu on bez nasilenia dyskinez płasawicznych oraz objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychotycznych).

Metody terapeutyczne w zaawansowanej postaci choroby Parkinsona obejmują:

- głęboka stymulacja mózgu (DBS),
- apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych,
- foslewidopa/foskarbidopa w postaci ciągłych wlewów podskórnych,
- dojelitowe wlewy lewodopa/karbidopa w postaci żelu,
- dojelitowe wlewy lewodopa/karbidopa/entakapon w postaci żelu.

Sytuacja refundacyjna

Aktualnie w przypadku zaawansowanej choroby Parkinsona obowiązuje program lekowy B.90 leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20). W ramach programu refundowane są trzy preparaty: preparat skojarzony zawierający lewodopę i karbidopę w postaci żelu dojelitowego, preparat skojarzony zawierający foslewodopę i foskarbidopę oraz apomorfina. Lecigon® nie jest obecnie refundowany w Polsce.

Dodatkowo, dla pacjentów dostępna jest również terapia głębokiej stymulacji mózgu, rozliczana w ramach katalogu JGP A03 Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego* oraz A04 Wszczepienie/wymiana stymulatora rdzenia kręgowego lub wymiana generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu* (leczenie szpitalne).

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią 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;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi 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;
- (C) komparatory, do których należy:
 - 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:
 - 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;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności:
 - farmakokinetyka składowych terapii;
 - czas spędzony w stanie on;
 - czas spędzony w stanie off;
 - ocena zaawansowania choroby Parkinsona w skali UPDRS;
 - z zakresu jakości życia:
 - zmiana ogólnej jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza specyficznego dla PD;
 - zmiana ogólnej jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza generycznego (preferencyjnie EQ-5D);
 - z zakresu bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane.
- (S) typ badań, tj.:
 - opracowania pierwotne:
 - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub, w przypadku ich braku, inne dowody o niższej wiarygodności;

- opracowania wtórne:
 - przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego;
- badania efektywności praktycznej:
 - opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie zakresu raportu HTA przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych preparatu Lecigon® (skojarzenie lewodopy, karbidopy i entakaponu w postaci żelu dojelitowego) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezą lub dyskinezą, gdy dostępne doustne skojarzenia produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona nie przyniosły zadowalających rezultatów.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania lewodopy, karbidopy oraz entakaponu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Choroba Parkinsona (PD, ang. *Parkinson's disease*) cechuje się zwyrodnieniem struktur mózgu, w tym jąder podkorowych, o nieznanej etiologii. Jej istotą jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie, a podstawowymi objawami są spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu i postawy. Objawom tym towarzyszą zwykle zaburzenia vegetatywne lub neuropsychiczne [MP].

Stworzenie powszechnie akceptowanej, szerokiej definicji zaawansowanego stanu PD jest zadaniem niezwykle trudnym ze względu na bardzo indywidualny profil objawów i przebieg choroby [PTChPiIZR 2022]. Zaawansowaną postać choroby Parkinsona najlepiej definiuje obecność fluktuacji (stanów „on” i „off”), dyskinez płasawicznych występujących w szczycie dawki oraz konieczność częstego przyjmowania lewodopy [PTChPiIZR 2022].

2.2 Etiologia i patogeneza

Etiologia nie została jednoznacznie ustalona. W większości przypadków jest zapewne wieloczynnikowa i zależy od współdziałania licznych czynników genetycznych i środowiskowych. Ryzyko zachorowania prawdopodobnie mogą zwiększać warianty polimorficzne i mutacje niektórych genów, takich jak HTRA2, LRRK2, NR4A2, NDUFV2, ADH3, FGF20, MC1R, GBA, MAPT i LINGO1. U ~4% chorych można przypisać mutacji pojedynczego genu (tzw. postaci jednogenowe dziedziczone autosomalnie dominująco lub recesywnie). Większość genów zmutowanych w chorobie Parkinsona koduje białka związane z czynnością mitochondriów [MP].

W badaniu neuropatologicznym zawsze stwierdza się zmiany w istocie czarnej, polegające na zaniku neuronów dopaminergicznych zawierających melaninę i rozplemie gleju. W obszarach mózgu objętych procesem patologicznym występują ciała Lewy'ego - złogi w cytoplazmie komórek nerwowych zawierające α -synukleinę i ubikwitynę. Ciała Lewy'ego występują nie tylko u chorych będących nosicielami mutacji genu SNCA kodującego α -synukleinę, ale także u pozostałych chorych na chorobę Parkinsona. Nie są one jednak patognomoniczne dla choroby parkinsona, ponieważ pojawiają się także w przebiegu innych chorób zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego, np. otępienia z ciałami Lewy'ego. W istocie czarnej i prążkowie zmniejsza się zawartość dopaminy. Choroba postępuje stopniowo, a objawy kliniczne korelują ze zmianami neuropatologicznymi. Zwyrodnienie dotyczy nie tylko istoty czarnej; na początku zmiany występują w rdzeniu przedłużonym, a następnie obejmują śródmózgowie i korę mózgową [MP].

Obecnie uważa się chorobę Parkinsona za uogólnioną synukleinopatię z objawami ruchowymi (zespół parkinsonowski) i pozaruchowymi (zaburzenia węchu, depresja, otępienie, zaburzenia vegetatywne) [MP].

2.3 Rozpoznawanie

Kryterium konieczne (obowiązkowe do rozpoznania parkinsonizmu):

- **Bradykinezja** (spowolnienie ruchowe) - wolniejsze wykonywanie ruchów połączone z:
 - zmniejszoną amplitudą (np. krótszy krok),
 - progresywnym spowolnieniem,
 - lub fragmentacją ruchów.

Bradykinezja musi występować razem z przynajmniej jednym z poniższych:

- Drżenie spoczynkowe (4-6 Hz),
- Sztywność mięśniowa (opór przy biernym poruszaniu kończyną).

Kryteria wykluczające (jeśli są obecne - wykluczają chorobę Parkinsona):

- Szybkie postępowanie objawów w ciągu pierwszego roku (np. upadki, postępujące objawy autonomiczne),
- Występowanie objawów wyłącznie po stosowaniu neuroleptyków (długotrwałe polekowe objawy parkinsonizmu),
- Wczesna ciężka demencja,
- Obustronna symetryczność od początku choroby,
- Brak poprawy po dopaminergicznym leczeniu,
- Występowanie innych chorób neurologicznych wyjaśniających objawy (np. udar, ataksja).

Kryteria wspierające (przemawiające za diagnozą choroby Parkinsona):

Przynajmniej 2 z poniższych (im więcej - tym większe prawdopodobieństwo PD):

- Wyraźna i trwała odpowiedź na lewodopę ($\geq 30\%$ poprawy wg UPDRS),
- Obecność typowego drżenia spoczynkowego jednostronnie,
- Długotrwały przebieg choroby (> 10 lat),
- Początek jednostronny,
- Obecność objawów niesilnych w jednej połowie ciała,
- Obecność objawów takich jak mikrogracja (uboga mimika), zmniejszona gestykulacja, monotonna mowa,
- Dobra odpowiedź na agonistów dopaminy lub inhibitory MAO-B,
- Rozwój dyskinez płasawicznych jako efekt leczenia dopaminą [MDS 2015].

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Choroba Parkinsona w pierwszym okresie, trwającym około 5 lat, charakteryzuje się głównie obecnością zaburzeń ruchowych, które stanowią jej osiowe objawy (bradykinezja oraz drżenie spoczynkowe i/lub sztywność mięśniowa, i/lub zaburzenia postawne) [PTN 2014].

W okresie późniejszym dochodzi do nasilania niesprawności oraz tak zwanych komplikacji ruchowych w postaci skracania się czasu dobrej odpowiedzi na leczenie dopaminergiczne (fluktuacje ruchowe) oraz do pojawiania się ruchów mimowolnych w postaci dyskinez dystonicznych (związanych z brakiem działania leku) lub płasawicznych (związanych z nadmiernym działaniem leku). Okno terapeutyczne ulega zawężeniu i skraca się czas dobrego funkcjonowania ruchowego chorego (stany *on* - czas lepszego funkcjonowania po podaniu dawki leku i *off* - pogorszenie funkcjonowania związane z wyczerpaniem dawki przed podaniem kolejnej dawki). Jest to proces postępujący w czasie i związany z wieloma potencjalnymi mechanizmami i przyczynami. Jednym z ważniejszych mechanizmów prowadzących do fluktuacji i dyskinez jest pulsacyjna stymulacja receptorów dopaminowych przez doustne preparaty lewodopy, która ma krótki okres półtrwania (ok. 90 min). Kolejny mechanizm wiąże się z postępującym zanikiem komórek dopaminergicznych, które nie są w stanie przetwarzać i buforować nadmiaru dostarczanej lewodopy (prekursora dopaminy) [PTN 2014].

Dodatkowo, w zaawansowanej chorobie Parkinsona pojawiają się lub zyskują na znaczeniu tak zwane objawy pozaruchowe. Większość badań wskazuje na ich istotne znaczenie (szczególnie depresji) w pogorszeniu jakości życia chorych z chorobą Parkinsona. Do najważniejszych zaburzeń pozaruchowych należą zaburzenia autonomiczne (np. hipotonia ortostatyczna), neuropsychiatryczne (depresja, otępienie, zaburzenia psychotyczne) czy zaburzenia snu [PTN 2014].

Nasilenie się zaburzeń ruchowych oraz pojawienie się dodatkowych zaburzeń pozaruchowych powoduje narastające trudności w leczeniu. Leczenie zaburzeń ruchowych poprzez zwiększanie dawek leków dopaminergicznych może nasilać dyskinezy (lewodopa) lub objawy pozaruchowe, jak hipotonia czy zaburzenia psychotyczne (agoniści dopaminy). Leczenie dyskinez za pomocą amantadyny może prowokować zaburzenia psychotyczne, a podawanie selegiliny czy inhibitorów katecholo-tleno-metylotransferazy (COMT) wydłużających czas trwania fazy *on* u chorych z fluktuacjami nasila dyskinezy płasawicze. W pewnym okresie choroby może dojść do sytuacji, w której dotychczas optymalne leczenie doustne (ang. *best pharmacological treatment*) staje się nieskuteczne lub wywołuje działania niepożądane. Pozostają wówczas do wyboru nowe strategie postępowania, takie jak DBS czy leczenie infuzyjne [PTN 2014].

Powikłania w przebiegu choroby Parkinsona są istotnym czynnikiem wpływającym na jakość życia pacjentów oraz rokowanie. Jednym z najczęstszych i zarazem najgroźniejszych powikłań jest zapalenie płuc, które stanowi najczęstszą bezpośrednią przyczynę zgonu w tej grupie chorych. Sztywność mięśni oddechowych osłabia odruch kaszlowy, co zwiększa podatność na infekcje, a współistniejące zaburzenia połykania prowadzą często do aspiracji treści pokarmowej, powodując zachtłystowe zapalenie płuc.

Kolejnym częstym powikłaniem są zakażenia układu moczowego, wynikające z zaburzeń funkcji pęcherza moczowego, niepełnego opróżniania i zalegania moczu, co stwarza dogodne warunki do rozwoju infekcji.

Równie istotne są następstwa upadków, do których dochodzi na skutek postępujących zaburzeń równowagi i chodu. Upadki mogą prowadzić do poważnych urazów, w tym złamań

- zwłaszcza szyjki kości udowej - a także wtórnych komplikacji, takich jak unieruchomienie, pogorszenie sprawności oraz rozwój odleżyn [MP].

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

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Choroba Parkinsona występuje u 0,15-0,3% populacji ogólnej. W wieku powyżej 65 lat częstość wyraźnie wzrasta i wynosi 1,5%. Szacuje się, że na chorobę Parkinsona choruje średnio 120-180 osób na 100 tys. mieszkańców, a w Polsce jest ok. 60-70 tys. chorych. Nieco częściej chorują mężczyźni. Początek choroby przypada ok. 60. roku życia, ale mogą chorować także osoby młodsze [Sławek 2017].

Dane epidemiologiczne dla Polski oszacowano w oparciu o Mapy Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (GUS i NFZ), które raportują dane za 2023 rok [Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2023]. Zgodnie z tymi danymi, zapadalność na chorobę Parkinsona w 2023 roku wyniosła 35 135 (93,35/100 000), natomiast rozpowszechnienie wynosiło 363 465 (965,72/100 000) i odnotowano 18 341 (48,73/100 000) zgonów związanych z tą chorobą (Tab. 1).

Co więcej, choroba Parkinsona wiąże się z dużym obciążeniem, zarówno dla pacjenta, jak i jego opiekuna. Obciążenie chorobą wyrażone jako współczynnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*), określający lata życia skorygowane niesprawnością szacuje się w Polsce na 56 504,72 w 2019 roku. Lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności (YLD, ang. *years lived with disability*) oszacowano na 11 095,12, natomiast utracone lata życia (YLL, ang. *years of life lost*) na 45 409,61 2 2019 roku (Tab. 1) [Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2019].

Tab. 1. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - dane za 2023 oraz 2019 r.

	Wartości bezwzględne			Wartości na 100 000 os.		
	K	M	K + M	K	M	K + M
Epidemiologia						
zapadalność	19 511	15 624	35 135	100,29	85,93	93,35
chorobowość	215 965	147 500	363 465	1 110,13	811,22	965,72
zgony	9 860	8 481	18 341	50,68	46,64	48,73
Obciążenie chorobą						
DALY	27 156,02	29 348,70	56 504,72	137,0	157,7	147,0
YLD	5942,87	5152,24	11 095,12	30,0	27,7	28,9
YLL	21 213,15	24 196,46	45 409,61	107,0	130,0	118,1

DALY (ang. *disability adjusted life-years*) - lata życia skorygowane niesprawnością; YLD (ang. *years lived with disability*) - lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności; YLL (ang. *years of life lost*) - utracone lata życia; K - kobiety; M - mężczyźni.

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie przyczynowe nie jest znane, ale możliwe jest leczenie objawowe, łagodzące objawy choroby i ograniczające działania niepożądane stosowanej farmakoterapii. Leczenie objawowe obejmuje postępowanie nefarmakologiczne, farmakologiczne i operacyjne [MP].

Leczenie nefarmakologiczne obejmuje edukację chorego, kinezyterapię, właściwe odżywianie oraz udział w grupach samopomocy chorych [MP].

Leczenie farmakologiczne obejmuje zastosowanie następujących substancji:

- lewodopa;
- agoniści receptorów dopaminowych;
- inhibitory O-metylotransferazy katecholowej (COMT);
- leki cholinolityczne;
- amantadyna;
- inhibitory monoaminooksydazy typu B (MAO-B) [MP].

Główne cele terapeutyczne w zaawansowanej fazie choroby Parkinsona to poprawa sprawności ruchowej poprzez optymalne wydłużenie okresu on bez nasilenia dyskinez płaśawicznych oraz objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychotycznych). Ponieważ funkcje poznawcze ulegają pogorszeniu wraz z czasem trwania choroby oraz wiekiem pacjenta, istotny jest dobór właściwej metody leczenia dla określonego chorego. Zatem apomorfina, lek z grupy agonistów dopaminergicznych, będzie miała ograniczone zastosowanie u chorych z zaburzeniami psychotycznymi czy nasiloną hipotonią ortostatyczną, a DBS będzie przeciwwskazany u chorych z każdą formą otępienia. Wszystkie metody leczenia zaawansowanej postaci PD stosuje się po wyczerpaniu możliwości optymalnej terapii doustnej/transdermalnej lub wtedy, kiedy terapia ta powoduje niemożliwe do zaakceptowania lub groźne działania niepożądane [PTN 2014].

Metody terapeutyczne w zaawansowanej postaci choroby Parkinsona obejmują:

- podskórne wstrzyknięcie apomorfiny (APO), podjęzykowe APO lub wziewna lewodopa. Jednak terapie te są podawane okresowo, a gdy zaawansowana choroba Parkinsona się utrwali i ich codzienne stosowanie stanie się zbyt częste, może być konieczne rozważenie jednej z bardziej inwazyjnych terapii ciągłych, aby zapewnić skuteczniejszą kontrolę objawów choroby Parkinsona;
- głęboka stymulacja mózgu (DBS);
- infuzja APO;
- infuzja foslewodopy/foskarbidopy;
- infuzja lewodopy/karbidopy w postaci żelu dojelitowego,
- infuzja lewodopy/entakaponu/karbidopy w postaci żelu dojelitowego [Popławska-Domaszewicz 2024].

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.05.2025. Celem odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony internetowe organizacji neurologicznych, zajmujących się chorobą Parkinsona oraz innych odpowiedzialnych za wydawanie wytycznych klinicznych, a także bazę PubMed.

Zidentyfikowano wytyczne 3 organizacji: polskiej, i europejskiej, a także niemieckiej:

- Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych z 2023 roku [PTChPiZR 2023];
- Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych z 2022 roku [PTChPiZR 2022];
- konsensus ekspertów i zalecenia dotyczące leczenia w Polsce [Popławska-Domaszewicz 2024];
- European Academy of Neurology/Movement Disorder Society European Section z 2022 roku [EAN/MDS-ES 2022];
- German Society for Neurology z 2024 roku [GSoN 2024].

W Tab. 2. zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych wraz z określeniem poziomu dowodów oraz siły rekomendacji, o ile taka informacja była dostępna.

Tab. 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTChPiIZR 2023 (Polska)	- Apomorfina podana w iniekcji podskórnej osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 5-15 minutach, efekt kliniczny ujawnia się po 3-35 minutach i utrzymuje się przez 30-120 minut. Wyniki badań randomizowanych wykazały skuteczność iniekcji apomorfiny w przerywaniu stanów off w zaawansowanej chorobie Parkinsona. Iniekcje wykonuje się za pomocy aplikatorów umożliwiających precyzyjne dawkowanie. Pojedyncza dawka mieści się w zakresie 1-10 mg, a łączna dawka dobową nie powinna przekraczać 100 mg. Optymalna dawka jest indywidualna dla każdego pacjenta i pozostaje względnie stała. Efekt terapeutyczny utrzymuje się w terapii długoterminowej. Jeżeli zachodzi potrzeba wykonywania więcej niż 6 iniekcji w ciągu doby, to zalecane jest zastosowanie ciągłych wlewów podskórnych apomorfiny. - Flexilev® to mikrotabletki, zawierające 5,0 mg lewodopy i 1,25 mg karbidopy, służące do przygotowania zawiesiny. Stosuje się specjalny dozownik, który wydaje kolejne dawki leku. Dozownik rejestruje przyjmowane dawki, a ponadto jest wyposażony w elektroniczny dzienniczek służący do notowania objawów ruchowych i pozaruchowych. Lekarz modyfikuje dawkę leku na podstawie danych wprowadzonych przez pacjenta. Częste podawanie rozpuszczalnej formy leku o krótkim okresie półtrwania w osoczu ma umożliwić uzyskanie optymalnych stężeń osoczowych. Profil farmakokinetyczny pozwala na wprowadzanie preparatu w miejsce preparatów standardowych. Flexilev® powinien być stosowany u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie doustne nie pozwala na satysfakcjonującą kontrolę fluktuacji ruchowych i którzy kwalifikują się w związku z tym do terapii infuzyjnych. Przy takim założeniu Flexilev® pełni rolę terapii pomostowej. - Foslewodopa i foskarbidopa to monofosforan lewodopy i monofosforan karbidopy będące, odpowiednio, prolekiem lewodopy i karbidopy. Po podaniu podskórnym ulegają szybkiej konwersji do farmakologicznie aktywnych postaci lewodopy i karbidopy. Foslewodopa i foskarbidopa są związkami dobrze rozpuszczalnymi w wodzie, co pozwala na uzyskanie wysokich stężeń lewodopy w osoczu. Zawierający je preparat podaje się za pomocą pompy w ciągłym wlewie podskórnym, przez 24 h/dobę. Skuteczność terapii jest w pełni porównywalna ze skutecznością dojelitowych wlewów lewodopy/karbidopy. Jest od nich mniej inwazyjna, gdyż nie wymaga utrzymywania gastrostomii.
PTChPiIZR 2022 (Polska)	- Głęboka stymulacja mózgu oraz ciągłe podskórne wlewy apomorfiny i dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą to metody terapii stosowane w zaawansowanej chorobie Parkinsona w przypadku, gdy prowadzone w sposób optymalny leczenie lekami doustnymi lub za pomocą systemu transdermalnego nie pozwala osiągnąć satysfakcjonujących wyników. Nie przeprowadzono badań, w których porównano by bezpośrednio te interwencje. Jednak analiza wyników badań poświęconych ocenie poszczególnych terapii umożliwia przyjęcie założenia, że ich skuteczność wyrażająca się skróceniem czasu trwania stanów off i stanów on z uciążliwymi dyskinezami jest porównywalna. - Jeżeli ocena stanu pacjenta i występujących u niego przeciwwskazań wskazuje na możliwość zakwalifikowania do więcej niż jednej z trzech omawianych terapii, to – podejmując ostateczną decyzję – należy uwzględnić preferencje pacjenta.
Popławska-Domaszewicz 2024 (Polska)	We wczesnych stadiach APD dostępnych jest kilka minimalnie inwazyjnych, nieinwazyjnych terapii „na żądanie”, które mogą zapewnić szybką ulgę w uciążliwych epizodach wyłączenia ruchowego, takich jak podskórne wstrzyknięcie apomorfiny (APO), podjęzykowe APO lub wziewna lewodopa. Jednak terapię tę są podawane okresowo, a gdy zaawansowana choroba Parkinsona się utrwali i ich codzienne stosowanie stanie się zbyt częste, może być konieczne rozważenie jednej z bardziej inwazyjnych terapii ciągłych, aby zapewnić skuteczniejszą kontrolę objawów choroby Parkinsona. W miarę możliwości odpowiednich pacjentów można rozważyć głęboką stymulację mózgu (DBS) lub jedną z terapii infuzyjnych, podawanych podskórnie (infuzja APO lub niedawno zatwierdzona foslewodopa/foskarbidopa lub poprzez infuzję dojelitową (żel jelitowy lewodopy i karbidopy, LCIG) lub infuzję lewodopy i entakaponu i karbidopy w postaci żelu jelitowego (LECIG). Ważne jest jednak, aby przy wyborze terapii wziąć pod uwagę preferencje pacjenta.

EAN/MDS-ES 2022 (Europa)	- Należy zaproponować głęboką stymulację mózgu jądra niskowzgórzowego (ang. <i>deep brain stimulation - subthalamic nucleus</i>, STN-DBS) osobom z zaawansowaną chorobą Parkinsona, jeśli fluktuacje nie są zadowalająco kontrolowane za pomocą leków lub jeśli drżenia nie można opanować za pomocą leków (15 głosujących, zgodność: 100%); - Zarówno STN-DBS, jak i GPI-DBS (łac. <i>globus pallidus interna</i> - wewnętrzna część łąki bladej) są skuteczne w leczeniu objawów zaawansowanej choroby Parkinsona z fluktuacjami, ale stosowanie leków dopaminergicznych można w większym stopniu zredukować za pomocą STN-DBS (16 głosujących, zgodność: 100%); - Należy rozważyć zaoperowanie LCIG osobom z zaawansowaną chorobą Parkinsona, jeśli fluktuacje nie są zadowalająco kontrolowane za pomocą leków (15 głosujących, zgodność: 100%); - Należy rozważyć zaoperowanie wlewu apomorfiny za pomocą pompy osobom z zaawansowaną chorobą Parkinsona, jeśli fluktuacje nie są zadowalająco kontrolowane za pomocą leków (15 głosujących, zgodność: 100%); - Należy rozważyć zaproponowanie jednostronnej pallidotomii za pomocą stereotaktycznej termokoagulacji o częstotliwości radiowej osobom z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują kłopotliwe fluktuacje i dla których terapia DBS lub infuzja nie jest opcją terapeutyczną (16 głosujących, 100%).
GSoN 2024 (Niemcy)	Cztery terapie z użyciem pomp – ciągła podskórna infuzja apomorfiny (CSAI), żel lewodopa-karbidopa dojelitowo (LCIG), żel lewodopa/entakapon/karbidopa dojelitowo (LECIg) oraz infuzja foslewidopy/foskarbidopy (CSFLI) – zostały dopuszczone do leczenia fluktuacji ruchowych, które nie mogą być skutecznie kontrolowane leczeniem zachowawczym. - Ciągła podskórna infuzja apomorfiny (CSAI) - Stosowana w leczeniu fluktuacji ruchowych w celu redukcji faz „off”, zmniejszenia dyskinez i wydłużenia czasu „on”. - Może także poprawić objawy niemotoryczne, szczególnie sen/zmęczenie, nastrój/apatię, uwagę/pamięć oraz percepcję/halucynacje. - Te dodatkowe efekty mogą być pomocne przy kwalifikowaniu pacjentów do tej terapii. - Ze względu na złożoność procedury i częste powikłania, pacjenci muszą być ściśle monitorowani, a leczenie powinno być prowadzone wyłącznie przez doświadczonych lekarzy. - Żel lewodopa/karbidopa dojelitowo (LCIG) - Podawany bezpośrednio do górnej części jelita przez zgłębnik PEG-J z użyciem zewnętrznej pompy. - Zalecany u pacjentów z fluktuacjami, które nie są skutecznie leczone doustnie. - Znacznie wydłuża czas „on” bez dyskinez oraz skraca czas „off”. - Poprawia objawy niemotoryczne, takie jak zaburzenia snu, apatia, zaburzenia przewodzenia pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego, funkcji poznawczych, urologicznych i inne. - Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku neuropatii i oznaczyć poziomy witamin B6, B12 i kwasu foliowego oraz masę ciała – i kontynuować monitorowanie w trakcie terapii. - Najczęstsze powikłania są związane z systemem PEG-J. Żel lewodopa/entakapon/karbidopa dojelitowo (LECIg) - Kolejny system PEG-J do leczenia fluktuacji ruchowych. - Skuteczność i działania niepożądane są podobne do LCIG. - Wymaga takiego samego monitorowania jak LCIG, ze szczególną uwagą na działania niepożądane entakaponu, np. biegunki. - Leczenie powinno być prowadzone przez doświadczonych lekarzy. - Infuzja foslewidopy/foskarbidopy (CSFLI) - Dopuszczona w Europie w 2023 roku dla pacjentów z fluktuacjami. - Foslewidopa i foskarbidopa to proleki poprawiające wchłanianie i tolerancję, stosowane w podskórnej infuzji przez 24 godziny.

	○ Jedno randomizowane badanie wykazało skuteczność tej terapii w leczeniu fluktuacji ruchowych. ○ Dane dotyczące długoterminowego leczenia są ograniczone ze względu na nowość terapii. ○ Najczęstsze działania niepożądane to reakcje skórne. ○ Brak oficjalnych zaleceń konsensusu z powodu późniejszego dopuszczenia terapii. Głęboka stymulacja mózgu (DBS) • STN-DBS (jądro niskowzgórzowe) ○ Zalecana u pacjentów z fluktuacjami (z lub bez dyskinez), którzy nie odpowiadają na leczenie doustne i wykazują co najmniej 33% poprawę w testach z lewodopą. ○ Rekomendowana również u pacjentów <60 r.ż., z czasem trwania choroby ≥ 4 lata, fluktuacjami trwającymi <3 lata i $\geq 50\%$ poprawą w teście z lewodopą. ○ STN-DBS jest preferowana nad GPi-DBS (gałka błada wewnętrzna) dla pacjentów z fluktuacjami. ○ Może być również stosowana w leczeniu ciężkiego, lekoopornego drżenia (najlepiej obustronnie). • GPi-DBS i VIM-DBS ○ GPi-DBS i VIM-DBS mogą być stosowane, gdy STN-DBS jest przeciwwskazana. ○ VIM-DBS nie powinno być stosowane w leczeniu fluktuacji ruchowych z dyskinezami. Zabiegi ablacyjne • Pallidotomia może być rozważana w zaawansowanej chorobie Parkinsona z trudnymi do opanowania fluktuacjami, gdy DBS i pompy są niewskazane. • Talamotomia i subtalamotomia z użyciem ablacji RF nie są zalecane. • Procedury radiokirurgiczne (np. Gamma Knife, Cyber Knife) nie są rekomendowane z powodu braku danych i ryzyka powikłań. • Skoncentrowane ultradźwięki z prowadzeniem MR (MRgFUS) są obecnie oceniane w badaniach — jednostronne MRgFUS mają europejską aprobatę w leczeniu drżenia, ale powinny być wykonywane tylko w ramach badań lub rejestrów. Wskazania różnicujące • Inwazyjne terapie należy rozważyć, gdy fluktuacje zależne od lewodopy utrzymują się pomimo optymalizacji terapii doustnej/przezskórnej. Wybór konkretnej procedury powinien uwzględniać: ○ skuteczność wobec objawów motorycznych i niemotorycznych, ○ indywidualne cechy pacjenta, ○ preferencje chorego. Decyzja powinna być podjęta w sposób interdyscyplinarny z udziałem pacjenta. O możliwościach leczenia inwazyjnego należy informować już przy pojawieniu się pierwszych fluktuacji. Wskazania do rozważenia leczenia inwazyjnego: • ≥ 5 dawek lewodopy dziennie, • okresy „off” ≥ 2 godziny dziennie, • kłopotliwe dyskinezy ≥ 1 godziny dziennie.
--	--

MRgFUS - Naprowadzana przy pomocy rezonansu magnetycznego zogniskowana ultrasonografia chirurgiczna (ang. *Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery*); RF - Radiofrekwencja (ang. *Radiofrequency*); GPi-DBS - Głęboka stymulacja mózgu jądra soczewkowatego przyśrodkowego (ang. *Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation*); VIM-DBS - Głęboka stymulacja mózgu jądra brzuszego pośredniego wzgórza (ang. *Ventral Intermediate Nucleus Deep Brain Stimulation*); STN-DBS - Głęboka stymulacja mózgu jądra podwzgórza (ang. *Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation*); CSFLI - Ciągła podskórna infuzja foslewidopy/foskarbidopy (ang. *continuous subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa infusion*); LECIG - Lewodopa, karbidopa i entakapon w żelu jelitowym (ang. *Levodopa/Entacapone/Carbidopa Intestinal Gel*); PEG-J - Przezskórna endoskopowa gastrostomia z jelitową sondą (ang. *Percutaneous Endoscopic Gastrostomy with Jejunal extension*); LCIG - Lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy w żelu jelitowym (ang. *Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel*); CSAI - Ciągła podskórna infuzja apomorfiny (ang. *Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion*); APO - Apomorfina (ang. *Apomorphine*).

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

- apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych,
- dojelitowe wlewy lewodopa/karbidopa w postaci żelu.

Głęboka stymulacja mózgu nie została ujęta jedynie w najnowszych polskich wytycznych.

W najświeższych wytycznych z 2024 roku, jako kolejne opcje leczenia wymieniane są infuzja foslewidopy/foskarbidopy oraz dojelitowe wlewy lewodopa/karbidopa/entakapon w postaci żelu. W niemieckich wytycznych podkreślono, że terapia LECIG jest tak samo skuteczna i bezpieczna jak terapia LCIG, która jest wymieniana w każdych wytycznych.

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

2.8 Wybór populacji docelowej

Populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem i obejmuje dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezą lub dyskinezą, u których dostępne doustne skojarzenia produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona nie przyniosły zadowalających rezultatów. Dokładne kryteria kwalifikacji opisano w Aneksie 1.

3 Interwencja

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Lecigon® leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona została wydana 18.01.2022 przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu Lecigon®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 3 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Lecigon].

Tab. 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lecigon® 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml żel dojelitowy
Kod ATC	N04BA03
Substancja czynna	Lewodopa + karbidopa + entakapon
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z zapisami programu lekowego (Aneks 1)
Dawkowanie	Całkowita dawka leku Lecigon® na dobę składa się z trzech indywidualnie dostosowanych dawek: dawki porannej w bolusie, ciągłej dawki podtrzymującej i dodatkowych dawek w bolusie. Leczenie jest zwykle ograniczone do okresu czuwania pacjenta. Jeśli jest to medycznie uzasadnione, Lecigon® można podawać do 24 godzin/dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 100 ml (co odpowiada 2000 mg lewodopy, 500 mg karbidopy jednowodnej i 2000 mg entakaponu).
Droga podania	Podanie dojelitowe za pomocą pompy.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lecigon® to połączenie lewodopy, karbidopy jednowodnej i entakaponu (w stosunku 4:1:4) w żelu do ciągłej infuzji jelitowej w zaawansowanej chorobie Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezją/dyskinezją. Według aktualnej wiedzy, objawy choroby Parkinsona związane są z brakiem dopaminy w ciele prążkowanym. Dopamina nie przenika przez barierę krew-mózg. Lewodopa, metaboliczny prekursor dopaminy, przenika przez barierę krew-mózg i łagodzi objawy choroby. Ponieważ lewodopa jest intensywnie metabolizowana obwodowo w tkankach, tylko niewielka część podanej dawki dociera do ośrodkowego układu nerwowego, gdy lewodopa jest podawana bez inhibitorów enzymów metabolicznych. Karbidopa jest obwodowym inhibitorem DDC, który zmniejsza obwodowy metabolizm lewodopy do dopaminy, dzięki czemu więcej lewodopy jest dostępnej dla mózgu. Gdy dekarboksylacja lewodopy jest zmniejszona przez jednoczesne podawanie inhibitora DDC, można zastosować mniejszą dawkę lewodopy i zmniejszyć częstość występowania działań niepożądanych, takich jak nudności.

	Kiedy dekarboksylaza jest hamowana przez inhibitor DDC, COMT staje się dominującym obwodowym szlakiem metabolicznym. Entakapon jest odwracalnym, specyficznym i głównie obwodowo działającym inhibitorem COMT przeznaczonym do równoczesnego podawania z lewodopą. Entakapon zmniejsza klirens lewodopy z krwi, powodując zwiększenie AUC w profilu farmakokinetycznym lewodopy. W konsekwencji odpowiedź kliniczna na lewodopę jest przedłużona. Infuzja dojelitowa pojedynczo testowanych dawek produktu leczniczego Lecigon® utrzymuje stężenie lewodopy w osoczu na stałym poziomie w ramach indywidualnego okna terapeutycznego.
--	--

Źródło: ChPL Lecigon

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 4. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	18.01.2022 przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona odpowiadającej na lewodopę z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezą lub dyskinezą, gdy dostępne doustne skojarzenia produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona nie przyniosły zadowalających rezultatów.
Status leku sierocego	Nie (brak rejestracji centralnej w EMA).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona odpowiadającej na lewodopę z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezą lub dyskinezą, gdy dostępne doustne skojarzenia produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona nie przyniosły zadowalających rezultatów.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Podanie dojelitowe. Dawkę należy dostosować tak, aby osiągnąć optymalną odpowiedź kliniczną u danego pacjenta, co obejmuje maksymalizację funkcjonalnego czasu włączenia w ciągu dnia poprzez zminimalizowanie liczby i czasu trwania epizodów zastygnięcia (bradykineza) i zminimalizowanie czasu włączenia z dyskinezą powodującą niepełnosprawność.

Łączna dawka produktu leczniczego Lecigon® na dobę składa się z trzech indywidualnie dostosowanych dawek: porannej dawki w bolusie, ciągłej dawki podtrzymującej i dodatkowych dawek w bolusie. Leczenie zwykle ogranicza się do okresu czuwania pacjenta. Jeśli jest to uzasadnione ze względów medycznych, produkt leczniczy Lecigon® można

podawać do 24 godzin na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową to 100 mL (co odpowiada 2000 mg lewodopy, 500 mg karbidopy jednowodnej i 2000 mg entakaponu).

Podczas stosowania dawki podtrzymującej profil stężenia lewodopy w osoczu w funkcji czasu kształtuje się nieco inaczej, ze stopniowym zwiększaniem stężenia lewodopy w osoczu w ciągu dnia w porównaniu do obserwowanego wcześniej w przypadku żelu do podania dojelitowego zawierającego samą lewodopę i karbidopę. Jeśli istnieją indywidualne potrzeby, pompę można wstępnie zaprogramować tak, aby podawała do trzech dawek podtrzymujących w ciągu dnia lub okresu 24 godzin. W przypadku dyskinezy w drugiej części dnia właściwe może być zmniejszenie dawki o 10-20% w środku dnia. Wszystkie dawki podtrzymujące należy dostosowywać aż do osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego.

Zastosowanie funkcji wielokrotnej dawki podtrzymującej może być również przydatne, na przykład, pacjentów z uporczywymi dyskinezami lub sztywnością i powtarzającym się zapotrzebowaniem na dodatkowe dawki w drugiej części dnia lub u pacjentów poddawanych leczeniu 24-godzinnemu, którzy potrzebują zmniejszenia dawki podtrzymującej w ciągu nocy.

Dawka poranna

Poranną dawkę podaje się za pomocą pompy w celu szybkiego osiągnięcia terapeutycznego poziomu dawki (w ciągu 30 minut). Dawkę modyfikuje się co 0,1 mL (2 mg). Łączna dawka poranna wynosi zwykle 5-10 mL, co odpowiada 100-200 mg lewodopy. Łączna dawka poranna nie powinna przekraczać 15 mL (300 mg lewodopy).

Ciągła dawka podtrzymująca

Ciągłą dawkę podtrzymującą podaje się za pomocą pompy w celu utrzymania terapeutycznego poziomu dawki. Dawkę podtrzymującą modyfikuje się co 2 mg/godzinę (0,1 mL/godzinę). Dawka podtrzymująca wynosi zwykle 0,7-5,0 mL/godzinę (15-100 mg lewodopy/godzinę). Maksymalna zalecana dawka dobową to 100 mL (2000 mg lewodopy).

Dodatkowe dawki podawane w bolusie

W razie potrzeby dodatkowe dawki podaje się, jeśli u pacjenta wystąpi hipokineza. Dawka dodatkowa jest zwykle mniejsza niż 3 mL, ale dostosowuje się ją indywidualnie. Należy rozważyć zwiększenie ciągłej dawki podtrzymującej, jeśli zapotrzebowanie na dawki dodatkowe przekracza 5 dawek na dobę.

Dostosowanie dawki podczas zmiany z stosowania lewodopy i karbidopy na produkt leczniczy Lecigon®

Produkt leczniczy Lecigon zawiera entakapon, który wzmacnia działanie lewodopy. Dlatego może zajść konieczność zmniejszenia łącznej dawki dobowej produktu leczniczego Lecigon® średnio o 20-35% w porównaniu z poprzednią dawką lewodopy i karbidopy bez inhibitorów katecholo-O-metylotransferazy (ang. Catechol-O-Methyl Transferase, COMT). Ponieważ wpływ entakaponu na lewodopę zależy od dawki, oczekuje się większego zmniejszenia dawki u pacjentów otrzymujących duże dawki. Początkowe ustawienie dawki jest oparte na dobowej dawce lewodopy przyjmowanej przez pacjenta. Wielkość dawki porannej powinna być taka sama, jak poprzednia poranna dawka lewodopy, aby jak najszybciej osiągnąć terapeutyczne stężenie w osoczu, plus objętość wymagana do napełnienia zgłębnika. Ciągłą dawkę podtrzymującą należy wyliczyć na podstawie dobowej dawki lewodopy przyjmowanej

przez pacjenta (z wyłączeniem dawki porannej) i początkowo zmniejszyć do 65% poprzedniej dobowej dawki lewodopy. Dawki są następnie stopniowo zwiększane w zależności od objawów klinicznych, aż do uzyskania pożądanego efektu.

Przykład ustawienia dawki początkowej przed jej dostosowaniem:

Poprzednia łączna dobową dawkę lewodopy: 1360 mg Poprzednia poranna dawka lewodopy: 100 mg Poprzednia dobową dawkę lewodopy (z wyłączeniem dawki porannej): 1260 mg/dobę

Dawka poranna: 100 mg

Co odpowiada objętości: $100 \text{ mg} + 20 \text{ mg/mL} = 5 \text{ mL}$

Łączna dawka poranna: $5 \text{ mL} + 3 \text{ mL}$ (objętość do napełnienia zgłębnika) = 8 mL

Ciągła dawka podtrzymująca: 1260 mg/dobę

Ciągła dawka podtrzymująca zredukowana do 65%: $1260 \text{ mg/dobę} \times 0,65 = 819 \text{ mg/dobę}$

Dawka na godzinę (obliczona na podstawie 16 godzin podawania dziennie): $819 \text{ mg}/16 \text{ godzin} = 51 \text{ mg/godzinę}$

Co odpowiada godzinowemu natężeniu przepływu: $51 \text{ mg/godzinę}/20 \text{ mg/mL} = 2,5\text{-}2,6 \text{ mL/godzinę}$

Dostosowanie dawki podczas zmiany z lewodopy i benserazydu na produkt leczniczy Lecigon®

Entakapon zwiększa biodostępność lewodopy ze standardowych produktów lewodopy i benserazydu nieco bardziej (5-10%) niż w przypadku standardowych produktów lewodopy i karbidopy. Nie badano zmiany z lewodopy i benserazydu na produkt leczniczy Lecigon®.

Dostosowanie dawki podczas zmiany z lewodopy, karbidopy i entakaponu na produkt leczniczy Lecigon®

Początkowe ustawienie dawki jest oparte na dobowej dawce lewodopy przyjmowanej przez pacjenta. Początkowa wielkość dawki porannej powinna być taka sama, jak poprzednia poranna dawka lewodopy plus objętość wymagana do napełnienia zgłębnika. Ciągłą dawkę podtrzymującą przelicza się 1:1 i oblicza na podstawie dobowej dawki lewodopy przyjmowanej przez pacjenta (z wyłączeniem dawki porannej). Dawki są następnie stopniowo zwiększane w zależności od objawów klinicznych, aż do uzyskania pożądanego efektu. Nie badano zmiany z leczenia skojarzonego lewodopą, inhibitorem DDC (ang. DOPA Decarboxylase, Dekaroboksylazy DOPA) i tolkaponem na produkt leczniczy Lecigon®.

Zmiana z leczenia skojarzonego lewodopą/karbidopą i agonistą dopaminy na produkt leczniczy Lecigon®

Podczas zmiany z leczenia agonistą dopaminy na monoterapię produktem leczniczym Lecigon®, należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia objawów odstawienia agonisty dopaminy i unikać nagłego odstawienia agonisty dopaminy.

Monitorowanie leczenia

Po początkowym zwiększeniu dawki dawka poranna i dawka podtrzymująca są modyfikowane w ciągu kilku tygodni. Produkt leczniczy Lecigon® jest początkowo podawany w monoterapii. W razie potrzeby można jednocześnie stosować inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu choroby Parkinsona. W przypadku przerwania lub zmiany leczenia innymi

produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona może zajść konieczność modyfikacji dawki produktu leczniczego Lecigon®.

Nagłe pogorszenie odpowiedzi na leczenie z nawracającymi fluktuacjami ruchowymi powinno wzbudzić podejrzenie, że zgłębnik wprowadzony do dwunastnicy lub jelita czczego uległ przemieszczeniu do żołądka. Lokalizację zgłębnika należy określić w badaniu RTG. Jeśli pozycja jest nieprawidłowa, koniec zgłębnika należy przenieść do dwunastnicy lub górnego odcinka jelita czczego.

Leczenie związane z otępieniem

W przypadku podejrzenia lub rozpoznania otępienia ze zmniejszonym progiem dezorientacji pompa powinna być obsługiwana wyłącznie przez personel medyczny lub opiekuna.

Nadużywanie produktu leczniczego

Jeśli zachodzi podejrzenie o nadużywanie produktu leczniczego, pompa używana do podawania produktu leczniczego Lecigon® (Crono LECIG) jest wyposażona w funkcję blokady. Ta funkcja uniemożliwia pacjentowi zmianę ustawień pompy.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ma odpowiedniego zastosowania produktu leczniczego Lecigon® u dzieci i młodzieży we wskazaniu zaawansowana choroba Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi oraz hiperkinezą lub dyskinezą.

Osoby w podeszłym wieku

Stosowanie lewodopy, karbidopy i entakaponu u pacjentów w podeszłym wieku oparte jest na rozległych doświadczeniach. Dawki dla wszystkich pacjentów, w tym dla osób w podeszłym wieku, są dostosowywane indywidualnie poprzez ich zwiększenie.

Zaburzenia czynności wątroby

Dawkowanie produktu leczniczego Lecigon® jest dostosowywane indywidualnie poprzez zwiększenie do dawki zapewniającej optymalny efekt (co odpowiada indywidualnie zoptymalizowanej ekspozycji w osoczu na lewodopę, karbidopę i entakapon). W związku z tym, wpływ zaburzeń czynności wątroby na ekspozycję na lewodopę, karbidopę i entakapon jest brany pod uwagę przy ustalaniu dawki. Eliminacja entakaponu jest zmniejszona u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby. Nie należy stosować produktu leczniczego Lecigon® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Dawkowanie produktu leczniczego Lecigon® jest dostosowywane indywidualnie poprzez zwiększenie do dawki zapewniającej optymalny efekt (co odpowiada indywidualnie zoptymalizowanej ekspozycji w osoczu na lewodopę, karbidopę i entakapon). W związku z tym, przy ustalaniu dawki bierze się pod uwagę wpływ zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na lewodopę, karbidopę i entakapon. Zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na farmakokinetykę entakaponu. Brak specjalnych badań farmakokinetycznych

dotyczących lewodopy i karbidopy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów poddawanych dializie.

Przerwanie leczenia

Leczenie produktem leczniczym Lecigon® można przerwać w dowolnym momencie, usuwając zgłębnik i pozostawiając ranę do zagojenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w przypadku konieczności nagłego zmniejszenia dawki lub konieczności przerwania leczenia produktem leczniczym Lecigon®, zwłaszcza jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwpsychotyczne. W przypadku przerwania leczenia pacjent powinien otrzymać leczenie alternatywne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lecigon® to żel do ciągłego podawania dojelitowego (do dwunastnicy lub górnego odcinka jelita czczego). Do podawania produktu leczniczego Lecigon® można stosować wyłącznie pompę Crono LECIG (CE 0476). **Do przenośnej pompy dołączona jest instrukcja obsługi.**

Przed wykonaniem przezskórnej gastrostomii endoskopowej z założeniem na stałe zgłębnika do jelita czczego (PEG-J) należy rozważyć założenie tymczasowego zgłębnika nosowo-dwunastniczego lub nosowo-jelitowego w celu ustalenia, czy pacjent reaguje korzystnie na tę metodę leczenia. W przypadkach, gdy lekarz uzna, że ocena ta nie jest konieczna, można odstąpić od fazy próby z użyciem zgłębnika nosowo-jelitowego i rozpocząć leczenie bezpośrednio, zakładając zgłębnik PEG-J. W przypadku długotrwałego podawania, żel należy podawać za pomocą przenośnej pompy bezpośrednio do dwunastnicy lub górnego odcinka jelita czczego przez zgłębnik założony na stałe podczas przezskórnej gastrostomii endoskopowej. Zgłębnik ten składa się z zewnętrznego zgłębnika przebrzusznego oraz zgłębnika wewnętrznego. Alternatywnie, można rozważyć radiologiczną gastrojejunostomię, jeśli z jakiegokolwiek przyczyny przeprowadzenie przezskórnej gastrostomii endoskopowej nie jest odpowiednie. Zabieg chirurgiczny i modyfikację dawki należy przeprowadzić we współpracy z kliniką neurologii.

Wymiana wkładu

Aby użyć nowego wkładu, należy umieścić go w przenośnej pompie, a system podłączyć do zgłębnika w celu podania, zgodnie z instrukcją. Wkład jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku i nie powinien być używany dłużej niż 24 godziny. Pompę dozującą z zainstalowanym wkładem można nosić na ciele do 16 godzin. Podczas leczenia w ciągu nocy pompy nie należy nosić na ciele, ale można ją np. ustawić na stoliku nocnym. Po otwarciu wkładu można używać do następnego dnia, tj. do 24 godzin od pierwszego otwarcia. Wkład jest usuwany z pompy po 24 godzinach użytkowania lub po wyczerpaniu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Pod koniec terminu ważności żel może stać się lekko żółty lub czerwony. Nie wpływa to na stężenie leku ani na efekty leczenia.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, dopa i pochodne dopy, kod ATC: N04BA03

Lecigon® to połączenie lewodopy, karbidopy jednowodnej i entakaponu (w stosunku 4:1:4) w żelu do ciągłej infuzji jelitowej w zaawansowanej chorobie Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezją/dyskinezją.

Według aktualnej wiedzy, objawy choroby Parkinsona związane są z brakiem dopaminy w ciele prążkowanym. Dopamina nie przenika przez barierę krew-mózg.

Lewodopa, metaboliczny prekursor dopaminy, przenika przez barierę krew-mózg i łagodzi objawy choroby. Ponieważ lewodopa jest intensywnie metabolizowana obwodowo w tkankach, tylko niewielka część podanej dawki dociera do ośrodkowego układu nerwowego, gdy lewodopa jest podawana bez inhibitorów enzymów metabolicznych.

Karbidopa jest obwodowym inhibitorem DDC, który zmniejsza obwodowy metabolizm lewodopy do dopaminy, dzięki czemu więcej lewodopy jest dostępnej dla mózgu. Gdy dekarboksylacja lewodopy jest zmniejszona przez jednoczesne podawanie inhibitora DDC, można zastosować mniejszą dawkę lewodopy i zmniejszyć częstość występowania działań niepożądanych, takich jak nudności.

Kiedy dekarboksylaza jest hamowana przez inhibitor DDC, COMT staje się dominującym obwodowym szlakiem metabolicznym. Entakapon jest odwracalnym, specyficznym i głównie obwodowo działającym inhibitorem COMT przeznaczonym do równoczesnego podawania z lewodopą. Entakapon zmniejsza klirens lewodopy z krwi, powodując zwiększenie AUC w profilu farmakokinetycznym lewodopy. W konsekwencji odpowiedź kliniczna na lewodopę jest przedłużona.

Infuzja dojelitowa pojedynczo testowanych dawek produktu leczniczego Lecigon® utrzymuje stężenie lewodopy w osoczu na stałym poziomie w ramach indywidualnego okna terapeutycznego.

3.1.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jaskra z wąskim kątem przesączania.
- Ciężka niewydolność serca.
- Ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Ostra faza udaru mózgu.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Podawanie nieselektywnych inhibitorów MAO i selektywnych inhibitorów MAO typu A jest przeciwwskazane podczas stosowania produktu leczniczego Lecigon®. Te inhibitory należy odstawić co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Lecigon®. Produkt leczniczy Lecigon® można podawać jednocześnie z zalecaną dawką inhibitora MAO o selektywnym działaniu względem MAO typu B (np. chlorowodorkiem selegiliny).
- Stany, w których przeciwwskazane jest stosowanie leków adrenergicznych, np. guz chromochłonny, nadczynność tarczycy i zespół Cushinga.

- Przebyty złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) i (lub) bezurazowy rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza).
- Podejrzane, niezdiagnozowane zmiany skórne lub czerniak w wywiadzie (lewodopa może aktywować czerniaka złośliwego).

3.1.6 Przedawkowanie

Najbardziej widocznymi klinicznymi objawami przedawkowania lewodopy i karbidopy są dystonia i dyskineza. Kurcz powiek może być wczesnym objawem przedawkowania. Pirydoksyna nie przeciwdziała wpływowi produktu leczniczego Lecigon®. Należy zastosować monitorowanie elektrokardiograficzne i uważnie obserwować pacjenta pod kątem rozwoju zaburzeń rytmu serca. W razie potrzeby należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwarytmiczne. Należy wziąć pod uwagę możliwość przyjęcia przez pacjenta innych produktów leczniczych razem z produktem leczniczym Lecigon®. Przydatność dializy w leczeniu przedawkowania nie jest znana. Dane obejmują pojedyncze przypadki przedawkowania, w których największe zgłaszane dawki dobowe lewodopy i entakaponu w postaci doustnej wynosiły, odpowiednio, co najmniej 10 000 mg i 40 000 mg. Ostre przedmiotowe i podmiotowe objawy w tych przypadkach obejmowały pobudzenie, splątanie, śpiączkę, bradykardię, częstoskurcz komorowy, oddech Cheyne'a-Stokesa, zmianę zabarwienia skóry, języka i spojówek oraz zmianę zabarwienie moczu.

3.1.7 Działania niepożądane

3.1.7.1 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Oczekiwany profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Lecigon® ustalono w oparciu o dostępne dane pochodzące z badań klinicznych i doświadczeń w okresie po wprowadzeniu do obrotu lewodopy i karbidopy w żelu do podania dojelitowego oraz lewodopy, karbidopy i entakaponu w postaci doustnej.

Do działań niepożądanych związanych z lekiem, które występują często podczas stosowania lewodopy i karbidopy w postaci żelu do podania dojelitowego i które mogą w związku z tym występować podczas stosowania produktu leczniczego Lecigon®, należą nudności i dyskineza. Działania niepożądane związane z urządzeniem i zabiegiem, które występują często w przypadku stosowania lewodopy i karbidopy w postaci żelu do podania dojelitowego i które mogą w związku z tym występować podczas stosowania produktu leczniczego Lecigon®, obejmują bóle brzucha, powikłania związane z wprowadzeniem zgłębnika, nadmierne tworzenie ziarniny, rumień w miejscu nacięcia, pooperacyjne zakażenie rany, wydzielina po zabiegu, ból związany z zabiegiem oraz reakcję w miejscu nacięcia. Większość z tych działań niepożądanych zgłaszano na wczesnym etapie badań, po zabiegu przezskórnej gastrostomii endoskopowej, i występowały one w ciągu pierwszych 28 dni.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania lewodopy, karbidopy i entakaponu w postaci doustnej są dyskinezy (dotyczące około 19% pacjentów); objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności i biegunka (występujące u, odpowiednio, około 15% i 12% pacjentów); zaburzenia mięśni i tkanki łącznej (występujące u około 12% pacjentów); i nieszkodliwe zabarwienie moczu na kolor czerwono-brązowy (chromaturia) (występujące u około 10% pacjentów). W badaniach klinicznych z

zastosowaniem doustnych produktów lewodopy, karbidopy i entakaponu lub entakaponu w skojarzeniu z lewodopą i inhibitorem DDC stwierdzono ciężkie działania niepożądane w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego (niezbyt często) i obrzęku naczynioruchowego (rzadko). Ciężkie zapalenie wątroby, głównie z elementami cholestazy, rhabdmioliza i złośliwy zespół neuroleptyczny mogą wystąpić po doustnym podaniu lewodopy, karbidopy i entakaponu, chociaż w badaniach klinicznych nie stwierdzono żadnego przypadku.

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne dotyczące produktu leczniczego Lecigon®, w którym udział wzięło 11 pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona. Działaniami niepożądanymi uważanymi za związane ze stosowaniem produktu leczniczego Lecigon® były: ból głowy, nudności i zawroty głowy. W tym dwudniowym badaniu nie zgłoszono żadnych poważnych działań niepożądanych. Uważa się, że żadne działania niepożądane nie były związane z pompą podczas podawania produktu leczniczego Lecigon®.

3.1.7.2 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z produktem leczniczym, wyrobem i zabiegiem, obserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu lewodopy, karbidopy w postaci żel do podania dojelitowego oraz lewodopy, karbidopy i entakaponu w postaci doustnej, zestawiając je według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. W przypadku lewodopy, karbidopy i entakaponu w postaci doustnej działania niepożądane wymienione w Tab. 5 zebrano na podstawie badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i danych zebranych po wprowadzeniu entakaponu do obrotu w leczeniu skojarzonym z lewodopą i inhibitorem DDC.

Tab. 5. Działania niepożądane - Lecigon®.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana
Zdarzenia niepożądane związane z lekiem					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego		Niedokrwistość	Leukopenia, trombocytopenia		Agranulocystoza
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Spadek masy ciała	Podwyższony poziom aminokwasów (podwyższony poziom kwasu metylomalonowego) Podwyższony poziom homocysteiny we krwi Zmniejszony apetyt Przybranie na wadze Niedobór witaminy B6			

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Częstość nieznana
		Niedobór witaminy B12			
Zaburzenia psychiatryczne	Niepokój Depresja Bezsenna	Koszmary senne Pobudzenie Dezorientacja Omamy Zaburzenia kontroli impulsów Zaburzenia psychotyczne Napady snu Zaburzenia snu	Samobójstwo Dezorientacja Euforia Strach Zwiększone libido Próby samobójcze/zachowania samobójcze	Nietypowe myśli	Zespół dysregulacji dopaminy
Zaburzenia układu nerwowego	Dyskinezja Choroba Parkinsona/ Zaostrzenie parkinsonizmu (np. bradykinezja)	Zawroty głowy Dystonia Ból głowy Hipoestezja Zjawisko on-off Parestezje Polineuropatia Senność Omdlenie Drżenie Hiperkinezja	Ataksja Konwulsje		Złośliwy zespół neuroleptyczny Zaburzenia pamięci Ośpienie
Zaburzenia oka		Nieostre widzenie	Jaskra z zamkniętym kątem przesączania Kurcz powiek Podwójne widzenie Niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego		
Zaburzenia serca		Nieregularne tętno Choroba niedokrwienna serca inna niż zawał mięśnia sercowego (np. dławica piersiowa)	Kołatanie serca Zawał mięśnia sercowego		
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie ortostatyczne	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze	Zapalenie żył		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność Ból ustno-gardłowy Zachłostowe zapalenie płuc	Dysfonia	Nieprawidłowy wzorzec oddychania	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności Zaparcia Biegunka	Powiększenie obwodu brzucha Ból brzucha Dyskomfort w jamie brzusznej Suchość błony śluzowej jamy ustnej Zaburzenia smaku Nistrawność Dysfagia Wzdęcia Wymioty	Zapalenie jelita grubego Krwotok z przewodu pokarmowego Nadmierne ślinienie	Bruksizm Ból języka Czkawka Przebarwienia śliny	

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych		Zapalenie wątroby z głównie elementami cholestatycznym
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Kontaktowe zapalenie skóry Nadpotliwość Świąd Wysypka	Łysienie Rumień Pokrzywka Przebarwienia skóry, włosów, paznokci i potu	Czerniak złośliwy Obrzęk naczyń naczynioruchowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni i tkanek oraz ból mięśniowo-szkieletowy	Ból stawów Skurcze mięśni Ból szyi			Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Chromaturia	Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Priapizm	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia Ból w klatce piersiowej Zmęczenie Zaburzenia chodu Ból Obrzęki obwodowe	Dyskomfort		
Urazy, zatrucia i komplikacje związane z podaniem	Upadek				
Działania niepożądane związane z urządzeniem dozującym i zabiegiem					
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	Pooperacyjna infekcja rany	Zapalenie tkanki łącznej w miejscu nacięcia Infekcja pozabiegowa	Ropień pooperacyjny		Posocznica
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ból brzucha	Dyskomfort w rejonie brzucha Ból nadbrzusza Zapalenie otrzewnej Odma otrzewnowa	Bezoar Niedokrwienne zapalenie jelita grubego Niedokrwienne przewodu pokarmowego Niedrożność przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki Krwotok z jelita cienkiego Wrzód jelita cienkiego Perforacja jelita grubego Wgłobienie		Perforacja żołądka Perforacja przewodu pokarmowego Niedokrwienne jelita cienkiego Perforacja jelita cienkiego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna ziarnina				

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Komplikacje w zakresie umieszczania urządzenia	Przemieszczenie urządzenia Niedrożność urządzenia			
Urazy, zatrucia i komplikacje związane z podaniem	Rumień w miejscu nacięcia Wysięk po zabiegu Ból po procedurze Reakcja w miejscu procedury	Powikłanie stomii żołądkowo-jelitowej Ból w miejscu nacięcia Niedrożność jelit Powikłania pozabiegowe Dyskomfort pozabiegowy Krwotok pozabiegowy			

3.1.8 Kompetencje personelu medycznego

Zmniejszona zdolność obsługi systemu (pompy, zgłębników) może prowadzić do wystąpienia powikłań. W takich przypadkach opiekun (np. pielęgniarka, pomoc pielęgniarska lub bliski krewny) powinien pomagać pacjentowi.

W przypadku podejrzenia lub rozpoznania otępienia ze zmniejszonym progiem dezorientacji pompa powinna być obsługiwana wyłącznie przez personel medyczny lub opiekuna.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie preparat Lecigon® nie jest refundowany na terenie Polski, co stanowi niezaspokojoną potrzebę pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Lecigon®

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.

W związku z powyższym, Lecigon® kwalifikuje się do poziomu refundacji poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zestawienie cen przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Ceny Lecigon®.

Kategoria	Lecigon®
Cena zbytu netto (PLN)	
Urzędowa cena zbytu (PLN)	
Cena hurtowa brutto (PLN)	
Cena detaliczna (PLN)	
Wysokość limitu finansowania (PLN)	
Odpłatność (%)	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	
Koszt NFZ (PLN)	

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; n.d. – nie dotyczy.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz.907), zwanej dalej ustawą refundacyjną lub ustawą o refundacji.

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS) oparty na założeniu, że

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 7. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 7. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto (PLN)	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Lecigon®

W analizie uwzględniono opcje refundacji wnioskowanych prezentacji preparatu Lecigon® w ramach nowej grupy limitowej.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.

Uzasadnienie kwalifikacji do nowej grupy limitowej

Analizowana technologia może zostać zakwalifikowana do nowej, odrębnej grupy limitowej. Wnioskowana technologia stanowi połączenie 3 substancji czynnych należących lewodopy i karbidopy (lewodopa jest prekursorem dopaminy uzupełniającym endogenną dopaminę w mózgu i jest stosowana wyłącznie z dodatkiem inhibitora pozamózgowej dekarboksylazy aromatycznych aminokwasów, tj. karbidopy, co powoduje znaczne zwiększenie dostępności lewodopy dla mózgu, wydłuża jej czas półtrwania, pozwala zmniejszyć dawkę i ograniczyć występowanie działań niepożądanych), a także inhibitora katecho-O-metylotransferazy - entakaponu. Dwie wymienione substancje są aktualnie refundowane, w ramach następującej grupy limitowej:

- lewodopa + karbidopa: grupa 1162.0, Lewodopa, karbidopa.

Natomiast entakapon nie jest obecnie refundowany.

Należy podkreślić, że w chwili obecnej, w przypadku leczenia choroby Parkinsona, nie jest refundowany żaden 3-lekowy preparat, w tym preparat stanowiący połączenie: lewodopa + karbidopa + inhibitor COMT. Na liście refundacyjnej dostępne są jedynie leki proste (preparaty w skład których wchodzi pojedyncza substancja czynna) oraz leki złożone z dwóch substancji. Istnieją zatem następujące przesłanki ustawowe, które wskazują na konieczność utworzenia odrębnej grupy limitowej dla analizowanego leku:

- wnioskowana technologia ma inną nazwę międzynarodową niż inne leki obecnie refundowane w Polsce w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu;
- ze względu na połączenie trzech różnych substancji, mechanizm działania wnioskowanej technologii nie jest zbliżony do innych leków obecnie refundowanych w Polsce w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

Powyższe argumenty, powodują, że wnioskowany lek zgodnie z zapisem art. 15 ust. 2 Ustawy Refundacyjnej wymaga utworzenia odrębnej grupy limitowej.

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania preparatu Lecigon® w leczeniu

choroby Parkinsona. W Tab. 8. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące terapii zaawansowanej choroby Parkinsona bez względu na wnioskowaną interwencję.

Tab. 8. Wcześniejsze rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące terapii zaawansowanej choroby Parkinsona.

Nr zlecenia	Preparat	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
149/2023	Produodopa, Foslevodopum, Foscarbidopum, Roztwór do infuzji, (240 mg 12 mg)/ml, 7, fiol. 10 ml, GTIN: 08054083025162	Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10: G.20) - program lekowy	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2024 z 4 marca 2024 roku: pozytywne, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do poziomu porównywalnego z aktualnie stosowanym w ramach programu lekowego produktem DuoDopa. Uzasadnienie stanowiska: - Produodopa wykazuje podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania. - Technologia nie wykazuje znaczących różnic w skuteczności i bezpieczeństwie nad dostępnymi i refundowanymi obecnie technologiami, czy to w ramach programu B.90 czy też JGP. - Ewentualne finansowanie produktu Produodopa jest zgodne z polityką opartą na wartości dla pacjenta.	Rekomendacja nr 18/2024 z 8 marca 2024 r.: Negatywna. Uzasadnienie stanowiska : Produodopa nie wykazuje znaczących różnic w skuteczności i bezpieczeństwie nad dostępnymi i refundowanymi obecnie technologiami oraz występuje wzrost wydatków płatnika publicznego i niepewność dot. całkowitej liczby pacjentów włączanych do przedmiotowego programu lekowego.
113/2017	Dacepton, Apomorphini hydrochloridum hemihydricum, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 fiol. 20 ml, EAN: 5909991247904	Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym (ICD-10 G20) - program lekowy	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 151/2017 z 14.12.2017: negatywne w ramach wnioskowanego programu lekowego; pozytywne w ramach aktualnego programu 0 G.20)", w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny i korzystniejszej propozycji instrumentów dzielenia ryzyka z wykorzystaniem cappingu. Uzasadnienie stanowiska:	Rekomendacja nr 84/2017 z 21.12.2017: pozytywna w ramach wnioskowanego programu lekowego pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Uzasadnienie stanowiska: Spodziewane korzyści kliniczne we wskazanej grupie chorych.

			Potwierdzona skuteczność leczenia.	
226/2016	Duodopa, (levodopum carbidopum), żel dojelitowy, 20 mg/ml 5 mg/ml, 1 szt - 7 kasetek po 100 m, EAN 5909990419135	Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20) - program lekowy	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2017 z 17.03.2017: pozytywne pod warunkiem obniżenia ceny do wysokości zapawniającej osiągnięcie progu efektywności kosztowej, Uzasadnienie stanowiska: Dobrze udokumentowana skuteczność leku, jednak znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej.	Rekomendacja nr 18/2017 z 21.03.2017: pozytywna. Uzasadnienie stanowiska: Spodziewane korzyści kliniczne w wąskiej, wyselekcjonowanej grupie chorych, u których inne metody leczenia przyjęte w tym wskazaniu przestały być skuteczne lub są nietolerowane.
158/2015	Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,088 mg, 30 szt., EAN 5909990804405; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,018 mg, 30 szt., EAN 5909990804443; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35, 30 szt., EAN 5909990804467; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 100 szt., EAN 5909990804474; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 100 szt., EAN 5909990804498; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 30 szt., EAN 5909990804481	Leczenie objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania - zjawisko „on-off”)	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2016, 15/2016, 16/2016, 17/2016, 18/2016, 19/2016 z 04.02.2016: pozytywne w ramach istniejącej grupy limitowej - 170.0 „Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminergicznych”, jako leku wydawanego pacjentom w aptece na receptę za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Uzasadnienie stanowiska: Lek rekomendowany przez wytyczne; biorąc pod uwagę fakt podobnej wartości terapeutycznej, koszt terapii pramipeksolem nie powinien być wyższy od kosztu leczenia ropinirolem, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak z perspektywy pacjenta.	Rekomendacja nr 9/2016 z 08.02.2016: negatywna. Uzasadnienie stanowiska: W opinii Prezesa Agencji wnioskowana technologia może stanowić opcję terapeutyczną dla pacjentów z chorobą Parkinsona a jej objęcie refundacją rozszerzyłoby możliwości leczenia w tym wskazaniu, jednakże finansowanie ze środków publicznych powinno mieć miejsce wyłącznie w przypadku obniżenia kosztów terapii do poziomu kosztów terapii pirybedylem w perspektywie wspólnej.
233/2014	APO-go PFS, Apomorphini hydrochloridum, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampułko-strzykawek po 10 ml, EAN 5909991000240; APO-go PEN, Apomorphini hydrochloridum, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml, EAN 5909991000233	Leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 360/2014 i 361/2014 z 15.12.2014: pozytywne pod warunkiem zastosowania korzystniejszego instrumentu podziału ryzyka. Uzasadnienie stanowiska: Lek o udowodnionej skuteczności.	Rekomendacja nr 258/2014 i 259/2014 z 15.12.2014: pozytywna. Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe w postaci badań randomizowanych z grupą kontrolną oraz obserwacyjnych w sposób wystarczający potwierdzają skuteczność wnioskowanej technologii.
158/2013	Parkopan (trihexyphenidyl), tabletki a 5 mg	Choroba Parkinsona	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 297/2014 z 06.10.2014: negatywna Uzasadnienie stanowiska: Zdaniem eksperta lek ten jest obecnie już historyczny, nie wymaga refundowania, można go zastąpić dostępnym biperidenem (Akineton).	Rekomendacja nr 226/2014 z 06.10.2014: negatywna Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dalsze finansowanie ze środków publicznych Parkopanu we wnioskowanych wskazaniach nie znajduje uzasadnienia.

145/2013	Dacepton, apomorphini hydrochloridum, roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji, 10 mg/ml (50 mg/5ml), ampułki 5 ml, EAN 5909990959600	Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie - program lekowy	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 174/2013 z 19.08.2013: pozytywne Uzasadnienie stanowiska: Lek skuteczny.	Rekomendacja nr 108/2013 z 19.08.2013: Uzasadnienie stanowiska: Odnaleziono wyniki badań klinicznych potwierdzające skuteczność tej metody we wnioskowanej populacji. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, iż wnioskowana technologia jest jednoznacznie rekomendowana przez światowe towarzystwa naukowe, finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zasadne.
047/2012	Neupro, rotigotyna, plastry, 4 mg/24 h, 7 plastrów, Neupro, rotigotyna, plastry, 4 mg/24 h, 28 plastrów, Neupro, rotigotyna, plastry, 6 mg/24 h, 7 plastrów, Neupro, rotigotyna, plastry, 6 mg/24 h, 28 plastrów, Neupro, rotigotyna, plastry, 8 mg/24 h, 7 plastrów, Neupro, rotigotyna, plastry, 8 mg/24 h, 28 plastrów	Leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze Stosowaniem lewodopy.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2012, 53/2012, 54/2012, 55/2012, 56/2012, 57/2012 z 22.08.2012: negatywne Uzasadnienie stanowiska: Rotigotyna ma podobną skuteczność jak ropinirol, jest jednak znacznie droższa.	Rekomendacja nr 42/2012, 43/2012, 44/2012, 45/2012, 46/2012, 47/2012 z 22.08.2012: negatywne Uzasadnienie stanowiska: Wyniki porównań pośrednich i bezpośrednich rotigotyny z komparatorami proponowanymi w materiałach dostarczonych przez Wnioskodawcę, nie wskazują istotnych statystycznie różnic na korzyść rotigotyny w zakresie istotnych klinicznie badanych punktów końcowych, natomiast w grupach rotigotyny istotnie statystycznie częściej obserwowano dyskinezy. Wyniki analiz ekonomicznych Wnioskodawcy jednoznacznie wskazują, że objęcie rotigotyny refundacją wygeneruje wyższe koszty inkrementalne zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i poszerzonej perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia + pacjent).
046/2012	Duodopa (levodopum+carbidopum), żel dojelitowy, 20 mg/ml+5 mg/ml, 7 kasetek po 100 ml	Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona - program lekowy	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2012 z 10.09.2012: pozytywne pod warunkiem obniżenia ceny. Uzasadnienie stanowiska: Rada podziela ocenę The Movement Disorder Society zgodnie z którą dostępne wyniki badań wskazują, że dojelitowe wlewy lewodopy są terapią prawdopodobnie skuteczną w przypadku fluktuacji ruchowych i dyskinez. Stosowanie tej metody jest związane z akceptowalnym ryzykiem powikłań. Biorąc pod uwagę próg opłacalności wynoszący 99 543 zł/QALY przedmiotowa	Rekomendacja nr 64/2012 z 10.09.2012: pozytywna. Uzasadnienie stanowiska: W ocenie Prezesa Agencji, przedmiotowa technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją z uwagi na spodziewane korzyści kliniczne w wąskiej, wyselekcjonowanej grupie chorych, u których inne metody leczenia przyjęte w tym wskazaniu przestały być skuteczne lub są nietolerowane. Ponadto stosowanie przedmiotowej technologii jest związane z akceptowalnym ryzykiem powikłań.

			technologia jest nieopłacalna ze względu na znacznie przekroczony wskaźnik ICUR.	
11/4/2010	Ropinirolum	Choroba Parkinsona	Zlecenie dotyczące usunięcia z listy leków refundowanych.	Zlecenie dotyczące usunięcia z listy leków refundowanych.
10/4/2010	Trihexyphenidylum	Choroba Parkinsona	Zlecenie dotyczące usunięcia z listy leków refundowanych.	Zlecenie dotyczące usunięcia z listy leków refundowanych.
9/4/2010	Biperidenum	Choroba Parkinsona	Zlecenie zamknięto pismem MZ-PL-460-14444-31/GB/13 z dnia 15.01.2013 r.	Zlecenie zamknięto pismem MZ-PL-460-14444-31/GB/13 z dnia 15.01.2013 r.
45/13/2010	Preparat złożony levodopum, carbidopum, entacaponum (Stalevo®)	Choroba Parkinsona	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 45/13/2010 z 21.06.2010: negatywne. Uzasadnienie stanowiska: Rada uznała, że wobec poprzedniego negatywnego stanowiska dotyczącego entakaponu oraz wyższego kosztu preparatu złożonego Stalevo® niż koszt poszczególnych składników preparatu, nie ma podstaw do rekomendowania finansowania tego produktu leczniczego ze środków publicznych.	Brak.
14/1/2010	Piribedilum (Pronoran®)	Choroba Parkinsona	Zlecenie zamknięto pismem MZ-PL-460-14444-31/GB/13 z dnia 15.01.2013 r.	Zlecenie zamknięto pismem MZ-PL-460-14444-31/GB/13 z dnia 15.01.2013 r.
16/05/2009	rasagilina (Azilect®)	Zespół i choroba Parkinsona	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 16/05/2009 z 02.03.2009: negatywne. Uzasadnienie stanowiska: Wnioskodawca nie przedstawił analiz porównujących rasagilinę do selegiliny, leku z tej samej grupy inhibitorów MAO-B, powszechnie stosowanego, dużo mniej kosztownego i refundowanego ze środków publicznych w Polsce. Rasagilina jest efektywna w porównaniu do placebo, ale brak możliwości porównania z selegiliną uniemożliwia określenie wartości terapeutycznej w warunkach praktyki klinicznej oraz jest przyczyną niskiej wiarygodności analiz ekonomicznych. Dodatkowym argumentem za stosowaniem rasagiliny miałyby być jej domniemane działanie neuroprotekcyjne, ale nie przedstawiono wiarygodnych danych wskazujących na takie działanie u chorych na chorobę Parkinsona.	Brak.

15/05/2009	Rotygotyna (Neupro®)	Zespół i choroba Parkinsona	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 15/05/2009 z 02.03.2009: negatywne. Uzasadnienie stanowiska: Przedstawione dowody naukowe wskazują, że jakkolwiek rottygotyna ma przewagę nad placebo w zakresie kontroli objawów choroby Parkinsona, jednak jest mniej skuteczna od innego agonisty dopaminy - ropirinolu, leku obecnie refundowanego ze środków publicznych w Polsce. Nie przedstawiono dowodów, iż odmienna od innych leków stosowanych w tym schorzeniu droga podania - system transdermalny, przekłada się na dodatkowy efekt terapeutyczny lub jest bezpieczniejsza dla pacjenta. Przedstawione analizy ekonomiczne są niewiarygodne i nie pozwalają na wnioskowanie co do kosztów terapii rottygotyną. Wyraźnie wyższy koszt jednostkowy leku oraz niższa od porównywanego preparatu efektywność kliniczna sugerują jednak, że terapia rottygotyną jest droższa i nie daje przy tym dodatkowych korzyści klinicznych.	Brak.
17/05/2009	Entakapon (Comtess®)	Zespół i choroba Parkinsona	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 17/05/2009 z 02.03.2009: negatywne. Uzasadnienie stanowiska: Przedstawione dowody naukowe wskazują na przewagę entakaponu nad placebo w zakresie kontroli objawów choroby Parkinsona, ale sugerują również niższą efektywność kliniczną od innych preparatów stosowanych w połączeniu z lewodopą. Koszt terapii entakaponem jest bardzo wysoki i nie znajduje uzasadnienia w lepszej efektywności klinicznej lub bezpieczeństwie leczenia. Przedstawiona przez wnioskodawcę nieaktualna i niewiarygodna analiza ekonomiczna uniemożliwia ocenę efektywności ekonomicznej oraz wpływu refundacji na budżet.	Brak.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Lecigon®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 26.05.2025):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://hsric.nlm.nih.gov/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Agencja	Wskazanie	Ocena
NICE 2022	Lewodopa, monohydrat karbidopy i entakapon w postaci żelu do podawania dojelitowego w leczeniu objawów zaawansowanej choroby Parkinsona	Anulowana Panel stwierdził, że przeprowadzenie oceny nie byłoby efektywnym wykorzystaniem zasobów NHS. Temat zostanie formalnie usunięty z programu prac NICE.
SMC 2024	Lewodopa/karbidopa/entakapon (Lecigon®) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezją lub dyskinezą, gdy dostępne doustne połączenia produktów leczniczych na chorobę Parkinsona nie przyniosły zadowalających wyników.	Negatywna W badaniu farmakokinetycznym fazy I, u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona reagującą na lewodopę, dostosowana do dawki ekspozycja na lewodopę była znacząco wyższa w przypadku leczenia produktem Lecigon® w porównaniu z żelem dojelitowym zawierającym monohydrat lewodopy/karbidopy. Firma przedkładająca wniosek nie przedstawiła wystarczająco solidnej analizy klinicznej lub ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC. Niniejsza opinia uwzględnia poglądy ze spotkania z udziałem pacjentów i klinicystów.

AWMSG 2023	Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezją lub dyskinezą, gdy dostępne doustne połączenia produktów leczniczych na chorobę Parkinsona nie przyniosły zadowalających wyników.	Pozytywna z ograniczeniami Lewodopa/karbidopa/entakapon (Lecigon®) jest zalecany jako opcja do ograniczonego stosowania w ramach NHS Wales. Lewodopa/karbidopa/entakapon (Lecigon®) jest zarejestrowany do leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona z ciężkimi wahaniem ruchowymi i hiperkinezją lub dyskinezą, gdy dostępne doustne kombinacje produktów leczniczych na chorobę Parkinsona nie przyniosły zadowalających rezultatów. Lewodopa/karbidopa/entakapon (Lecigon®) jest ograniczony w ramach licencjonowanego wskazania dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do głębokiej stymulacji mózgu. Lewodopa/karbidopa/entakapon (Lecigon®) nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS Wales poza tą subpopulacją. Zalecenie to ma zastosowanie wyłącznie w okolicznościach, w których wykorzystywany jest zatwierdzony Wales Patient Access Scheme (WPAS) lub gdy cena katalogowa/umowna jest równoważna lub niższa od ceny WPAS.
NCPE 2022	Żel dojelitowy lewodopa/karbidopa/entakapon Lecigon® wskazany do leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezją lub dyskinezą, gdy dostępne doustne połączenia produktów leczniczych na chorobę Parkinsona nie przyniosły zadowalających wyników.	Negatywna zmieniona na pozytywną Pełna HTA nie jest zalecana. NCPE zaleca, aby żel dojelitowy lewodopa/karbidopa/entakapon nie był brany pod uwagę przy refundacji w przedłożonej cenie. Zalecenie to należy rozważyć z uwzględnieniem kryteriów określonych w ustawie o zdrowiu (ustalenie cen i dostarczanie towarów medycznych) z 2013 r. HSE zatwierdziło zwrot kosztów po poufnych negocjacjach cenowych - listopad 2022 r.

HAS 2022	Lecigimon® (lewodopa/karbidopa /entakapon) - choroba Parkinsona.	Pozytywna opinia dotycząca refundacji w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezją lub ciężką dyskinezą, gdy dostępne kombinacje doustnych leków przeciwparkinsonowskich nie przyniosły zadowalających rezultatów.
ZN 2022	Lewodopa/karbidopa/entakapon w postaci żelu dojelitowego (Lecigon®) w leczeniu choroby Parkinsona.	Pozytywna z ograniczeniami Lecigon® to lek do użytku domowego, który jest dostępny na receptę w aptekach. Nazywamy to lekiem pozaszpitalnym. Taki lek kwalifikuje się do refundacji dopiero po włączeniu go do GVS. Instytut Opieki Zdrowotnej zaleca włączenie Lecigonu do wykazu 1B GVS, ale tylko wtedy, gdy poprzez dostosowanie ceny osiągnie się neutralność kosztową. Negocjacje cenowe zostały pomyślnie zakończone w lipcu 2022 r., po czym minister zdecydował o włączeniu Lecigonu® do podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.* [AOTMiT 2016]

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Obecnie w przypadku zaawansowanej choroby Parkinsona obowiązuje program lekowy B.90 leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20). W ramach programu refundowane są trzy preparaty: preparat skojarzony zawierający lewodopę i karbidopę w postaci żelu dojelitowego, preparat skojarzony zawierający foslewodopę i foskarbidopę oraz apomorfina (dwa ostatnie preparaty podawane są we wlewach podskórnych).

Dodatkowo, z kilkoma ograniczeniami, dla pacjentów dostępna jest również terapia głębokiej stymulacji mózgu, rozliczana w ramach katalogu JGP A03 Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego* oraz A04 Wszczepienie/wymiana stymulatora rdzenia kręgowego lub wymiana generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu* (leczenie szpitalne).

Zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne w leczeniu zaawansowanej postaci choroby Parkinsona, u pacjentów z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi oraz dyskinezami, pomimo stosowania zoptymalizowanej terapii złożonej (lewodopa w skojarzeniu z co najmniej jednym lekiem o odmiennym mechanizmie działania), zalecają:

- głęboką stymulację mózgu lub
- apomorfinę w postaci infuzji podskórnej lub
- dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą lub
- foslewodopę i foskaribdopę w postaci ciągłych wlewów podskórnych.

Ze względu na wcześniejsze podejście AOTMiT (AWA dla produktu Produodopa®), zdecydowano się na uwzględnienie wszystkich wymienionych technologii jako komparatorów. Należy jednak podkreślić, że preparat Duodopa® stanowi główną technologię opcjonalną względem preparatu Lecigon®. Oba produkty lecznicze wykazują istotne podobieństwa w zakresie drogi podania, postaci farmaceutycznej oraz składu podstawowego, co czyni je porównywalnymi z klinicznego punktu widzenia. Główną różnicą jest obecność entakaponu w składzie preparatu Lecigon®. Entakapon jest inhibitorem katecholo-O-metylotransferazy (COMT), który przedłuża działanie lewodopy poprzez hamowanie jej metabolizmu na obwodzie. Dzięki zastosowaniu entakaponu w preparacie Lecigon®, możliwe jest uzyskanie podobnych efektów terapeutycznych przy zastosowaniu niższych dawek lewodopy w porównaniu do preparatu Duodopa®.

Jak podkreślono wyżej, pozostałe technologie są również dostępne i możliwe do zastosowania, a w programie lekowym istnieje możliwość swobodnej zmiany terapii. W praktyce jednak Lecigon® będzie prawdopodobnie stosowany głównie u pacjentów aktualnie leczonych lub kwalifikujących się do leczenia preparatem Duodopa®.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
- Podstawowa technologia opcjonalna: - Preparat Duodopa® (20 mg/ml lewodopy + 5 mg/ml karbidopy) w postaci żelu dojelitowego w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego;	Preparat o zbliżonym składzie do wnioskowanego oraz podobnym sposobie podania Technologia zalecana w wytycznych klinicznych Technologia refundowana w Polsce
- 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.	Technologie zalecane w wytycznych klinicznych Technologie refundowane w Polsce Technologie uwzględnione we wcześniejszych wnioskach dt. leków w PL B.90

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu przegląd systematyczny powinien zawierać: *porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnym.*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.09.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce jest:

- preparat Duodopa® (skojarzenie lewodopy i karbidopy w postaci żelu dojelitowego) - refundacja w ramach programu lekowego B.90 - *Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20).*
- preparat Dacepton® (apomorfina w postaci infuzji podskórnej) - refundacja w ramach programu lekowego B.90 - *Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20).*
- preparat Produodopa® (skojarzenie foslewodopy i foskarbidopy w postaci infuzji podskórnej) - refundacja w ramach programu lekowego B.90 - *Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20).*
- głęboka stymulacja mózgu - zabieg wszczepienia stymulatora do DBS wykonywany jest w ramach leczenia szpitalnego (JGP A03 oraz A04).

Określenie sposobu i poziomu finansowania technologii opcjonalnych

Preparaty Duodopa® oraz Produodopa® są objęte refundacją w ramach katalogu B - leki dostępne w ramach programu lekowego w grupie limitowej 1162.0, *Lewodopa, karbidopa* z poziomem odpłatności bezpłatny.

Preparat Dacepton® jest objęty refundacją w ramach katalogu B - leki dostępne w ramach programu lekowego w grupie limitowej 1177.0, *Apomorfina* z poziomem odpłatności bezpłatny. W Tab. 10. zestawiono sposób i poziom finansowania preparatów [Obwieszczenie MZ].

Tab. 10. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Apomorphini hydrochloridum hemihydricum	Dacepton, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	5 fiolek a 20 ml	05909991247904	2025-10-01	2 lata	1177.0, Apomorfin	950,00	1026,00	1087,56	1087,56	B.90.	bezpłatny	0
Foslevodopum + Foscarbidopum	Produodopa, roztwór do infuzji, 240+12 mg/ml	7 fiolek po 10 ml	08054083025162	2024-07-01	2 lata	1162.0, Lewodopa, karbidopa	2568,08	2773,53	2939,93	2498,94	B.90.	bezpłatny	0
Levodopum + Carbidopum	Duodopa, żel dojelitowy, 20+5 mg/ml	1 szt. (7 kasetek po 100 ml)	05909990419135	2024-07-01	2 lata	1162.0, Lewodopa, karbidopa	2568,08	2773,53	2939,93	2939,93	B.90.	bezpłatny	0

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Lewodopa i karbidopa

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu Duodopa®, stanowiącego komparator w analizie [ChPL Duodopa].

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 listopada 2005.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 czerwca 2010.

Tab. 11. Charakterystyka komparatorów – preparat Duodopa® (lewodopa + karbidopa).

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Duodopa® 20 mg/ml + 5 mg/ml żel dojelitowy
Kod ATC	N04BA02
Substancja czynna	Lewodopa i karbidopa.
Zarejestrowane wskazanie	Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona odpowiadającej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i (lub) dyskinezy, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników.
Dawkowanie	Całkowita dawka dobową produktu Duodopa® składa się z trzech indywidualnie dostosowanych dawek podawanych przez okres około 16 godzin: porannej (bolus), ciągłej dawki podtrzymującej, oraz dawek dodatkowych (bolus). Leczenie jest zwykle podawane w okresie aktywności pacjenta. Produkt Duodopa® można podawać do 24 godzin, jeśli jest to uzasadnione względami medycznymi. Dawka poranna. Dawka poranna (bolus) jest podawana za pomocą pompy w celu szybkiego osiągnięcia stężenia terapeutycznego leku (w ciągu 10 do 30 minut). Dawkę należy obliczyć na podstawie poprzednio przyjmowanej przez pacjenta dawki porannej lewodopy + objętość konieczna do wypełnienia zgłębnika. Zazwyczaj, całkowita dawka poranna wynosi 5-10 ml, co odpowiada 100-200 mg lewodopy. Całkowita dawka poranna nie powinna przekroczyć 15 ml (300 mg lewodopy). Ciągła dawka podtrzymująca. Ciągłą dawkę podtrzymującą można zwiększać stopniowo o 2 mg/godzinę (0,1 ml/godzinę). Dawkę należy wyliczyć na podstawie wcześniej przyjmowanej przez pacjenta dobowej dawki lewodopy. W przypadku odstawienia leczenia uzupełniającego należy dostosować dawkę produktu Duodopa®. Ciągła dawka podtrzymująca jest dostosowywana indywidualnie. Powinna mieścić się w zakresie 1-10 ml/godzinę (20-200 mg lewodopy/godzinę) i zazwyczaj wynosi 2-6 ml/godzinę (40-120 mg lewodopy/godzinę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 200 ml. W wyjątkowych przypadkach konieczne może być podawanie większej dawki. Dodatkowe dawki (bolus).

	Podawane w razie konieczności, w przypadku występowania u pacjenta zespołów hipokinetycznych w ciągu dnia. Dodatkową dawkę należy dostosować indywidualnie, zazwyczaj wynosi ona 0,5-2,0 ml. W rzadkich przypadkach konieczne może być podanie większej dawki. Jeśli liczba dodatkowych dawek przekroczy 5 na dobę, należy zwiększyć dawkę podtrzymującą. Po wstępnym ustaleniu dawki, dawkę poranną, dawkę podtrzymującą oraz dawki dodatkowe należy dokładniej dostosowywać przez kilka tygodni.
Droga podania	Dojelitowo.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Duodopa® jest lekiem złożonym, będącym połączeniem lewodopy z karbidopą (w stosunku 4:1) w postaci żelu, przeznaczonego do ciągłego wlewu dojelitowego w zaawansowanej chorobie Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi oraz hiperkinezami i (lub) dyskinezami. Lewodopa jest metabolicznym prekursorem dopaminy, który po zachodzącej w mózgu dekarboksylacji do dopaminy, łagodzi objawy choroby Parkinsona. Karbidopa, która nie przenika przez barierę krewmózg, hamuje pozamózgową dekarboksylację lewodopy, co oznacza, że większa ilość lewodopy może być transportowana do mózgu i ulegać przekształceniu w dopaminę. Bez jednoczesnego podania karbidopy konieczne byłoby podanie dużo większych dawek lewodopy w celu osiągnięcia pożądanego działania. Dojelitowy wlew, z indywidualnie dostosowanymi dawkami produktu Duodopa®, utrzymuje stężenie lewodopy w osoczu na stałym poziomie, w granicach indywidualnego okna terapeutycznego.

Źródło: ChPL Duodopa

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

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

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podawania

Duodopa® jest żelem do podawania dojelitowego w sposób ciągły.* Podczas długotrwałego stosowania żel należy podawać za pomocą przenośnej pompy bezpośrednio do dwunastnicy lub górnej części jelita czczego przez założony na stałe zgłębnik wprowadzony przez przezierną endoskopową gastrostomię z umieszczonym w powłokach brzusznych zgłębnikiem zewnętrznym i wewnętrznym zgłębnikiem dojelitowym. Jeśli z jakiegoś powodu nie jest możliwe wytworzenie przezierną endoskopowej gastrostomii, można rozważyć wytworzenie gastrojejunostomii pod kontrolą radiologiczną. Wytworzenie dostępu w powłokach brzusznych oraz dostosowanie dawki leku należy przeprowadzić we współpracy z ośrodkiem neurologicznym.

Przed umieszczeniem na stałe zgłębnika dojelitowego (ang. *percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal tube* - PEG-J) z zastosowaniem przezierną endoskopowej gastrostomii należy rozważyć założenie tymczasowego zgłębnika nosowo-dwunastniczego lub

* Porównanie systemów pomp Duodopa i Lecigon przedstawiono w aneksie 2.

nosowo-dojelitowego (do jelita czczego) w celu ustalenia, czy pacjent zadowolająco reaguje na tę metodę leczenia. W przypadkach, gdy lekarz uzna, że taka ocena nie jest konieczna, można zrezygnować z testu polegającego na założeniu zgłębnika nosowo-jelitowego i rozpocząć leczenie bezpośrednio od umieszczenia zgłębnika PEG-J. Dawka powinna być dostosowana indywidualnie, aby osiągnąć u danego pacjenta optymalną odpowiedź kliniczną, co oznacza maksymalizację okresu dobrej sprawności ruchowej (faza „włączenia” - ON podczas dnia dzięki minimalizacji liczby i czasu trwania epizodów „wyłączenia” - OFF (bradykineza)) oraz minimalizacji czasu trwania stanów ON z uniemożliwiającymi prawidłowe funkcjonowanie dyskinezami.

Początkowo produkt Duodopa® powinien być podawany w monoterapii. W razie konieczności można podawać równocześnie inne produkty lecznicze stosowane w chorobie Parkinsona. Do podawania produktu Duodopa® należy stosować wyłącznie pompę CADD-legacy 1400 (znak CE). Instrukcja obsługi przenośnej pompy jest dołączona do urządzenia.

Leczenie produktem Duodopa® przy użyciu założonego na stałe zgłębnika można przerwać w dowolnym momencie, przez usunięcie zgłębnika i umożliwienie wygojenia rany. Leczenie należy następnie kontynuować podając doustne produkty lecznicze zawierające lewodopę z karbidopą.

Dawkowanie

Całkowita dawka dobową produktu Duodopa® składa się z trzech indywidualnie dostosowanych dawek podawanych przez okres około 16 godzin: porannej (bolus), ciągłej dawki podtrzymującej, oraz dawek dodatkowych (bolus). Leczenie jest zwykle podawane w okresie aktywności pacjenta. Produkt Duodopa® można podawać do 24 godzin, jeśli jest to uzasadnione względami medycznymi.

Kasetki z produktem leczniczym są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku i nie należy ich używać dłużej niż 24 godziny, nawet jeśli w kasetce pozostanie pewna ilość produktu. Nie używać powtórnie otwartej kasetki.

Pod koniec terminu ważności żel może przybrać żółtawą barwę. Nie ma to wpływu na stężenie produktu leczniczego ani przebieg leczenia.

Dawka poranna

Dawka poranna (bolus) jest podawana za pomocą pompy w celu szybkiego osiągnięcia poziomu dawki terapeutycznej (w ciągu 10 do 30 minut). Dawkę należy obliczyć na podstawie poprzednio przyjmowanej przez pacjenta dawki porannej lewodopy + objętości koniecznej do wypełnienia zgłębnika. Zazwyczaj, całkowita dawka poranna wynosi 5-10 ml, co odpowiada 100- 200 mg lewodopy. Całkowita dawka poranna nie powinna przekroczyć 15 ml (300 mg lewodopy).

Ciągła dawka podtrzymująca

Dawkę podtrzymującą można zwiększać stopniowo o 2 mg/godzinę (0,1 ml/godzinę). Dawkę należy wyliczyć na podstawie wcześniej przyjmowanej przez pacjenta dobowej dawki lewodopy. W przypadku odstawienia leczenia uzupełniającego należy dostosować dawkę produktu Duodopa®. Ciągła dawka podtrzymująca jest dostosowywana indywidualnie. Powinna mieścić się w zakresie 1-10 ml/godzinę (20-200 mg lewodopy/godzinę) i zazwyczaj

wynosi 2-6 ml/godzinę (40-120 mg lewodopy/godzinę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 200 ml. W wyjątkowych przypadkach konieczne może być podawanie większej dawki.

Przykład:

Dobowa dawka lewodopy w produkcie Duodopa®: 1640 mg/dobę

Dawka poranna (bolus): 140 mg = 7 ml (wyluczając objętość konieczną do wypełnienia zgłębnika dojelitowego)

Ciągła dawka podtrzymująca: 1500 mg/dobę 1500 mg/dobę: 20 mg/ml = 75 ml produktu Duodopa® na dobę

Dawka całkowita jest obliczana dla okresu 16 godzin: 75 ml/16 godzin = 4,7 ml/godzinę.

Dodatkowe dawki (bolus)

Podawane w razie konieczności, w przypadku występowania u pacjenta zespołów hipokinetycznych w ciągu dnia. Dodatkową dawkę należy dostosować indywidualnie, zazwyczaj wynosi ona 0,5-2,0 ml. W rzadkich przypadkach konieczne może być podanie większej dawki. Jeśli liczba dodatkowych dawek (bolus) przekroczy 5 na dobę, należy zwiększyć dawkę podtrzymującą.

Po wstępnym ustaleniu dawki, dawkę poranną (bolus), dawkę podtrzymującą oraz dawki dodatkowe (bolus) należy precyzyjnie dostosowywać przez kilka tygodni.

Monitorowanie leczenia

Nagłe pogorszenie odpowiedzi na leczenie, z nawracającymi fluktuacjami ruchowymi, powinno być podstawą podejrzenia, że dystalna część zgłębnika przemieściła się z dwunastnicy lub jelita czczego do żołądka. Położenie zgłębnika należy określić przy pomocy badania rentgenowskiego i koniec zgłębnika umieścić ponownie w dwunastnicy lub jelicie czczym.

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie jest właściwe zastosowanie produktu Duodopa® we wskazaniu leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona, odpowiadającej na lewodopę, z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi oraz hiperkinezami i (lub) dyskinezami.

Osoby w podeszłym wieku

Istnieje znaczne doświadczenie w stosowaniu lewodopy z karbidopą u osób w podeszłym wieku. U wszystkich pacjentów, w tym osób w podeszłym wieku, dawki należy dostosować indywidualnie przez miareczkowanie.

Zaburzenie czynności nerek lub wątroby

Nie badano właściwości farmakokinetycznych karbidopy i lewodopy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Dawkowanie produktu Duodopa® dostosowuje się indywidualnie przez ustalanie dawki, aż do osiągnięcia optymalnego działania (co odpowiada osobniczej optymalizacji poziomów ekspozycji osoczowej na lewodopę i karbidopę). Potencjalny wpływ zaburzenia czynności wątroby lub nerek na ekspozycję na lewodopę i

karbidopę jest zatem pośrednio uwzględniany podczas ustalania dawki. Należy zachować ostrożność dobierając dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

Przerwanie leczenia

Pacjentów należy dokładnie obserwować w przypadku nagłego zmniejszenia dawki lub gdy staje się konieczne przerwanie leczenia produktem Duodopa®, zwłaszcza jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwpsychotyczne.

W przypadku podejrzenia lub rozpoznania otępienia z obniżonym progiem dla wystąpienia splątania, pompa pacjenta powinna być obsługiwana wyłącznie przez personel pielęgniarski lub opiekuna.

Kasetkę należy podłączyć do przenośnej pompy bezpośrednio przed użyciem, a całość podłączyć do zgłębnika nosowo-dwunastniczego lub zgłębnika dodwunastniczego lub do jelita czczego do podawania leku, zgodnie z załączonymi instrukcjami.

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona; lewodopa i inhibitor dekarboksylazy, kod ATC: N04BA02.

Duodopa® jest lekiem złożonym, będącym połączeniem lewodopy z karbidopą (w stosunku 4:1) w postaci żelu, przeznaczonego do ciągłego wlewu dojelitowego w zaawansowanej chorobie Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi oraz hiperkinezami i (lub) dyskinezami. Lewodopa jest metabolicznym prekursorem dopaminy, który po zachodzącej w mózgu dekarboksylacji do dopaminy, łagodzi objawy choroby Parkinsona. Karbidopa, która nie przenika przez barierę krewmózg, hamuje pozamózgową dekarboksylację lewodopy, co oznacza, że większa ilość lewodopy może być transportowana do mózgu i ulegać przekształceniu w dopaminę. Bez jednoczesnego podania karbidopy konieczne byłoby podanie dużo większych dawek lewodopy w celu osiągnięcia pożądanego działania.

Dojelitowy wlew, z indywidualnie dostosowanymi dawkami produktu Duodopa®, utrzymuje stężenie lewodopy w osoczu na stałym poziomie, w granicach indywidualnego okna terapeutycznego.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Produkt Duodopa® jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jaskrą z wąskim kątem przesączania,
- ciężką niewydolnością serca,
- ciężkimi zaburzeniami rytmu serca,
- ostrym udarem,
- chorobami, w przypadku których podawanie leków adrenomimetycznych jest przeciwwskazane, np. guz chromochłonny, nadczynność tarczycy oraz zespół Cushinga,

- przeciwwskazane jest stosowanie z produktem Duodopa® nioselektywnych inhibitorów MAO i selektywnych inhibitorów MAO typu A. Należy przerwać podawanie tych inhibitorów co najmniej na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Duodopa®. Produkt Duodopa® można podawać równocześnie z zalecaną przez wytwórcę dawką inhibitora MAO o wybiórczym działaniu na MAO typu B (np. selegiliny chlorowodorek).

Lewodopa może aktywować czerniaka złośliwego i dlatego nie należy stosować produktu Duodopa® u pacjentów z podejrzanymi, nierozpoznanymi zmianami skórnymi lub z czerniakiem w wywiadzie.

4.3.1.5 Przedawkowanie

Najbardziej znaczącym objawem klinicznym przedawkowania lewodopy z karbidopą jest dystonia i dyskineza. Kurcz powiek może być wczesnym objawem przedmiotowym przedawkowania.

Postępowanie w przypadku ostrego przedawkowania podczas leczenia produktem Duodopa® jest ogólnie takie samo jak w przypadku ostrego przedawkowania lewodopy. Pirydoksyna nie jest jednak skuteczna w odwracaniu działania produktu Duodopa®. Należy zastosować monitorowanie EKG i dokładnie obserwować pacjenta w kierunku wystąpienia zaburzeń rytmu serca, a w razie konieczności zastosować odpowiednią terapię przeciwarytmiczną. Należy uwzględnić możliwość przyjęcia przez pacjenta innych leków oprócz produktu Duodopa®. Brak jest doświadczeń ze stosowaniem dializy, zatem przydatność dializy w leczeniu przedawkowania nie jest znana.

4.3.1.6 Działania niepożądane

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku, które występują często w związku z użyciem produktu Duodopa® zalicza się nudności i dyskinezy.

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem urządzenia i zabiegiem jego wprowadzania, które występują często w związku z użyciem produktu Duodopa® zalicza się bóle brzucha, powikłania po założeniu cewnika, nadmierne ziarninowanie, rumień w miejscu nacięcia, zakażenie rany pooperacyjnej, obecność wydzieliny po zabiegu, ból podczas zabiegu oraz odczyn w miejscu zabiegu.

Większość z tych działań niepożądanych odnotowano we wczesnym etapie badań klinicznych, w następstwie zabiegu wytworzenia przezskórnej endoskopowej gastrostomii, wystąpiły one w ciągu pierwszych 28 dni.

Działania niepożądane odnotowane w związku ze stosowaniem produktu Duodopa®

Bezpieczeństwo produktu Duodopa® porównywano ze standardową doustną postacią lewodopy z karbidopą (100 mg + 25 mg) u łącznie 71 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy uczestniczyli w trwającym 12 tygodni randomizowanym badaniu klinicznym, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby i podwójnego maskowania, z aktywną grupą kontrolną. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskano w trwającym 12 miesięcy badaniu otwartym, u 354 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona oraz w otwartych badaniach kontynuacyjnych.

Analizą objęto pacjentów, którzy otrzymywali produkt Duodopa® we wszystkich badaniach, bez względu na rodzaj badania (metoda podwójnie ślepej próby lub badanie otwarte), co pozwoliło na sumaryczne przedstawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku. Inną analizą objęto pacjentów, którzy otrzymywali produkt Duodopa® lub placebo w postaci żelu przez cewnik PEG-J co pozwoliło na sumaryczne przedstawienie działań niepożądanych związanych z urządzeniem lub zabiegiem we wszystkich badaniach, bez względu na rodzaj badania (metoda podwójnie ślepej próby lub badanie otwarte).

Działania niepożądane związane z lekiem, zabiegiem lub urządzeniem przedstawione zgodnie z częstością występowania działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, nie uwzględniając przyczynowości podanej przez badacza oraz działania niepożądane stwierdzone w okresie po dopuszczeniu produktu Duodopa® do obrotu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 12. Działania niepożądane - Duodopa®.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana
Zdarzenia niepożądane związane z lekiem					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego		Niedokrwistość	Leukopenia, trombocytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Spadek masy ciała	Zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia aminokwasów (zwiększenie stężenia kwasu metylomalonowego), zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi, zmniejszenie łaknienia, niedobór witaminy B6, niedobór witaminy B12			
Zaburzenia psychiatryczne	Niepokój Depresja Bezsenna	Nienormalne sny, pobudzenie, stan splątania, omamy, impulsywne zachowanie, zaburzenie psychiatryczne, napady snu, zaburzenie snu	Samobójstwo dokonane, otępienie, dezorientacja, nastrój euforyczny, strach, zwiększone libido, koszmary senne, próba samobójcza	Nieprawidłowe myślenie	Zespół dysregulacji dopaminowej

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Dyskinezy Nasilenie choroby Parkinsona	Zawroty głowy Dystonia Ból głowy Hipestezja Zjawisko on-off Parestezje Polineuropatia Senność Omdlenie Drżenie	Ataksja Drgawki Zaburzenia chodu		
Zaburzenia oka			Jaskra z zamkniętym kątem przesaczenia Kurcz powiek Podwójne widzenie Neuropatia niedokrwienna nerwu wzrokowego Niewyraźne widzenie		
Zaburzenia serca		Nieregularna częstość pracy serca	Kołatanie serca		
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie ortostatyczne	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze	Zapalenie żył		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność Ból części ustnej gardła	Bóle w klatce piersiowej Dysfonia	Nieprawidłowe oddychanie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Zaparcia	Powiększenie obwodu brzucha, biegunka, suchość w jamie ustnej, zaburzenie smaku, niestrawność, utrudnione połykanie, wzdęcie z oddawaniem gazów, wymioty	Nadmierne wydzielanie śliny	Bruksizm Bolesność języka Czkawka Przebarwienia śliny	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Kontaktowe zapalenie skóry Nadmierna potliwość Obrzęk obwodowy Świąd Wysypka	Łysienie Rumień Pokrzywka	Przebarwienie potu Czerniak złośliwy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni Ból szyi			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu	Niewłaściwe zabarwienie moczu	Priapizm	

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia Ból Zmęczenie	Złe samopoczucie		
Urazy, zatrucia i komplikacje związane z podaniem	Upadki				
Działania niepożądane związane z urządzeniem i zabiegiem					
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	Zakażenie rany pooperacyjnej	Zapalenie tkanki łącznej w miejscu nacięcia Zakażenie po zabiegu	Ropień pooperacyjny		Posocznica
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Bóle brzucha	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej Bóle w górnej części jamy brzusznej Zapalenie otrzewnej Odma otrzewnowa	Bezoar Niedokrwienne zapalenie okrężnicy Niedokrwienie przewodu pokarmowego Niedrożność przewodu pokarmowego Wgłobienie jelita Zapalenie trzustki Krwotok z jelita cienkiego Wrzód jelita cienkiego Perforacja jelita grubego		Perforacja żołądka Perforacja przewodu pokarmowego Niedokrwienie jelita cienkiego Perforacja jelita cienkiego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie płuc / Zachłystowe zapalenie płuc			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne ziarninowanie				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Powikłania założenia zgłębnika	Przemieszczenie zgłębnika Zamknięcie światła zgłębnika			
Urazy, zatrucia i komplikacje związane z podaniem	Rumień w miejscu nacięcia Wydzielina po zabiegu Ból związany z zabiegiem Odczyn w miejscu zabiegu	Powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową Ból w miejscu nacięcia Pooperacyjne czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit Powikłania po zabiegu Uczucie dyskomfortu po zabiegu Krwotok po zabiegu			

4.3.1.7 Kompetencje personelu medycznego

W przypadku podejrzenia lub rozpoznania otępienia z obniżonym progiem dla wystąpienia splątania, pompa pacjenta powinna być obsługiwana wyłącznie przez personel pielęgniarski lub opiekuna.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych.

4.3.2 Apomorfina

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu Dacepton®, stanowiącego komparator w analizie [ChPL Dacepton].

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12. Listopada 2015.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 maja 2020.

Tab. 13. Charakterystyka komparatorów – preparat Dacepton® (Apomorfina).

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Dacepton®, 5 mg/ml, roztwór do infuzji
Kod ATC	N04B C07
Substancja czynna	Apomorfina
Zarejestrowane wskazanie	Leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo stosowania doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona.
Dawkowanie	W przypadku pacjentów, u których odpowiedź w okresie „on” podczas etapu rozpoczynania dawkowania apomorfiny jest dobra, lecz u których podczas leczenia za pomocą przerywanych iniekcji ogólny stopień opanowania objawów pozostawał niewystarczający lub wymagających wielu i częstych iniekcji (ponad 10 na dobę) można rozpocząć lub przejść na ciągłą infuzję podskórną za pomocą minipompy i (lub) pompy strzykawkowej w następujący sposób: Wybór minipompy i (lub) pompy strzykawkowej oraz warunków dawkowania określi lekarz zależnie od indywidualnych potrzeb pacjenta.
Droga podania	Infuzja podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Apomorfina bezpośrednio pobudza receptory dopaminowe; jakkolwiek ma właściwości agonistyczne wobec receptorów D1 i D2, nie podziela z lewodopą szlaków transportu ani metabolicznych. Chociaż podawanie apomorfiny u zdrowych zwierząt doświadczalnych zmniejsza szybkość uwalniania impulsów z komórek nigrostriatalnych, a w przypadku małej dawki stwierdzono, że zmniejsza aktywność lokomotoryczną (uważa się, że oznacza to presynaptyczne hamowanie endogennego uwalniania dopaminy), jej działanie w przypadku utraty zdolności ruchowych w parkinsonizmie może wynikać z działania na receptory postsynaptyczne. Takie działanie dwufazowe stwierdza się także u ludzi.

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo stosowania doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona.

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wybór pacjentów, kwalifikujących się do leczenia za pomocą wlewu ciągłego produktu Dacepton®

Pacjenci, zakwalifikowani do leczenia za pomocą produktu Dacepton®, roztwór do infuzji powinni potrafić rozpoznawać u siebie początek objawów stanu „off” oraz wykonywać sobie wstrzyknięcia bądź mieć odpowiedzialnego opiekuna, który w razie potrzeby potrafiłby wykonywać im wstrzyknięcia.

U pacjentów leczonych apomorfina, zazwyczaj na co najmniej dwa dni przed rozpoczęciem leczenia konieczne będzie podanie domperidonu. Dawkę domperidonu należy dobrać tak, aby była to najmniejsza skuteczna dawka i należy ją odstawić tak szybko, jak to możliwe. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia domperydonom i apomorfina, u indywidualnego pacjenta należy ocenić dokładnie czynniki ryzyka, takie jak wydłużenie odcinka QT i upewnić się, iż korzyści wynikające z zastosowania takiego połączenia przewyższają ryzyko. Apomorfina należy wprowadzać w kontrolowanym otoczeniu specjalistycznej kliniki. Pacjent powinien być kontrolowany przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu choroby Parkinsona (np. neurolog). Leczenie pacjenta lewodopą, z agonistami receptorów dopaminowych lub bez nich, należy zoptymalizować przed rozpoczęciem podawania produktu Dacepton®.

Dorośli

Sposób podania

Produkt leczniczy Dacepton, 5 mg/ml, roztwór do infuzji w fiolce jest roztworem przygotowanym do podania bez rozcieńczania w ciągłej infuzji podskórnej za pomocą minipompy i (lub) pompy strzykawkowej. Produkt nie jest przeznaczony do podawania w postaci pojedynczych powtarzanych wstrzyknięć.

Apomorfina nie wolno podawać drogą dożylną.

Nie stosować, jeśli roztwór zmienił barwę na zieloną. Przed zastosowaniem należy sprawdzić roztwór wzrokowo. Można stosować jedynie roztwory przezroczyste i bezbarwne do żółtawych, bez cząstek stałych.

Dawkowanie

Ciągła infuzja

W przypadku pacjentów, u których odpowiedź w okresie „on” podczas etapu rozpoczynania dawkowania apomorfina jest dobra, lecz u których podczas leczenia za pomocą przerywanych iniekcji ogólny stopień opanowania objawów pozostawał niewystarczający lub wymagających wielu i częstych iniekcji (ponad 10 na dobę) można rozpocząć lub przejść na

ciągłą infuzję podskórną za pomocą minipompy i (lub) pompy strzykawkowej w następujący sposób: Wybór minipompy i (lub) pompy strzykawkowej oraz warunków dawkowania określi lekarz zależnie od indywidualnych potrzeb pacjenta.

Wyznaczenie dawki progowej

Wyznaczenie dawki progowej infuzji ciągłej należy przeprowadzić w następujący sposób: Infuzję ciągłą rozpoczyna się z szybkością 1 mg chlorowodorku apomorfiny (0,2 ml) na godzinę, a następnie zwiększa każdego dnia zależnie od odpowiedzi pacjenta. Zwiększenie szybkości infuzji nie powinno przekraczać 0,5 mg na godzinę w odstępach nie mniejszych niż 4 godziny. Dawka podawana w infuzji w ciągu godziny może wynosić w zakresie od 1 mg do 4 mg (0,2 ml do 0,8 ml), czyli 0,014-0,06 mg/kg mc./h. Infuzję należy podawać wyłącznie w czasie czuwania. Jeśli pacjent nie odczuwa silnych dolegliwości w nocy, nie zaleca się infuzji 24-godzinnych. Wydaje się, że tolerancja na leczenie nie występuje, jeśli okres bez leczenia w nocy wynosi co najmniej 4 godziny. W każdym razie, miejsce infuzji należy zmieniać co 12 godzin.

Pacjenci mogą uzupełniać infuzję ciągłą przerywanymi bolusami, jeśli konieczne i jak zalecił lekarz.

Podczas ciągłej infuzji można rozważyć zmniejszenie dawkowania innych agonistów dopaminy.

Ustalenie leczenia

Dawkowanie można zmieniać stosownie do odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Optymalna dawka chlorowodorku apomorfiny różni się u indywidualnych pacjentów, natomiast po ustaleniu pozostaje ono względnie stałe u danego pacjenta.

Ostrzeżenia dotyczące stosowania ciągłego

Dobowa dawka produktu Dacepton® różni się znacznie pomiędzy pacjentami, zazwyczaj znajduje się w zakresie od 3-30 mg.

Zaleca się, aby całkowita dobowo dawka apomorfiny chlorowodorku półwodnego nie przekraczała 100 mg.

W badaniach klinicznych zazwyczaj możliwe było pewne zmniejszenie dawki lewodopy; efekt ten różni się znacznie u poszczególnych pacjentów i musi być uważnie kontrolowany przez doświadczonego lekarza.

Po ustaleniu leczenia u niektórych pacjentów można stopniowo zmniejszyć dawkę domperidonu, jednak jedynie u niewielu udało się go skutecznie odstawić bez wymiotów lub hipotonii.

Dzieci i młodzież

Produkt Dacepton® jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku są dobrze reprezentowani w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona; stanowią znaczny odsetek pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych apomorfiny. Postępowanie w przypadku pacjentów w podeszłym wieku leczonych apomorfina

nie różni się od pacjentów młodszych. Jednakże zaleca się dodatkowe środki ostrożności podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek można zastosować schemat dawkowania podobny do zalecanego u dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona; leki dopaminergiczne
Kod ATC: N04B C07

Mechanizm działania

Apomorfina bezpośrednio pobudza receptory dopaminowe; jakkolwiek ma właściwości agonistyczne wobec receptorów D1 i D2, nie podziela z lewodopą szlaków transportu ani metabolicznych. Chociaż podawanie apomorfiny u zdrowych zwierząt doświadczalnych zmniejsza szybkość uwalniania impulsów z komórek nigrostriatalnych, a w przypadku małej dawki stwierdzono, że zmniejsza aktywność lokomotoryczną (uważa się, że oznacza to presynaptyczne hamowanie endogennego uwalniania dopaminy), jej działanie w przypadku utraty zdolności ruchowych w parkinsonizmie może wynikać z działania na receptory postsynaptyczne. Takie działanie dwufazowe stwierdza się także u ludzi.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z depresją oddechową, otępieniem, chorobami psychicznymi lub niewydolnością wątroby,
- Apomorfiny chlorowodoru półwodnego nie wolno stosować u pacjentów, u których występuje odpowiedź „on” na lewodopę, zakłócona ciężkimi dyskinezami lub dystonią,
- jednoczesne stosowanie z ondansetronem,
- produkt Dacepton® jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.3.2.5 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z przedawkowaniem apomorfiny w przypadku tej drogi podania jest niewielkie.

Objawy przedawkowania można leczyć empirycznie zgodnie z następującymi zaleceniami: Silne wymioty można leczyć domperidonem. Depresję oddechową można leczyć naloksonem. Hipotonia: należy zastosować odpowiednie postępowanie, np. unieść część łóżka, na której leżą kończyny dolne. Bradykardię można leczyć atropiną.

4.3.2.6 Działania niepożądane

Bardzo często: ($\geq 1/10$)

Często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko: ($< 1/10\ 000$)

Nieznana: (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tab. 14. Działania niepożądane - Dacepton®.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: U pacjentów leczonych apomorfina opisywano niedokrwistość hemolityczną i trombocytopenię. Rzadko: Podczas leczenia apomorfiny chlorowodorkiem półwodnym rzadko występowała eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko: Wskutek zawartości pirosiarczynu sodu mogą występować reakcje alergiczne (w tym anafilaksja i skurcz oskrzeli).
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często: Omamy. Często: Podczas leczenia apomorfiny chlorowodorkiem półwodnym występowały zaburzenia neuropsychiczne (w tym przemijające łagodne stany splątania i omamy wzrokowe). Częstość nieznana: Zaburzenia kontroli impulsów: U pacjentów leczonych agonistami receptorów dopaminowych, w tym apomorfina, stwierdzano objawy patologicznego hazardu, nasilonego libido, hiperseksualności, kompulsywnego kupowania lub wydawania pieniędzy, obżarstwa i kompulsywnego jedzenia. Agresja, pobudzenie.
Zaburzenia układu nerwowego	Często: Na początku leczenia może wystąpić przemijająca sedacja po podaniu dawki apomorfiny chlorowodorku półwodnego, ustępująca zazwyczaj po kilku pierwszych tygodniach. Apomorfina powoduje senność. Stwierdzano także zawroty głowy i oszołomienie. Niezbyt często: Apomorfina może wywoływać dyskinezy w okresach „on”,

	które w niektórych przypadkach mogą być ciężkie, a u niektórych pacjentów mogą prowadzić do przerwania leczenia. Apomorfina może powodować epizody nagłego zaśnięcia. Częstość nieznana: Omdlenie. Ból głowy.
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często: Niezbyt często występuje hipotonia ortostatyczna, zazwyczaj przemijająca.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: Podczas leczenia apomorfina donoszono często o ziewaniu. Niezbyt często: Donoszono o trudnościach w oddychaniu.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: Nudności i wymioty, szczególnie po pierwszym podaniu apomorfiny, zazwyczaj w wyniku niezastosowania domperydonu.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: Stwierdzano wysypkę miejscową i uogólnioną.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: U większości pacjentów występują reakcje w miejscu podania, szczególnie w przypadku stosowania ciągłego. Mogą obejmować guzki podskórne, stwardnienie, rumień, tkliwość uciskową i zapalenie tkanki podskórnej. Mogą także wystąpić różne reakcje miejscowe (np. podrażnienie, świąd, siniaczenie i ból). Niezbyt często: Stwierdzano martwicę i owrzodzenie w miejscu podania. Częstość nieznana: Donoszono o obrzęku obwodowym.
Badania diagnostyczne	Niezbyt często: U pacjentów otrzymujących apomorfina stwierdzano dodatni wynik testu Coombsa.

4.3.2.7 Kompetencje personelu medycznego

Wybór minipompy i (lub) pompy strzykawkowej oraz warunków dawkowania określi lekarz zależnie od indywidualnych potrzeb pacjenta.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych.

4.3.3 Foslewodopa i foskarbidopa

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu Produodopa®, stanowiącego komparator w analizie [ChPL Produodopa].

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 marca 2023.

Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – preparat Produodopa® (Foslewodopa i foskarbidopa).

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Produodopa®, 240 mg/ml + 12 mg/ml, roztwór do infuzji
Kod ATC	N04BA07
Substancja czynna	Foslewodopa i foskarbidopa
Zarejestrowane wskazanie	Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona odpowiadającej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i (lub) dyskinezy, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników.
Dawkowanie	Produkt leczniczy Produodopa® jest podawany w postaci ciągłego wlewu podskórnego, przez 24 godziny na dobę. Zalecana początkowa szybkość infuzji produktu leczniczego Produodopa jest określana poprzez przeliczenie dobowej dawki przyjmowanej lewodopy na dawkę równoważną lewodopy (ang. <i>levodopa equivalents</i> , LE), a następnie zwiększenie jej w celu uwzględnienia 24-godzinnego podawania produktu. Dawkę można dostosować w celu uzyskania odpowiedzi klinicznej, która maksymalizuje okres dobrej sprawności ruchowej (faza „włączenia” - ON) oraz 2 minimalizuje liczbę i czas trwania epizodów „wyłączenia” - OFF oraz epizodów ON z uciążliwymi dyskinezami. Maksymalna zalecana dawka dobową foslewodopy wynosi 6000 mg (lub 25 ml produktu leczniczego Produodopa® na dobę, co odpowiada około 4260 mg lewodopy na dobę).
Droga podania	Infuzja podskórna

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

Źródło: ChPL Produodopa

4.3.3.1 Zarejestrowane wskazania

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

4.3.3.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Produodopa® jest podawany w postaci ciągłego wlewu podskórnego, przez 24 godziny na dobę. Zalecana początkowa szybkość infuzji produktu leczniczego Produodopa® jest określana poprzez przeliczenie dobowej dawki przyjmowanej lewodopy na dawkę równoważną lewodopy (ang. *levodopa equivalents*, LE), a następnie zwiększenie jej w celu uwzględnienia 24-godzinnego podawania produktu. Dawkę można dostosować w celu uzyskania odpowiedzi klinicznej, która maksymalizuje okres dobrej sprawności ruchowej (faza „włączenia” - ON) oraz minimalizuje liczbę i czas trwania epizodów „wyłączenia” - OFF oraz epizodów ON z uciążliwymi dyskinezami. Maksymalna zalecana dawka dobową foslewodopy wynosi 6000 mg (lub 25 ml produktu leczniczego Produodopa® na dobę, co odpowiada około 4260 mg lewodopy na dobę).

Produodopa® zastępuje leki zawierające lewodopę i inhibitory katecholo-O-metylotransferazy (ang. *catechol-O-methyl transferase*, COMT). W razie potrzeby można stosować jednocześnie inne klasy produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona.

Rozpoczęcie leczenia

Pacjenci zakwalifikowani do leczenia produktem leczniczym Produodopa® powinni być w stanie zrozumieć działanie systemu podawania i stosować go samodzielnie lub z pomocą opiekuna.

Pacjenci powinni zostać przeszkoleni w zakresie prawidłowego stosowania produktu leczniczego Produodopa® i systemu podawania przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Produodopa® oraz, w razie potrzeby, w późniejszym okresie.

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Produodopa® wymaga wykonania trzech czynności.

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

Krok 1: Obliczenie dawki LE na podstawie leków zawierających lewodopę stosowanych w okresie aktywności pacjenta. Ilość lewodopy ze wszystkich postaci zawierających lewodopę stosowanych w okresie aktywności pacjenta w ciągu dnia (zwykle 16 godzin/dobę) należy przeliczyć na LE, stosując odpowiedni mnożnik dawki z Tab. 16, a następnie zsumować. W tych obliczeniach należy uwzględnić tylko lewodopę i inhibitory COMT. W obliczeniach nie należy uwzględniać lewodopy podawanej w ramach terapii ratunkowej ani żadnych innych leków lub terapii przeciwparkinsonowskich, w tym leków przyjmowanych poza okresem aktywności (np. w nocy). Jeśli w ciągu 24 godzin przyjmowane są jakiegokolwiek inhibitory COMT, niezależnie od dawki inhibitora COMT, do sumy LE należy zastosować współczynnik korygujący, jak przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Obliczanie dawek równoważnych lewodopy.

Postać lewodopy	Mnożnik dawki
Produkty o natychmiastowym uwalnianiu, w tym zawiesina dojelitowa	1
Produkty o stopniowym uwalnianiu, o kontrolowanym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu ^a	0,75
Jeśli stosowany jest jakiegokolwiek inhibitor COMT, należy pomnożyć sumę obliczonych dawek LE z powyższego punktu przez 1,33 ^a	

^aLewodopa zawarta w produktach złożonych LD/CD/inhibitor COMT jest zaliczana do lewodopy o natychmiastowym uwalnianiu i należy ją dodać do dawki LE ze wszystkich innych źródeł lewodopy przed pomnożeniem sumy przez współczynnik korygujący dla inhibitorów COMT (tzn. nie należy stosować współczynnika korygującego COMT do pojedynczej dawki LE). CD = karbidopa; LD = lewodopa; COMT = katecholo-O-metylotransferaza; LE = dawka równoważna lewodopy.

Krok 2: Określenie godzinowej szybkości infuzji produktu leczniczego Produodopa®.

Sugerowaną początkową szybkość infuzji produktu leczniczego Produodopa® na podstawie dawki LE obliczonej w kroku 1 przedstawiono w Tab. 17.

Godzinowa szybkość infuzji produktu leczniczego Produodopa® w Tabeli 2 jest oparta na dawce LE przyjmowanej przez pacjenta podczas typowego 16-godzinnego okresu aktywności (LE₁₆).

Jeśli w kroku 1 dawka LE była określona na podstawie okresu aktywności dłuższym lub krótszym niż 16 godzin, dawka LE powinna zostać dostosowana do okresu 16-godzinnego. Aby dostosować dawkę do okresu 16-godzinnego, należy dawkę LE obliczoną w kroku 1 podzielić przez liczbę godzin, w których pacjent zazwyczaj nie śpi, a następnie pomnożyć przez 16. Następnie należy odnieść się do Tabeli 2, w której podano sugerowane początkowe szybkości infuzji produktu leczniczego Produodopa®. Można również obliczyć początkową godzinową szybkość infuzji zgodnie ze wzorem podanym w Tab. 17, gdzie X to liczba godzin czuwania pacjenta na dobę.

Godzinowa szybkość infuzji określona w tym kroku powinna zostać wprowadzona jako podstawowa szybkość infuzji podczas programowania pompy (szczegółowe informacje znajdują się w instrukcji obsługi pompy).

Tab. 17. Sugerowana początkowa godzinowa szybkość infuzji produktu leczniczego Produodopa®.

LE ₁₆ (dawki LE wszystkich doustnych leków zawierających LD, przyjmowanych w ciągu 16-godzinnej okresu aktywności (mg))	Sugerowana początkowa godzinowa szybkość infuzji produktu leczniczego Produodopa® (ml/godz) ^a podawanego w ciągu 24 godzin
< 400	0,15
400-499	0,15-0,17
500-599	0,17-0,20
600-699	0,20-0,24
700-799	0,24-0,27
800-899	0,27-0,30
900-999	0,30-0,34
1000-1099	0,34-0,37
1100-1199	0,37-0,40
1200-1299	0,40-0,44
1300-1399	0,44-0,47
1400-1499	0,47-0,51
1500-1599	0,51-0,54
1600-1699	0,54-0,57
1700-1799	0,57-0,61
1800-1899	0,61-0,64
1900-1999	0,64-0,68
2000-2099	0,68-0,71
2100-2199	0,71-0,74
2200-2299	0,74-0,78
2300-2399	0,78-0,81
2400-2499	0,81-0,84
2500-2599	0,84-0,88
2600-2699	0,88-0,91
2700-2799	0,91-0,94
2800-2899	0,94-0,98
2900-2999	0,98-1,01
3000-3099	1,01-1,04
>3100	1,04

^aGodzinową szybkość infuzji można obliczyć według następującego wzoru, gdzie X oznacza liczbę godzin aktywności pacjenta użytą do określenia dawki LE (np. X = 16 w powyższej tabeli).

Godzinowa szybkość infuzji (ml/godz) = $[(LE \cdot 0,92 \cdot 1,41) / 240] / X$

Założenia wykorzystane do wygenerowania „Sugerowanej początkowej godzinowej szybkości infuzji produktu leczniczego Produodopa®”:

Całkowita dobową dawkę LE w ciągu 16 godzin jest zwiększona o 50%, aby uwzględnić dawkowanie 24-godzinne

Foslewodopa do podania podskórnego jest o 8% bardziej biodostępna niż lewodopa podawana dojelitowo

Stosunek masy cząsteczkowej foslewodopy i lewodopy wynosi 1,41:1

Jeden mililitr produktu leczniczego Produodopa zawiera 240 mg foslewodopy i 12 mg foskarbidopy

Większość pacjentów z chorobą Parkinsona jest leczona doustnymi lekami przeciwparkinsonowskimi w okresie aktywności (okres leczenia zazwyczaj 16 godzin/dobę); po obliczeniu ilości foslewodopy potrzebnej w ciągu 16-godzinnej okresu, wynik dzieli się przez 240 mg, aby określić liczbę mililitrów potrzebnych w ciągu 16-godzinnej okresu, a następnie dzieli przez 16 godzin w celu ustalenia godzinowej szybkości infuzji

LE = dawka równoważna lewodopy; LD = lewodopa.

Krok 3: Określenie objętości dawki nasycającej. Dawkę nasycającą można podać bezpośrednio przed rozpoczęciem godzinowej infuzji w celu szybkiego osiągnięcia kontroli objawów w przypadku rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Produodopa® w stanie OFF (lub jeśli pompa była wyłączona przez ponad 3 godziny). Dawki nasycające można podawać za pomocą pompy lub doustnych tabletek karbidopy i lewodopy o natychmiastowym uwalnianiu. W Tab. 18 podano zalecaną objętość dawki nasycającej (ml) produktu leczniczego Produodopa®, którą należy zaprogramować w pompie (szczegółowe informacje znajdują się w instrukcji obsługi pompy) oraz odpowiadającą jej ilość lewodopy o natychmiastowym uwalnianiu (mg), niezależnie od tego, czy podawany jest jednocześnie obwodowy inhibitor dekarboksylazy DOPA (np. karbidopa, benserazyd).

Tab. 18. . Określenie objętości produktu leczniczego Produodopa zalecanej do podania dawki nasycającej.

Zalecana objętość dawki nasycającej (ml), którą należy zaprogramować w pompie	Przybliżona odpowiadająca ilość lewodopy (mg)
0,6	100
0,9-1,2	150-200
1,5-1,8	250-300
2,0	350

0,1 ml produktu leczniczego Produodopa zawiera 24 mg foslewodopy (co odpowiada około 17 mg lewodopy). Pompa może podawać dawkę nasycającą w zakresie od 0,1 ml do maksymalnie 3,0 ml, w odstępach co 0,1 ml.

Optymalizacja i konserwacja

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

Produkt leczniczy Produodopa® może być przyjmowany samodzielnie lub, w razie konieczności, jednocześnie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w chorobie Parkinsona, w zależności od oceny lekarza. Podczas infuzji produktu leczniczego Produodopa® można rozważyć zmniejszenie dawki innych jednocześnie stosowanych leków stosowanych w chorobie Parkinsona, a następnie dostosowanie dawki produktu leczniczego Produodopa®. Nie badano jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Produodopa® z innymi lekami zawierającymi lewodopę lub z produktami leczniczymi, które w istotny sposób regulują synaptyczne stężenie dopaminy (takie jak inhibitory COMT).

Inna prędkość przepływu

Pompa umożliwia również zaprogramowanie dwóch innych szybkości infuzji dla pacjenta (niska/wysoka). Inne szybkości infuzji muszą być włączone i wstępnie zaprogramowane przez

personel medyczny i mogą być wybierane przez pacjentów w celu uwzględnienia zmian w zapotrzebowaniu funkcjonalnym, np. obniżenia dawki w nocy lub zwiększenia dawki w przypadku długotrwałej intensywnej aktywności (szczegółowe informacje znajdują się w instrukcji obsługi pompy).

Dawki dodatkowe

Jeśli lekarz wyrazi na to zgodę, pacjent może samodzielnie podać sobie dodatkową dawkę w celu opanowania ostrych objawów OFF występujących podczas ciągłej infuzji. Objętość dawki dodatkowej można wybrać spośród 5 opcji (patrz Tab. 19). Funkcja dawki dodatkowej jest ograniczona do maksymalnie 1 dawki dodatkowej na godzinę. Jeśli pacjent zużyje 5 lub więcej dodatkowych dawek w ciągu 24-godzinnego/dobowego okresu leczenia, należy rozważyć zmianę podstawowej szybkości infuzji. Możliwość włączenia tej funkcji, jak również minimalny czas wymagany między dawkami dodatkowymi, jest określana przez lekarza i nie może być modyfikowana przez pacjenta (szczegółowe informacje na temat programowania funkcji dodatkowej dawki znajdują się w instrukcji obsługi pompy).

Tab. 19. Opcja dawki dodatkowej produktu leczniczego Produodopa®.

Objętość produktu leczniczego Produodopa (ml)	Dawka równoważna lewodopy (mg)
0,10	17
0,15	25,5
0,20	34
0,25	42,5
0,30	51

Sposób podawania

Produkt leczniczy Produodopa® jest podawany podskórnie, najlepiej w brzuch, omijając obszar o promieniu 5 cm od pępka. Podczas przygotowywania i podawania tego produktu należy stosować technikę aseptyczną. Zestaw infuzyjny (kaniula) może pozostać na miejscu nawet przez 3 dni, jeśli lek jest podawany w sposób ciągły. Należy zmieniać miejsce infuzji i używać nowego zestawu infuzyjnego przynajmniej co 3 dni. Zaleca się, aby nowe miejsca infuzji były oddalone o co najmniej 2,5 cm od miejsc używanych w ciągu ostatnich 12 dni. Produktu leczniczego Produodopa® nie należy podawać w miejsca, które są tkliwe, zasinione, zaczerwienione lub twarde w dotyku. Do podawania produktu leczniczego Produodopa® należy stosować wyłącznie pompę Vyafuser (szczegółowe informacje znajdują się w instrukcji obsługi pompy) z użyciem sterylnych, jednorazowych elementów infuzyjnych (strzykawka, zestaw infuzyjny i adapter fiolki) zakwalifikowanych do użytku. Pacjenci powinni zostać przeszkoleni w zakresie prawidłowego stosowania produktu leczniczego Produodopa® oraz systemu podawania (pompa, fiolka z roztworem, adapter fiolki, strzykawka, zestaw infuzyjny, akcesoria do przenoszenia, akumulator i ładowarka) przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Produodopa® oraz, w razie potrzeby, po jego zakończeniu.

W badaniu krzyżowym farmakokinetyki podawanie produktu leczniczego Produodopa® w ramię i udo powodowało prawie taką samą ekspozycję na lek jak w przypadku brzucha. Nie oceniano długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności podawania leku w ramię i udo.

Fiolki z lekiem są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Po przeniesieniu zawartości fiolki do strzykawki, zawartość strzykawki należy podać w ciągu 24 godzin. Zużyte fiolki i strzykawki z lekiem należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami. Strzykawki należy wyrzucić, nawet jeśli pozostały w nich resztki produktu, zgodnie z zaleceniami personelu medycznego.

Przerwanie leczenia

Zasadniczo należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego Produodopa® lub szybkiego zmniejszania jego dawki, bez zastosowania alternatywnego leczenia dopaminergicznego.

Podawanie produktu leczniczego Produodopa® można przerwać bez podejmowania dalszych działań na krótki okres, np. gdy pacjent bierze prysznic. W przypadku przerw dłuższych niż jedna godzina należy użyć nowego zestawu infuzyjnego (zgłębnika i kaniuli) i zmienić miejsce infuzji. Jeśli infuzja została przerwana na dłużej niż 3 godziny, pacjent może również samodzielnie podać sobie dawkę nasycającą, jeśli zezwoli na to lekarz, w celu szybkiego przywrócenia kontroli objawów.

Jeśli leczenie produktem leczniczym Produodopa® zostanie przerwane na dłuższy czas (> 24 godzin) lub zostanie trwale przerwane, lekarz powinien określić odpowiednie alternatywne leczenie dopaminergiczne (np. doustna lewodopa/karbidopa). Leczenie produktem leczniczym Produodopa® może być wznowione w dowolnym czasie, zgodnie z instrukcjami dotyczącymi rozpoczęcia leczenia tym produktem.

Szczególne populacje

Farmakokinetyka produktu leczniczego Produodopa® nie była oceniana w żadnej szczególnej populacji. Produkt leczniczy Produodopa® jest przeznaczony do stosowania u pacjentów z chorobą Parkinsona, którzy przyjmują już stałą dawkę lewodopy doustnie. Różnice w ekspozycji nie są uważane za klinicznie istotne, ponieważ dawka produktu leczniczego Produodopa® jest optymalizowana po rozpoczęciu leczenia. W związku z tym nie oczekuje się, że efekty zmiennych towarzyszących będą miały wpływ na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo.

4.3.3.3 Mechanizm działania

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

Mechanizm działania

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

4.3.3.4 Przeciwwskazania

Produkt Produodopa® jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jaskrą z wąskim kątem przesączania,
- ciężką niewydolnością serca,
- ciężkimi zaburzeniami rytmu serca,
- ostrym udarem,
- chorobami, w przypadku których podawanie leków adrenomimetycznych jest przeciwwskazane, np. guz chromochłonny, nadczynność tarczycy oraz zespół Cushinga,
- przeciwwskazane jest stosowanie z produktem Produodopa® nioselektywnych inhibitorów MAO i selektywnych inhibitorów MAO typu A. Należy przerwać podawanie tych inhibitorów co najmniej na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Produodopa®. Produkt Produodopa® można podawać równocześnie z zalecaną przez wytwórcę dawką inhibitora MAO o wybiórczym działaniu na MAO typu B (np. selegiliny chlorowodorek).

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

4.3.3.5 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Produodopa® należy natychmiast przerwać infuzję. Postępowanie w przypadku ostrego przedawkowania podczas leczenia produktem leczniczym Produodopa® jest ogólnie takie samo jak w przypadku ostrego przedawkowania lewodopy. Pirydoksyna nie jest jednak skuteczna w odwracaniu działania produktu leczniczego Produodopa®. Należy zastosować monitorowanie EKG i dokładnie obserwować pacjenta w kierunku wystąpienia zaburzeń rytmu serca, a w razie konieczności zastosować odpowiednią terapię przeciwyrytmiczną. Pacjentów należy również monitorować pod kątem niedociśnienia tętniczego. Należy uwzględnić możliwość przyjęcia przez pacjenta innych leków oprócz produktu leczniczego Produodopa®.

4.3.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) zgłaszanymi we wszystkich badaniach fazy III przez pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Produodopa® były zdarzenia w miejscu infuzji (rumień w miejscu infuzji, zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji, guzek w miejscu infuzji, ból 11 w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, reakcja w miejscu infuzji i zakażenie w miejscu infuzji), omamy, upadek i niepokój.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane we wszystkich badaniach fazy III u pacjentów narażonych na produkt leczniczy Produodopa® (379 pacjentów z całkowitą ekspozycją wynoszącą 414,3 pacjentolat, 230 pacjentów z całkowitą ekspozycją wynoszącą ≥ 6 miesięcy, 204 pacjentów z całkowitą ekspozycją wynoszącą ≥ 12 miesięcy) lub dane z badań produktu Duodopa żel dojelitowy w oparciu o częstość występowania w trakcie leczenia, niezależnie od przypisanej przyczynowości, przedstawiono w Tab. 20 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania jest oparta na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tab. 20. Działania niepożądane - Produodopa®.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji Zakażenie w miejscu infuzji Zakażenie układu moczowego ^b
	Często ^a	Ropień w miejscu infuzji
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość ^b
	Niezbyt często	Leukopenia ^b Trombocytopenia ^b
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcja anafilaktyczna ^{b,e}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Niepokój Depresja Omamy ^c
	Często	Nietypowe sny ^b Pobudzenie ^b Stan splątania Złudzenia Zaburzenie kontroli impulsów Bezsenna Paranoja Zaburzenie psychiatryczne Napady snu ^b Zaburzenie snu ^b Myśli samobójcze
	Niezbyt często	Samobójstwo dokonane ^b Otepienie ^b Dezorientacja ^b Zespół dysregulacji dopaminowej Nastrój euforyczny ^b Strach ^b Zwiększone libido ^b Koszmary senne ^b Próba samobójcza ^b
	Rzadko	Nietypowe myśli ^b
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia funkcji poznawczych Zawroty głowy Ortostatyczne zawroty głowy Dyskinezy Dystonia Bóle głowy Hipestezja

		Zjawisko ON-OFF Parestezje Polineuropatia ^d Senność Omdlenia Drżenie ^b
	Niezbyt często	Ataksja ^b Drgawki ^b Zaburzenia chodu ^b
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Jaskra z zamkniętym kątem przesączenia ^b Kurcz powiek ^b Podwójne widzenie ^b Niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego ^b Niewyraźne widzenie ^b
Zaburzenia serca	Często	Nieregularna częstość pracy serca ^b
	Niezbyt często	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze Niedociśnienie ortostatyczne
	Niezbyt często	Zapalenie żył ^b
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność Ból jamy ustnej i gardła ^b
	Niezbyt często	Dysfonia ^b
	Rzadko	Nieprawidłowy oddech ^b
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Rozdęcie brzucha ^b Bóle brzucha Zaparcia Biegunka Suchość w jamie ustnej Zaburzenie smaku ^b Niestrawność ^b Utrudnione połykanie ^b Wzdęcie z oddawaniem gazów ^b Nudności Wymioty
	Niezbyt często	Nadmierne wydzielanie śliny ^b
	Rzadko	Bruksizm ^b Przebarwienie śliny ^b Ból języka ^b Czkawka ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Kontaktowe zapalenie skóry ^b Nadmierna potliwość ^b Świąd Wysypka
	Niezbyt często	Lysienie ^b Rumień ^b Pokrzywka ^b
	Rzadko	Przebarwienie potu ^b C zerniak złośliwy ^b
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni Ból szyi ^b
Zaburzenia nerek i dróg	Często	Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu

moczowych	Niezbyt często	Niewłaściwe zabarwienie moczu ^b
	Rzadko	Priapizm ^b
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Rumień w miejscu infuzji Reakcja w miejscu infuzji Guzek w miejscu infuzji Obrzęk w miejscu infuzji Ból w miejscu infuzji
	Często ^a	Astenia Uczucie zmęczenia Zasinienie w miejscu infuzji Złuszczenie w miejscu infuzji Wynaczynienie w miejscu infuzji Krwak w miejscu infuzji Krwotok w miejscu infuzji Stwardnienie w miejscu infuzji Stan zapalny w miejscu infuzji Podrażnienie w miejscu infuzji Naciek w miejscu infuzji Grudka w miejscu infuzji Świąd w miejscu infuzji Wysypka w miejscu infuzji Opuchlizna w miejscu infuzji Złe samopoczucie Obrzęk obwodowy Ból ^b
	Niezbyt często	Bóle w klatce piersiowej ^b
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie stężenia aminokwasów (zwiększenie stężenia kwasu metylomalonowego) ^b Zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi ^b Obniżona zawartość witaminy B6 Niedobór witaminy B12 ^b Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała ^b
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Bardzo często	Upadki

^aWspólne działania niepożądane odnoszące się do zdarzeń w miejscu infuzji włączono, jeśli częstość występowania $\geq 2\%$.

^bTe działania niepożądane stwierdzono w przypadku produktu leczniczego Duodopa żel dojelitowy jako działania niepożądane związane ze stosowaniem leku. Jednakże działania te nie były uznawane za działania niepożądane produktu leczniczego Produodopa.

^cOmamy obejmują omamy, omamy wzrokowe, omamy słuchowe, omamy węchowe, omamy dotykowe i omamy mieszane.

^dPolineuropatia obejmuje neuropatię obwodową, polineuropatię, osłabienie czucia wibracji, obwodową neuropatię czuciową, zaburzenia czucia i utratę czucia.

^eNa podstawie danych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zdarzenia w miejscu infuzji

W badaniach fazy III najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z produktem leczniczym Produodopa[®] były reakcje w miejscu infuzji 77,6% (N=294) i zakażenia w miejscu infuzji 41,4% (N=157). W badaniach klinicznych obserwowano zdarzenia w miejscu infuzji, w tym reakcje w miejscu infuzji i zakażenia, często występujące w przypadku infuzji podskórnej produktu leczniczego Produodopa[®]. Większość zdarzeń w miejscu infuzji nie była ciężka, miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępowała samoistnie lub po zastosowaniu leczenia, takiego jak antybiotyki i (lub) nacięcie i drenaż. U trzech uczestników z zakażeniami w miejscu infuzji wystąpiło powikłanie w postaci posocznicy, które skutkowało

hospitalizacją. Należy monitorować wszelkie zmiany na skórze w miejscu infuzji, które mogą wskazywać na potencjalne zakażenie, takie jak zaczerwienienie połączone z ciepłem, obrzęk, ból i odbarwienie po uciśnięciu. Podczas stosowania tego leku należy przestrzegać zasad aseptyki i rozważyć częstszą niż co 3 dni zmianę miejsca infuzji, używając nowego zestawu do infuzji, jeśli pojawiają się takie zmiany na skórze. Zaleca się, aby nowe miejsca infuzji były oddalone o co najmniej 2,5 cm od miejsc używanych w ciągu ostatnich 12 dni.

Badania laboratoryjne: Zgłaszano następujące nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych podczas leczenia lewodopą z karbidopą, które należy brać pod uwagę podczas leczenia pacjentów produktem leczniczym Produodopa®: podwyższone stężenie azotu mocznikowego we krwi, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności AspAT, ALAT, LDH, zwiększone stężenie bilirubiny, glukozy we krwi, kreatyniny, kwasu moczowego, dodatni odczyn Coombsa oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. Notowano obecność leukocytów, bakterii oraz krwi w moczu. Lewodopa z karbidopą, a zatem również produkt leczniczy Produodopa®, mogą powodować fałszywie dodatni wynik, gdy stosowany jest test paskowy do wykrywania ciał ketonowych w moczu; reakcja ta nie ulega zmianie pod wpływem gotowania próbki moczu. Zastosowanie testu na obecność glukozy w moczu z oksydazą glukozową może dać fałszywie ujemne wyniki.

4.3.3.7 Kompetencje personelu medycznego

Personel medyczny może dostosować początkową godzinową szybkość infuzji w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej u danego pacjenta. Godzinowa szybkość infuzji powinna być stosowana w sposób ciągły w czasie 24-godzinnej infuzji. W razie potrzeby personel medyczny może zaprogramować i umożliwić 2 różne szybkości godzinowej infuzji (niska/wysoka).

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych.

4.3.4 Głęboka stymulacja mózgu

4.3.4.1 Mechanizm działania

Głęboka stymulacja mózgu (ang. *deep brain stimulation* - DBS) polega na wszczepieniu cienkich elektrod stymulujących do głęboko położonych części mózgu [Boczarska-Jedynak 2017].

Metoda ta należy do tzw. zabiegów stereotaktycznych, które wymagają użycia specjalnej ramy - urządzenia umożliwiającego precyzyjne wprowadzenie elektrody po ściśle określonej linii (tzw. trajektorii) [Boczarska-Jedynak 2017].

Wszczepione elektrody generują impulsy elektryczne modyfikujące działanie ośrodków nerwowych odpowiedzialnych za rozwój choroby. Umieszczona w ciele pacjenta bateria (generator impulsów) zapewnia stałe źródło prądu. Parametry wykorzystywanego prądu są bardzo niskie, a jego napięcie rzadko przekracza 4 V [Boczarska-Jedynak 2017].

Wybór miejsca umieszczenia elektrody (tzw. celu operacyjnego) zależy od obrazu klinicznego choroby, przewagi drżenia lub sztywności, a także obecności dodatkowych ruchów mimowolnych [Boczarska-Jedynak 2017].

W chorobie Parkinsona elektrody wszczepia się najczęściej do niewielkiego miejsca w mózgu zwanego jądrem niskowzgórzowym (ang. *subthalamic nucleus* - STN), rzadziej do części wewnętrznej gałki bladej (ang. *internal globus pallidus* - GPI) lub jądra brzuszno-środkowego wzgórza (ang. *ventral intermediate nucleus* - VIN) [Boczarska-Jedynak 2017].

4.3.4.2 Wskazania

DBS jest przeznaczona do leczenia pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Zastosowanie jej należy rozważyć w momencie, gdy u chorego pojawiły się powikłania ruchowe - stany zmiennej sprawności w ciągu dnia (naprzemiennie stan ON i OFF) - lub występują ruchy mimowolne (dyskinezy) ograniczające funkcjonowanie. Jeśli nie udaje się opanować tej sytuacji za pomocą farmakoterapii, najlepszym rozwiązaniem jest DBS. Cel operacyjny stanowi wówczas jądro niskowzgórzowe (DBS-STN) - „złoty standard” postępowania. Zabieg wykonuje się też w przypadku znacznie nasilonego drżenia, niepoddającego się farmakoterapii, nawet jeśli inne objawy choroby Parkinsona nie są dla chorego zbyt uciążliwe. Wówczas nie zawsze stwierdza się dyskinezy. Cel operacyjny stanowi wzgórze (DBS-VIM) lub jądro niskowzgórzowe (DBS-STN).

Gdy u chorego występują bardzo nasilone dyskinezy, ruchy pływające lub przetrwałe skręcające ruchy - tzw. dyskinezy dystoniczne - celem operacyjnym może być gałka bladej (DBS-GPI) [Boczarska-Jedynak 2017].

Kryteria kwalifikujące do terapii z zastosowaniem DBS są następujące [PTChPiIZR 2022]:

- rozpoznanie choroby Parkinsona na podstawie MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease (2015);
- co najmniej 5-letni czas trwania choroby;
- wiek chorego poniżej 70 lat (zastosowanie DBS u starszych pacjentów każdorazowo wymaga starannego rozważenia stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka);
- wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej z użyciem co najmniej 3 leków lub nieskuteczność monoterapii przy udokumentowanej nietolerancji innych leków (w ocenie neurologa doświadczonego w leczeniu zaawansowanej PD); pacjent powinien przyjmować 5 lub więcej dawek lewodopy dziennie;
- łączny czas trwania stanów off wynoszący co najmniej 2 h przy jednoczesnej obecności uciążliwych dyskinez szczytu dawki trwających nie mniej niż 1 h w czasie czuwania w ciągu całej doby (występowanie fluktuacji ruchowych i dyskinez oraz czas ich trwania powinny być udokumentowane w dzienniczku Hausera przez 3 kolejne dni);
- zachowana dobra odpowiedź na lewodopę (różnica wyniku w III cz. skali MDS UPDRS między stanem off i on wynosząca $\geq 33\%$);

- w przypadku pacjentów ze znacznie nasilonym i niepoddającym się leczeniu farmakologicznemu drżeniem – DBS jest interwencją z wyboru w przypadku drżenia niereagującego na lewodopę.

4.3.4.3 Przeciwwskazania

Tab. 21. Przeciwwskazania do głębokiej stymulacji mózgu [PTChPiIZR 2022].

Objaw/zaburzenie	DBS
Dysfagia	+
Dyzartria	++
Utrwalona psychoza	++
Depresja	+++
Uciążliwe halucynacje	++
Ciężkie otępienie	+++
Umiarkowane otępienie	+++
Łagodne otępienie	+++
Zaburzenia kontroli impulsów	+
Powtarzające się upadki	++
Zamrożenie chodu w stanie off	+

+++ – bezwzględne przeciwwskazanie; ++ – do rozważenia jako wystarczające przeciwwskazanie;

+ – do rozważenia jako potencjalne przeciwwskazanie; - – nie stanowi przeciwwskazania

4.3.4.4 Zdarzenia niepożądane

Głęboka stymulacja mózgu jest ogólnie uważana za obarczoną niskim ryzykiem. Jednak każdy rodzaj operacji wiąże się z ryzykiem powikłań. Również sama stymulacja mózgu może powodować skutki uboczne.

Ryzyko związane z operacją

Głęboka stymulacja mózgu obejmuje wykonanie małych otworów w czaszce w celu wszczepienia elektrod do tkanki mózgowej. Procedura obejmuje również operację wszczepienia urządzenia przypominającego rozrusznik serca pod skórę klatki piersiowej. Urządzenie to zawiera baterie potrzebne do głębokiej stymulacji mózgu. Powikłania zabiegu mogą obejmować:

- Nieprawidłowe umieszczenie przewodów z elektrodami, zwanych elektrodami.
- Krwawienie w mózgu.
- Udar mózgu.
- Zakażenie.
- Problemy z oddychaniem.
- Nudności.
- Problemy z sercem.
- Drgawki.

Możliwe działania niepożądane po zabiegu

Działania niepożądane związane z głęboką stymulacją mózgu mogą obejmować:

- Drgawki.
- Zakażenie.
- Ból głowy.
- Dezorientacja i problemy z koncentracją.
- Udar mózgu.
- Powikłania sprzętowe, takie jak erozja przewodu elektrody.
- Tymczasowy ból i obrzęk w miejscu implantacji.

Kilka tygodni po zabiegu urządzenie jest włączane i rozpoczyna się proces znajdowania najlepszych dla użytkownika ustawień. Niektóre ustawienia mogą powodować skutki uboczne, ale często ustępują one wraz z kolejnymi zmianami ustawień urządzenia.

Istnieją rzadkie doniesienia, że terapia DBS wpływa na ruchy potrzebne do pływania. Przed rozpoczęciem pływania należy skonsultować się z lekarzem i zastosować środki ostrożności dotyczące bezpieczeństwa w wodzie.

Możliwe skutki uboczne stymulacji:

- Drętwienie lub mrowienie.
- Napięcie mięśni twarzy lub ramion.
- Problemy z mową.
- Problemy z utrzymaniem równowagi
- Zawroty głowy.
- Zmiany widzenia, takie jak podwójne widzenie.
- Zmiany nastroju, takie jak gniew, mania i depresja [Mayo Clinic].

4.3.4.5 Status refundacyjny w Polsce

Terapia głębokiej stymulacji mózgu, rozliczana w ramach katalogu JGP A03 i A04 (leczenie szpitalne).

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W wyborze ocenianych efektów zdrowotnych w przypadku w wnioskowanej technologii należy również brać pod uwagę zakres dowodów klinicznych, które były podstawą rejestracji technologii. W przypadku wnioskowanej technologii rejestracja odbyła się w procedurze wzajemnego uznawania (MRP, Mutual Recognition Procedure). Podstawą tej procedury było badanie LSM-003 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]) i Duodopa® (lewodopa [20 mg/ml] i karbidopa jednowodna [5 mg/ml]) u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Tym samym należy podkreślić, że wnioskowana technologia została zarejestrowana w oparciu o dane farmakokinetyczne, stąd mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- farmakokinetyka składowych terapii;
- czas spędzony w stanie *on*;
- czas spędzony w stanie *off*;
- ocena zaawansowania choroby Parkinsona w skali UPDRS
- ogólna poprawa pod względem stanu klinicznego.

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);

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem,

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych ciężkich i poważnych,
- przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące skojarzenie lewodopy z karbidopą i entakaponem w analizowanej postaci (tj. żel dojelitowy) z technologiami opcjonalnymi, lub, w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie skojarzenia lewodopy z karbidopą i entakaponem w postaci żelu dojelitowego w analizowanej populacji pacjentów.

Produkt Lecigon® został zarejestrowany w oparciu o badanie farmakokinetyczne, w którym udział wzięło 11 pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona, którzy naprzemiennie stosowali produkt Duodopa®, jako lek porównawczy. 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®. Podsumowując, ze względu na charakter badania, nie oceniano w nim twardych punktów końcowych specyficznych dla zaawansowanej choroby Parkinsona, a jedynie stężenia substancji w osoczu w przypadku obu schematów leczenia.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu skojarzonego zawierającego lewodopę, karbidopę oraz entakapon w postaci żelu dojelitowego (Lecigon®) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona w porównaniu do głębokiej stymulacji mózgu lub apomorfiny w postaci ciągłych wlewów podskórnych lub dojelitowych wlewów lewodopy z karbidopą lub foslewodopy i foskarbidopy w postaci ciągłych wlewów podskórnych, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

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: - 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 <i>on</i>; - czas spędzony w stanie <i>off</i>; - 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.

Aneks 1. Program lekowy

Załącznik B. 90.

LECZENIE ZABURZEŃ MOTORYCZNYCH W PRZEBIEGU ZAAWANSOWANEJ CHOROBY PARKINSONA (ICD-10: G.20)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LÉKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W ramach programu lekowego udostępnia się terapie: 1) apomorfina 2) foslewodopa +foskarbidopa 3) lewodopa + karbidopa 4) lewodopa + karbidopa + entakapon <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. 1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikuje się świadczeniobiorców spełniających wszystkie poniższe kryteria: 1) rozpoznanie choroby Parkinsona w oparciu o aktualne	1. Dawkowanie Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu z zastosowaniem apomorfiny albo foslewodopy+foskarbidopy albo lewodopy+karbidopy albo lewodopy+karbidopy+entakaponu należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych.	1. Badania przy kwalifikacji 1) ocena stanu ruchowego (czas spędzany łącznie w stanie <i>off</i> lub w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami), udokumentowanego w dzienniczku Hausera prowadzonym przez 3 kolejne dni; 2) test z odstawieniem lewodopy z wykonaniem III części MDS UPDRS; 3) ocena neuropsychologiczna: a) psychometryczna ocena nastroju (metoda pierwszego wyboru: Inwentarz Depresji Becka (aktualne wydanie), w razie braku możliwości wiarygodnej samooceny stanu emocjonalnego z uwagi na nasilenie zaburzeń poznawczych – ocena na podstawie wywiadu ustrukturyzowanego przeprowadzanego przez klinicystę (lekarza prowadzącego lub psychologa) z wykorzystaniem skali Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS, b) ocena zaburzeń poznawczych (skala Addenbrooke's Cognitive Examination-III),

<i>MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease;</i> 2) czas trwania choroby ≥ 5 lat; 3) wcześniejsze leczenie: a) w przypadku kwalifikacji do leczenia lewodopą+karbidopą albo foslewodopą+foskarbidopą albo lewodopą + karbidopą + entakaponem: wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej co najmniej 3 lekami lub nieskuteczność monoterapii przy udokumentowanej nietolerancji innych leków (w ocenie neurologa posiadającego doświadczenie w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona), b) w przypadku kwalifikacji do leczenia apomorfina dotychczasowe stosowanie optymalnego leczenia farmakologicznego za pomocą doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona; 4) łączny czas trwania stanów <i>off</i> ≥ 2 godziny, oraz czas trwania stanów <i>on</i> z obecnością uciążliwych dyskinez szczytu dawki ≥ 1 godzina, udokumentowanych w dzienniczku Hausera przez 3 kolejne dni; 5) zachowana dobra odpowiedź na lewodopę (różnica wyniku III części skali MDS UPDRS pomiędzy stanem <i>off</i> i stanem <i>on</i> wynosząca co najmniej 30%; można nie uwzględniać punktów dotyczących drżenia); 6) zapewnienie codziennej obecności i pomocy ze strony opiekuna w zakresie obsługi pompy; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);		w przypadku uzasadnionego podejrzenia otępienia w stadium umiarkowanym (wynik ACE-III <61) pogłębiona diagnostyka; 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); 6) badanie układu krzepnięcia; 7) badanie obrazowe mózgowia (MRI lub jeśli są przeciwwskazania TK); 8) badanie EKG z oceną odstępu QT; 9) kwalifikacja przez chirurga lub gastroenterologa do PEG (w przypadku kwalifikacji do leczenia lewodopa+ karbidopa oraz lewodopa+ karbidopa +entakapon). 2. Monitorowanie leczenia 1) po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia należy wykonać: a) morfologię krwi z rozmazem, b) AspAT, AlAT, c) badanie EKG z oceną odstępu QT (w przypadku terapii apomorfina); oraz dokonać oceny stanu ruchowego (czas spędzany łącznie w stanie <i>off</i> lub w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami) udokumentowanego w dzienniczku Hausera prowadzonym przez 3 kolejne dni. Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania należy powtarzać po każdym kolejnych 12 miesiącach (± 1 miesiąc). 2) nie rzadziej niż raz na 4 miesiące wykonuje się wizytę neurologiczną oraz pielęgniarzką, obejmującą m.in.
--	--	---

8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 5) brak przeciwwskazań do stosowania apomorfiny, foslewodopy+foskarbidopy albo lewodopy+karbidopy albo lewodopy+karbidopy+entakaponu zgodnie z aktualnymi ChPL. 2. Adekwatna odpowiedź na leczenie W ciągu pierwszych 6 miesięcy (± 1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia redukcja o co najmniej 30% czasu spędzanego łącznie w stanie <i>off</i> lub <i>stanie on</i> z uciążliwymi dyskinezami. 3. Kryteria wyłączenia 1) w przypadku zastosowania lewodopy+karbidopy oraz lewodopy+karbidopy+entakaponu, brak potwierdzonej skuteczności leczenia w czasie wstępnego okresu oceny skuteczności, trwającego do 7 dni, podczas którego ustala się w ramach hospitalizacji, czy ciągły wlew dojelitowy lewodopy+karbidopy lub lewodopy+karbidopy+entakaponu, podawanych w postaci żelu przez sondę nosowo-dwunastniczą lub nosowo-dojelitową, przynosi pożądany efekt kliniczny (definiowany jako redukcję o co najmniej 30% czasu spędzanego łącznie w stanie <i>off</i> lub w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami) oraz ustala się wstępną dawkę leku; 2) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 2; 3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt		ocenę stanu ruchowego pacjenta oraz korektę dotychczasowego leczenia; Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty neurologicznej oraz pielęgniarskiej w programie w formie zdalnej konsultacji o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest wydanie leków osobie upoważnionej przez pacjenta w ilości niezbędnej do zabezpieczenia terapii do kolejnej wizyty neurologicznej (w zależności od indywidualnego dawkowania oraz wielkości opakowań poszczególnych leków). Opisane powyżej postępowanie, w tym wynik zdalnej konsultacji i ocena stanu zdrowia dokonana przez lekarza prowadzącego, powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. 3) nie częściej niż raz na 12 miesięcy wykonuje się w zależności od decyzji lekarza prowadzącego następujące konsultacje: a) gastroenterologiczną lub chirurgiczną (w przypadku terapii lewodopa+ karbidopa oraz lewodopa+ karbidopa+entakapon); b) dermatologiczną lub alergologiczną (w przypadku terapii apomorfina lub foslewodopa+foskarbidopa). Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona określa dla
---	--	---

2 stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących, pomimo stosowania optymalnych/maksymalnych dawek leku; 4) niedające się opanować powikłania chirurgiczne, związane z PEG (w przypadku terapii lewodopa+karbidopa oraz lewodopa+karbidopa+entakapon); 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza; 7) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 8) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia; 10) brak możliwości zapewnienia codziennej obecności i pomocy ze strony opiekuna lub brak współpracy pacjenta z opiekunem w zakresie obsługi pompy. 4. Czas leczenia w programie Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia z programu. 5. Kryteria i warunki zamiany terapii		indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: – adekwatna odpowiedź na leczenie (def: redukcja o co najmniej 30% czasu łącznie spędzanego w stanie <i>off</i> lub w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami w ciągu pierwszych 6 miesięcy (± 1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia). Dane gromadzone są w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych i analizowane przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, w tym wskaźników odpowiedzi na leczenie opisanych w pkt. 2., z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej,
--	--	--

Zmiana leczenia dotyczy zmiany z terapii: a) apomorfina na foslewodopę+foskarbidopę; b) apomorfina na lewodopę+karbidopę; c) apomorfina na lewodopę+karbidopę+entakapon; d) foslewodopę+foskarbidopę na apomorfine; e) foslewodopę+foskarbidopę na lewodopa+karbidopę; f) foslewodopę+foskarbidopę na lewodopę+karbidopę+entakapon; g) lewodopa+karbidopę na apomorfine; h) lewodopa+karbidopę na foslewodopę+foskarbidopę; i) lewodopa+karbidopę na lewodopę+karbidopę+entakapon; j) lewodopa+karbidopa+entakapon na apomorfine; k) lewodopa+karbidopa+entakapon na lewodopę+karbidopę; l) lewodopa+karbidopa+entakapon na foslewodopę+foskarbidopę. Zmiana jest możliwa w następujących sytuacjach: 1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 2 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących; 2) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii; 3) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta;		zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	---

Kwalifikacja pacjenta do kolejnego leku w ramach programu lekowego wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona.		
---	--	--

Aneks 2. Porównanie systemów Lecigon® vs Duodopa®

Poniższa tabela przedstawia porównanie systemów infuzyjnych stosowanych w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona: Lecigon® i Duodopa®.

Kryterium	Lecigon® (pompa Crono® LECIG)	Duodopa® (pompa CADD-Legacy 1400)
Substancje czynne	Levodopa + Karbidopa + Entakapon	Levodopa + Karbidopa
Działanie farmakologiczne	Entakapon wydłuża czas działania lewodopy, zmniejsza dawki	Brak inhibitora COMT, większe dawki lewodopy wymagane
Objętość dzienna leku	Niższa objętość infuzji dzięki obecności entakaponu - ampułko-strzykawka 47 ml	Większa objętość żelu do podaży - 1 kartdridż 100 ml
Wielkość i waga pompy	Mala (55x155 mm), lekka (227 g z wkładem), kompaktowa	Większa (197x100 mm), cięższa (ok. 500 g z wkładem)
Dyskrecja i mobilność	Wysoka - noszona na pasku lub w kieszeni	Ograniczona - często noszona w torbie
Intuicyjność obsługi	Wysoka - prosty interfejs, jednoznaczne komunikaty	Mniej intuicyjna, wymaga szkolenia
Dokładność	+/- 3%	+/- 10%
Zasilanie	Bateria CR123A - długa żywotność - ok. 90x47 ml infuzji	Dwie baterie AA - ok. 6,25x100 ml infuzji
Natężenie przepływu, min-maks.	0-20 ml/h, przyrosty co 0,1 ml/h	0-20 ml/h, przyrosty co 0,1 ml/h
Możliwość programowania dawki	Tak - dawka podstawowa i bolusy	Tak - dawka podstawowa i bolusy

Wnioski: Lecigon® zapewnia większy komfort pacjenta, uproszczoną obsługę, większą mobilność oraz dodatkową korzyść farmakologiczną (entakapon). Może to prowadzić do lepszego przestrzegania terapii i poprawy jakości życia w zaawansowanej chorobie Parkinsona. W badaniu Öthman 2021 Większość pacjentów wcześniej leczonych LCIG uważała, że pompa Crono® LECIG została ulepszona zarówno pod względem łatwości obsługi, jak i pod względem wymiany kasety/strzykawki. Wszyscy pacjenci uważali, że rozmiar pompy uległ poprawie.

Spis tabel

Tab. 1. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - dane za 2023 oraz 2019 r.....	13
Tab. 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	16
Tab. 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	21
Tab. 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	22
Tab. 5. Działania niepożądane - Lecigon®.....	29
Tab. 6. Ceny Lecigon®.....	33
Tab. 7. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.....	33
Tab. 8. Wcześniejsze rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące terapii zaawansowanej choroby Parkinsona.....	35
Tab. 9. Zestawienie wybranych komparatorów.....	44
Tab. 10. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).....	46
Tab. 11. Charakterystyka komparatorów – preparat Duodopa® (lewodopa + karbidopa)....	47
Tab. 12. Działania niepożądane - Duodopa®.....	53
Tab. 13. Charakterystyka komparatorów – preparat Dacepton® (Apomorfina).	56
Tab. 14. Działania niepożądane - Dacepton®.....	60
Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – preparat Produodopa® (Foslewodopa i foskarbidopa).	62
Tab. 16. Obliczanie dawek równoważnych lewodopy.	64
Tab. 17. Sugerowana początkowa godzinowa szybkość infuzji produktu leczniczego Produodopa®.....	65
Tab. 18. . Określenie objętości produktu leczniczego Produodopa zalecanej do podania dawki nasycającej.	66
Tab. 19. Opcja dawki dodatkowej produktu leczniczego Produodopa®.....	67
Tab. 20. Działania niepożądane - Produodopa®.....	70
Tab. 21. Przeciwwskazania do głębokiej stymulacji mózgu [PTChPiIZR 2022].....	75
Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	80

Bibliografia

- AEK Lecigon** Lecigon® (lewodopa + karbidopa + entakapon) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2025.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AWMSG 2023** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. Levodopa/carbidopa/entacapone (Lecigon®) Dostęp online: <https://www.ncpe.ie/levodopa-carbidopa-entacapone-intestinal-gel-lecigon-hta-id-21068/> [2025.05.28].
- Boczarska-Jedynak 2017** Medycyna praktyczna. Magdalena Boczarska-Jedynak. Dostęp online: <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/159336,gleboka-stymulacja-mozgu-w-chorobie-parkinsona> [2025.05.28].
- ChPL Dacepton** Charakterystyka Produktu Leczniczego Dacepton®. Dostęp online: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [2025.05.28].
- ChPL Duodopa** Charakterystyka Produktu Leczniczego Duodopa®. Dostęp online: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [2025.05.28].
- ChPL Lecigon** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lecigon®. Dostęp online: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [2025.05.28].
- ChPL Produodopa** Charakterystyka Produktu Leczniczego Produodopa®. Dostęp online: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [2025.05.28].
- EAN/MDS-ES 2022** Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmitowska K, Berg D, Corvol JC, Fabbrini G, Ferreira J, Foltynie T, Mir P, Schrag A, Seppi K, Taba P, Ruzicka E, Selikhova M, Henschke N, Villanueva G, Moro E. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. Mov Disord. 2022 Jul;37(7):1360-1374.
- GSoN 2024** Höglinger G; German Parkinson's Guidelines Committee; Trenkwalder C. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease (guideline of the German Society for Neurology). Neurol Res Pract. 2024 Jun 6;6(1):30.
- HAS 2022** Haute Autorité de Santé. LECIGIMON (lévodopa/carbidopa/entacapone). Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3330861/fr/lecigimon-levodopa-carbidopa-entacapone [2025.05.28].
- Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2019** Mapy potrzeb zdrowotnych. Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Dostęp online: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/> [2025.05.28].
- Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2023** Mapy potrzeb zdrowotnych. Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Dostęp online: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gus-i-nfz/> [2025.05.28].
- Mayo Clinic** Deep brain stimulation. Dostęp online: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/deep-brain-stimulation/about/pac-20384562> [2025.05.28].
- MDS 2015** Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015 Oct;30(12):1591-601.
- MP** Medycyna praktyczna. Dostęp online: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.IX.F.1> [2025.05.28].
- NCPE 2022** National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland. Levodopa/carbidopa/entacapone intestinal gel (Lecigon®) Dostęp online:

	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/levodopa-carbidopa-entacapone-levigon/ [2025.05.28].
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence. Levodopa, carbidopa monohydrate and entacapone intestinal gel for treating the symptoms of advanced Parkinson's disease. Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta10983 [2025.05.28].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r.
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 Mar 31;11(4):254.
Popławska-Domaszewicz 2024	Popławska-Domaszewicz K, Siuda J, Rudzińska-Bar M, Budrewicz S, Koziorowski D, Bogucki A, Chaudhuri KR, Sławek J. Challenges of equitable access to device-aided therapies for advanced Parkinson's Disease in Poland - expert consensus and treatment recommendations. Neurol Neurochir Pol. 2024;58(6):608-616.
PTChPiZR 2022	Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. Polski Przegląd Neurologiczny 2022; 18 (2), 61-84.
PTChPiZR 2023	Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (2023). Pol. Przegl. Neurol 2023;19(4):259-267.
PTN 2014	Bogucki A, Sławek J, Boczarska-Jedynak M, Gajos A, Opala G, Rudzińska M, Szczudlik A. Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. Polski Przegląd Neurologiczny, 2014, tom 10, nr 1, s. 15-22.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Sławek 2017	Medycyna praktyczna. Jarosław Sławek. Dostęp online: https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/151060,choroba-parkinsona [2025.05.28].
SMC 2024	Scottish Medicines Consortium. Levodopa/carbidopa/entacapone (Lecigon®) Dostęp online: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/levodopacarbidopaentacapone-lecigon-full-smc2507/ [2025.05.28].
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023.
Zlecenie AOTMiT 046/2012	Duodopa (levodopum+carbidopum), żel dojelitowy, 20 mg/ml+5 mg/ml, 7 kasetek po 100 ml w ramach programu lekowego: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona. Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=125 [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 047/2012	Neupro, rotygotyna, plastry, 4 mg/24 h, 7 plastrów, Neupro, rotygotyna, plastry, 4 mg/24 h, 28 plastrów, Neupro, rotygotyna, plastry, 6 mg/24 h, 7 plastrów, Neupro, rotygotyna, plastry, 6 mg/24 h, 28 plastrów, Neupro, rotygotyna, plastry, 8 mg/24 h, 7 plastrów, Neupro, rotygotyna, plastry, 8 mg/24 h, 28 plastrów, we wskazaniu wynikającym z wniosków refundacyjnych

	oraz o ustalenie ceny urzędowej. Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=122 [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 10/4/2010	Leczenie choroby i zespołu Parkinsona przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną trihexyphenidylum. Dostęp online: http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=236 [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 11/4/2010	Leczenie choroby i zespołu Parkinsona przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ropinirolum. Dostęp online: http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=236 [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 113/2017	Dacepton, Apomorphini hydrochloridum hemihydricum, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 fiol. 20 ml, EAN: 5909991247904 w ramach programu lekowego: Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej w ciągłym wlewie podskórnym (ICD-10 G20) . Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5109-113-2017-zlc [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 14/1/2010	Leczenie choroby Parkinsona przy wykorzystaniu produktu leczniczego piribedilum (Pronoran®). Dostęp online: http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=198 [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 145/2013	Dacepton, apomorphini hydrochloridum, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 10 mg/ml (50 mg/5ml), ampułki 5 ml, EAN 5909990959600 w ramach uzgodnionego programu lekowego: leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie". Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=1102 [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 149/2023	Foslewodopa/foskarbidopa (Produodopa®) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8299-149-2023-zlc [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 15/05/2009	Rotygotyna (Neupro®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona. Dostęp online: http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=112 [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 158/2013	Parkopan (trihexyphenidyl), tabletki a 5 mg we wskazaniu: choroba Parkinsona. Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=1202 [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 158/2015	Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,088 mg, 30 szt., EAN 590990804405; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,018 mg, 30 szt., EAN 5909990804443; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35, 30 szt., EAN 5909990804467; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 100 szt., EAN 590999084474; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 100 szt., EAN 5909990804498; Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 30 nszt., EAN 5909990804481. Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4232-158-2015-zlc [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 16/05/2009	Rasagilina (Azilect®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona. Dostęp online: http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=112 [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 17/05/2009	Entakapon (Comtess®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona. Dostęp online: http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=112 [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 226/2016	Duodopa, (levodopum carbidopum), żel dojelitowy, 20 mg/ml 5 mg/ml, 1 szt - 7 kasetek po 100 m, EAN 5909990419135 w ramach programu lekowego: leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20). Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4822-226-2016-zlc [2025.05.28].

Zlecenie AOTMiT 233/2014	APO-go PFS, Apomorphini hydrochloridum, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampulko-strzykawek po 10 ml, EAN 5909991000240; APO-go PEN, Apomorphini hydrochloridum, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml, EAN 5909991000233. Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3456 [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 45/13/2010	Zasadność finansowania preparatu złożonego levodopum, carbidopum, entacapomum (Stalevo®) w chorobie Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych. Dostęp online: http://www.wold.aotm.gov.pl/index.php?id=198 [2025.05.28].
Zlecenie AOTMiT 9/4/2010	Leczenie choroby i zespołu Parkinsona przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną biperidenum. Dostęp online: http://www.wold.aotm.gov.pl/index.php?id=236 [2025.05.28].
ZN 2022	Zorginstituut Nederland. GVS-advies levodopa/carbidopa/entacapon intestinale gel (Lecigon®) voor de behandeling van Parkinson. Dostęp online: https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/11/02/gvs-advies-lecigon-bij-parkinson [2025.05.28].